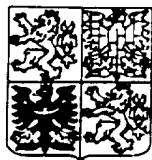


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLŮVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **896-93**

(22) Přihlášeno: 14. 05. 93

(30) Právo přednosti:
15. 05. 92 JP 92/122476

(40) Zveřejněno: 15. 06. 94

(47) Uděleno: 03. 05. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12. 06. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 C 251/60
C 07 D 309/30
// **A 61 K 31/365**

(73) Majitel patentu:

Sankyo Company Limited, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Kogen Hiroshi, Shinagawa-ku, JP;

Koga Teiichiro, Shinagawa-ku, JP;

Komai Toru, Shinagawa-ku, JP;

Iwabuchi Haruo, Shinagawa-ku, JP;

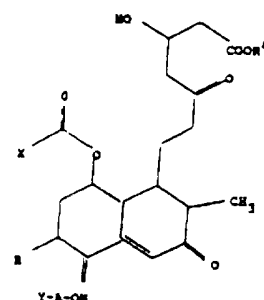
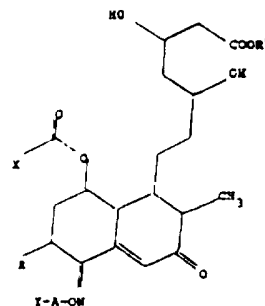
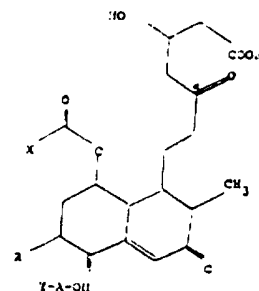
Kurabayashi Masaaki, Shinagawa-ku, JP;

(54) Název vynálezu:

**Oktahydronaftalenové oximové deriváty,
způsob jejich výroby a farmaceutické
prostředky s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Jsou popsány oktahydronaftalenové oximové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají význam uvedený v hlavním nároku. Tyto látky působí inhibiči biosyntézy cholesterolu a je možno je užít pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení a profylaxi chorob, u nichž dochází ke zvýšení koncentrace cholesterolu v krvi. Dále je popsán způsob výroby těchto látek oxidací sloučeniny obecného vzorce II, kde X, Y, R a A mají význam, uvedený v nároku I a R^a znamená alkylovou, alkenylovou nebo aralkylovou skupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, kde X, Y, R, R^a a A mají význam, uvedený v nároku I, načež se popřípadě sloučenina obecného vzorce III podrobí deesterifikaci za vzniku sloučeniny obecného vzorce I a popřípadě se sloučenina obecného vzorce III nebo obecného vzorce I převede na jakýkoliv jiný ester nebo sůl. Dále jsou popsány farmaceutické prostředky, které tyto látky obsahují.



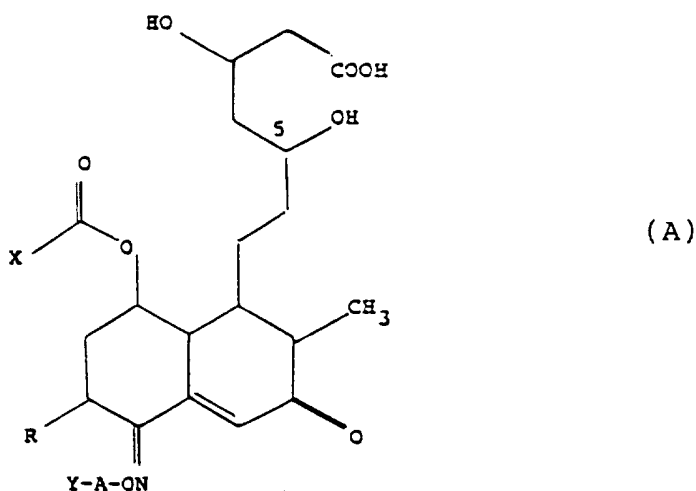
Oktahydronaftalenové oximové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se vztahuje na sérii nových oktahydronaftalenových oximových derivátů, které mají schopnost inhibovat biosyntézu cholesterolu. Vynález se rovněž vztahuje na metody a přípravky, užívající tyto sloučeniny, stejně jako na způsoby jejich výroby.

Dosavadní stav techniky

Je známa řada sloučenin, které mohou být obecně popsány jako 7-/substituované 1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydronaftyl/-3,5-dihydroxyheptanoáty, ze kterých jsou za nejbližší považovány takové sloučeniny, které mají vzorec A:

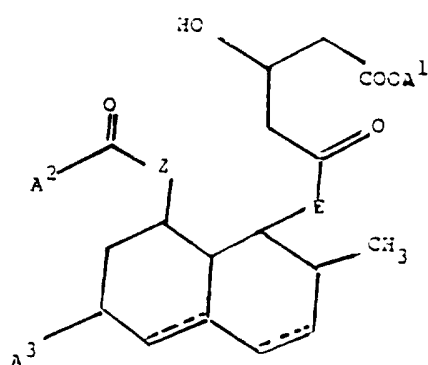


kde

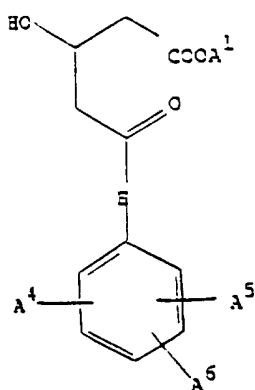
A, R, X a Y mají v podstatě význam, jak je definován ve vztahu ke sloučeninám podle vynálezu. Tyto sloučeniny jsou mezi jiným popsány v evropském patentovém spisu č. 314 435, který rovněž popisuje detailněji než zde vývoj a předchůdce těchto typů sloučenin. Má se za to, že tyto sloučeniny vzorce A jsou nejbližšími sloučeninami ke sloučeninám podle tohoto vynálezu. Tyto sloučeniny, podle dřívějších znalostí v oboru, stejně jako sloučeniny podle vynálezu, mají schopnost inhibovat biosyntézu cholesterolu a mo-

hou tak být užity pro léčení a profylaxi různých onemocnění, způsobených hypercholesterolemií, takových jako ateroskleróza a různé srdeční poruchy.

Jiné podobné třídy sloučenin, které také mají určitou podobnost se sloučeninami podle vynálezu, jsou takové sloučeniny, které byly popsány v japonské patentové Kokai přihlášce č. Sho 60-123445 (evropský patentový spis č. 142 146) a v Journal of Medicinal Chemistry 32, 197 (1989). Mohou být reprezentovány vzorci B a C



(B),



(C),

kde

E znamená skupinu vzorce $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ nebo $-(CH_2)_3-$,

A^1 znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

A^2 znamená nižší alkylovou skupinu,

A^3 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

A^4 , A^5 a A^6 , které jsou stejné nebo různé, každý znamená atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu.

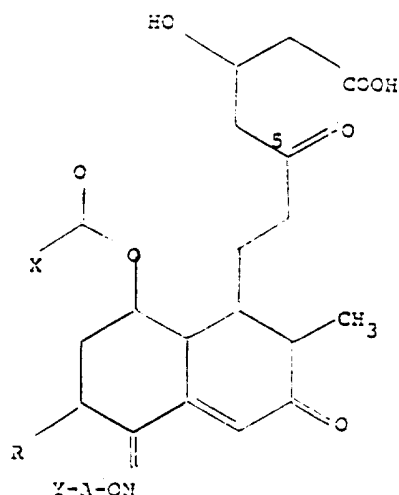
Jsou rovněž známy sloučeniny, odpovídající sloučeninám vzorce B a C, ale mající hydroxyskupinu v poloze 5 místo 5-oxoskupiny. Je známo, že mají schopnost inhibovat biosyntézu cholesterolu, která je důsledně větší, než inhibice odpovídající 5-oxosloučeninami.

Evropský patentový spis EP 76 601 popisuje oktahydronaftalenové deriváty, které jsou v poloze 5 substituovány skupinou obecného vzorce $=N-OR^3$, v níž R^3 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek. Tyto látky mají antihypocholesterolemický účinek. V evropském patentovém spisu č. 349 063 jsou popsány oktahydronaftalenové deriváty, které rovněž mají antihypocholesterolemický účinek, avšak jejichž poloha 4 oktahydronaftalenového kruhu je jednoduchou nebo dvojnou vazbou vázána na kyslík nebo včleněna do uhlíkového kruhu, obsahujícího 4 až 7 atomů uhlíku. V evropském patentovém spisu č. 245 003 se popisují oktahydronaftalenové deriváty s antihypocholesterolemickým účinkem, jimž chybí substituent v poloze 5 na oktahydronaftalenovém kruhu.

V současnosti bylo překvapivě nalezeno, že 5-oxosloučeniny, odpovídající 5-hydroxysloučeninám vzorce A, mají signifikantně větší inhibiční aktivitu na biosyntézu cholesterolu, než 5-hydroxysloučeniny vzorce A.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nové sloučeniny obecného vzorce I



(I),

kde

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxyskupinu,

X znamená

alkylovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, arylovou skupinu, mající od 6 do 10 atomů uhlíku, aralkylovou skupinu, ve které alkylová skupina, mající od 1 do 6 atomů uhlíku, je substituována nejméně jednou arylovou skupinou s uhlíkovým kruhem, mající od 6 do 10 atomů uhlíku, nebo

heterocyklickou skupinu, mající 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých od 1 do 3 jsou heteroatomy, vybrané ze skupiny, sestávající z atomů dusíku, kyslíku a síry,

uvedené alkylové a alkenylové skupiny jsou nesubstituované nebo mají nejméně jeden substituent, zvolený ze skupiny, tvořené substituenty (a), definované níže, a zmíněné cykloalkylové, arylové, aralkylové a heterocyklické skupiny jsou nesubstituované nebo mají nejméně jeden substituent, zvolený ze skupiny, tvořené substituenty B, níže definované,

A znamená jednoduchou vazbu, alkylenovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, nebo alkadienylenovou skupinu, mající od 5 do 10 atomů uhlíku, zmíněné alkylenové, alkenylenové a alkadienylenové skupiny jsou nesubstituované nebo mají nejméně jeden substituent, zvo-

lený ze skupiny, tvořené substituenty C, definované níže,

Y znamená

atom vodíku,

arylovou skupinu, mající od 6 do 15 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, mající 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž od 1 do 3 jsou heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry, nebo heterocyklickou skupinu, která má 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž od 1 do 3 jsou heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry a která je připojena k benzenovému kruhu,

uvedené arylové, cykloalkylové a heterocyklické skupiny jsou nestituované nebo mají nejméně jeden substituent, zvolený ze skupiny, tvořené substituenty D, níže definované.

Substituenty (a)

Atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxykupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acyloxykupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aminoskupiny, karboxyskupiny a chráněné karboxyskupiny,

substituenty B

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxykupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acyloxykupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aminoskupiny, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku a halogenalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku,

substituenty C

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxykupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxykupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkyloxykupiny, alifatické karboxylové acyloxykupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acyloxykupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, aminoskupiny, alkylamino-

skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, dialkylaminoskupiny, ve kterých každá alkylová skupina má od 1 do 4 atomů uhlíku, arylaminoskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, diarylaminoskupiny, ve kterých každá arylová skupina má od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkylaminoskupiny, diaralkylaminoskupiny, alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, karboxyskupiny a chráněné karboxyskupiny, ve kterých arylové skupiny zmíněných aryloxy-, aralkyloxy-, aromatických karboxylových acyloxy-, arylamino-, diarylamino-, aralkylamino-, diaralkylamino- a aromatických karboxylových acylaminoskupin jsou nesubstituované nebo mají nejméně jeden substituent, vybraný ze skupiny, tvořené substituenty E, definované níže, a ve které aralkylová část každé z uvedených aralkyloxy-, aralkylamino-, a diaralkylaminoskupin je alkylovou skupinou, která má od 1 do 6 atomů uhlíku, která je substituovaná nejméně jednou arylovou skupinou, mající od 6 do 10 atomů uhlíku,

substituenty D

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxyskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkyloxyskupiny, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, merkaptoskupiny, alkylthioskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, arylthioskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkylthioskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, dialkylaminoskupiny, ve kterých každá alkylová skupina má od 1 do 4 atomů uhlíku, arylaminoskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, diarylamino- skupiny, ve kterých každá arylová skupina má od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkylaminoskupiny, diaralkylaminoskupiny, alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, a alkylové skupiny, které mají od 1 do 5 atomů uhlíku a které jsou substituované nejméně jedním substituentem, zvoleným ze skupiny, tvořené substituenty F, níže definované, kde arylové skupi-

ny zmíněných aryloxy-, aralkyloxy-, aromatických karboxylových acyloxy-, arylthio-, aralkylthio-, arylamino-, diarylamino-, aralkylamino-, diaralkylamino- a aromatických karboxylových acylaminoskupin jsou nesubstituované nebo mají nejméně jeden substituent, zvolený ze skupiny, tvořené substituenty E, níže definované a ve které aralkylová část každé z uvedených araloxy-, aralkylthio-, aralkylamino- a diaralkylaminoskupin je alkylovou skupinou, která má od 1 do 6 atomů uhlíku, která je substituována nejméně jednou arylovou skupinou, mající od 6 do 10 atomů uhlíku,

substituenty E

alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny a aminoskupiny,

substituenty F

atomy halogenu, hydroxyskupiny a alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

Vynález se také týká farmaceutických přípravků, obsahujících účinnou látku k inhibici cholesterolové biosyntézy ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem, ve kterém uvedené činidlo je zvoleno ze skupiny, tvořené sloučeninami vzorce I, jak byly svrchu definovány, a jejich farmaceuticky přijatelnými solemi a estery.

Těmito prostředky je možno léčit savce, trpícího poruchou, vznikající z dispalence krevního cholesterolu, tak, že se podá uvedenému savci účinné množství látky, inhibující biosyntézu cholesterolu, kde zmíněná látka je zvolena ze skupiny, tvořené sloučeninami vzorce I, jak byla svrchu definována, a jejich farmaceuticky přijatelnými solemi a estery.

Vynález se rovněž vztahuje na způsob výroby sloučenin podle vynálezu, který je v dalším detailněji popsán.

Ve svrchu uvedeném vzorci I v případě, že X znamená alkylovou skupinu, může jít o alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, výhodně od 1 do 7 atomů uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, sek.butylovou, isobutylovou, terc.butylovou, pentylovou, 1-methylbutylovou, 2-methylbutylovou, isopentylovou, 1,1-dimethylpropylovou, neopentylovou, 1,2-dimethylpropylovou, 1-ethylpropylovou, hexylovou, 1-methylpentylovou, 2-methylpentylovou, 1,1-dimethylbutylovou, 1,3-dimethylbutylovou, 1-ethylbutylovou, 2-ethylbutylovou, 1-methyl-1-ethylpropylovou, heptylovou, 1-methyl-2-ethylbutylovou, 2-methyl-2-ethylbutylovou, oktylovou, 1-methylheptylovou, 2-ethylhexylovou, 1,1,3,3-tetramethylbutylovou, nonylovou, decylovou nebo 3,7-dimethyloktýlovou skupinu. Takové skupiny mohou být nesubstituované nebo mohou být substituované nejméně jedním substituentem, zvoleným ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty (a), níže uvedenými příklady. Není žádné určité omezení pokud jde o počet takových substituentů, vyjma takové, které vychází z počtu substituovaných poloh (tj. 3 v methylové skupině, 5 v ethylové skupině a tak dále), nebo sterickými omezeními. Avšak obecně se dává přednost od 1 do 4, mnohem výhodněji od 1 do 3 substituentů.

Totéž platí pro ostatní substituované skupiny, kde žádné specifické počty substituentů nejsou uváděny. Specifické příklady výhodných substituovaných alkylových skupin zahrnují trichlor-methylové, trifluormethylové, chlormethylové, fluormethylové, brommethylové, jodmethylové, hydroxymethylové, karboxymethylové, methoxykarbonylmethylové, ethoxykarbonylmethylové, methoxymethylové, ethoxymethylové, propoxymethylové, butoxymethylové, aminomethylové, acetoxymethylové, propionyloxymethylové, butyryloxymethylové, pivaloyloxymethylové, 2,2,2-trichlorethylové, 2,2,2-trifluorethylové, 1-chlorethylové, 2-chlorethylové, 1-fluorethylové, 2-fluorethylové, 2-bromethylové, 2-jodethylové, 1-hydroxyethylové, 2-hydroxyethylové, 2-karboxyethylové, 2-methoxykarbonylethylové, 2-ethoxykarbonylethylové, 2-methoxyethylové, 2-propoxyethylové, 2-butoxyethylové, 1-aminoethylové, 2-aminoethylové, 2-acetoxyethylové, 2-propionyloxyethylové, 2-butyryloxyethylové, 2-pivaloyloxyethylové, 3-chlorpropylové, 1-fluorpropylové, 3-fluorpropylové, 3-brompropylové,

3-jodpropylové, 1,1-difluorpropylové, 3-hydroxypropylové, 3-karboxypropylové, 3-methoxykarbonylpropylové, 3-ethoxykarbonylpropylové, 1-ethoxykarbonyl-1-methylethylové, 1-amino-3-methoxykarbonylpropylové, 1-fluor-1-methylpropylové, 1-ethyl-1-fluorpropylové, 1-amino-2-methylpropylové, 4-hydroxybutylové, 3-acetoxy-1,1-dimethylpropylové, 4-acetoxy-1-methylbutylové, 3-hydroxy-1,1-dimethylpropylové, 4-ethoxykarbonyl-1-methylbutylové, 1-chlor-1-methylpropylové a 4-hydroxy-1,1-dimethylbutylové skupiny.

Když X znamená alkenylovou skupinu, může jít o alkenylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, výhodně od 3 do 7 atomů uhlíku. Příklady zahrnují 1-propenylovou, 2-propenylovou, 1-methylvinyllovou, 2-butenylovou, 3-butenylovou, 1-methyl-1-propenylovou, 2-methyl-2-propenylovou, 3-methyl-2-butenylovou, 2-pentenylovou, 3-pentenylovou, 4-hexenylovou, 1-hexenylovou, 5-heptenylovou, 2-oktenylovou, 4-oktenylovou, 2-nonenylovou, 4-nonenylovou, 3-decenylovou nebo 5-decenylovou skupinu. Takové skupiny mohou být nesubstituované nebo mohou být substituované nejméně jedním substituentem ze svrchu definované a níže příklady uvedené skupiny, tvořené substituenty (a).

Když X znamená cykloalkylovou skupinu, může jít o skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, výhodně od 3 do 7 atomů uhlíku, a to monocyklickou nebo polycyklickou, například bicyklickou skupinu a v případě polycyklických skupin může být spojena nebo přemostěna cyklickou uhlovodíkovou skupinou. Příklady takových skupin zahrnují cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové, cyklohexylové, cykloheptylové, cyklooktylové, cyklononylové, cyklodecyllové, bornylové, norbornylové a adamantylové skupiny. Z těch se zejména dává přednost monocyklickým skupinám, majícím od 3 do 7 atomů uhlíku, a nejvíce cyklopropylovým, cyklopentylovým a cyklohexylovým skupinám.

Když X znamená arylovou skupinu, je to aromatická skupina s uhlíkovým kruhem, která může mít od 6 do 10 atomů uhlíku v kruhu, mnohem výhodněji 6 nebo 10 uhlíkových atomů v kruhu. Příklady zahrnují fenylové, 1-naftylové a 2-naftylové skupiny, výhodně fe-

nylové skupiny. Specifické příklady výhodných substituovaných arylových skupin zahrnují 2-chlorfenylové, 3-chlorfenylové, 4-chlorfenylové, 2-fluorfenylové, 3-fluorfenylové, 4-fluorfenylové, 2-trifluormethylfenylové, 3-trifluormethylfenylové, 4-trifluormethylfenylové, 2-hydroxyfenylové, 3-hydroxyfenylové, 4-hydroxyfenylové, 2-methoxyfenylové, 3-methoxyfenylové, 4-methoxyfenylové, 2-acetoxifenylové, 3-acetoxifenylové, 4-acetoxifenylové, 2-methylfenylové, 3-methylfenylové, 4-methylfenylové, 2-ethylfenylové, 3-ethylfenylové, 4-ethylfenylové, 2-propylfenylové, 3-propylfenylové, 4-propylfenylové, 2-isopropylfenylové, 3-isopropylfenylové, 4-isopropylfenylové, 2,6-dimethylfenylové, 3,4-dimethylfenylové, 3,5-dimethylfenylové a 2,5-dimethylfenylové skupiny.

Když X znamená aralkylovou skupinu, jde o alkylovou skupinu, mající od 1 do 6 atomů uhlíku, která je substituovaná nejméně jednou arylovou skupinou, jak je definována svrchu. Výhodně má vcelku od 7 do 12 atomů uhlíku, mnohem výhodněji od 7 do 9 atomů uhlíku, alkylová část má výhodně od 1 do 6 atomů uhlíku, mnohem výhodněji od 1 do 3 atomů uhlíku a nejvýhodněji 1 nebo 2 atomy uhlíku, a arylová část výhodně má od 6 do 10 atomů uhlíku, mnohem výhodněji 6 nebo 10 atomů uhlíku, a nejvýhodněji je fenylovou skupinou. Může mít jednu nebo více, výhodně od 1 do 3 takových arylových skupin, nejvýhodněji jednu takovou arylovou skupinu. Příklady takových skupin zahrnují benzylové, benzhydrylové, tritylové, alfa-methylbenzylové, alfa-naftylmethylové, beta-naftylmethylové, fenethylové, 3-fenylpropylové, 1,1-dimethylbenzylové, 4-fenylbutylové, 1-methyl-3-fenylpropylové, 5-fenylpentylové a 6-fenylhexylové skupiny. Takové skupina mohou být nesubstituované nebo mohou být substituované nejméně jedním substituentem, zvoleným ze skupiny, tvořené substituenty B, svrchu definované a níže příklady uvedené. Specifické příklady výhodných substituovaných arylových skupin zahrnují svrchu uvedené nesubstituované skupiny, ve kterých fenylová skupina je nahrazena jednou ze substituovaných arylových skupin, svrchu příklady uvedených, ve vztahu k substituovaným arylovým skupinám, které mohou být reprezentovány X.

Když X znamená heterocyklickou skupinu, obsahuje tato skupina 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých od 1 do 3 jsou atomy kyslíku a/nebo síry a/nebo dusíku. Kde skupina obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy, mohou být volně zvoleny z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry. Kde skupina obsahuje 3 heteroatomy, dává se přednost tomu, aby 1, 2 nebo 3 z nich měly být atomy dusíku, a tedy 2, 1 nebo 0 by měly být atomy kyslíku nebo síry. Může to být plně nenasyčená heterocyklická skupina a příklady takových skupin zahrnují 2-furylové, 3-furylové, 2-thienylové, 3-thienylové, 2-thiazolylové, 4-thiazolylové, 1-pyrrolylové, 2-pyrrolylové, 3-pyridylové, 4-pyridylové, 2-pyrimidinylové, 2-pyrimidinylové, 2-pyranylové, 4-pyranylové, 3-isoxazolylové, 5-isoxazolylové, 2-oxazolylové a 5-oxazolylové skupiny. Alternativně to může být úplně nebo částečně nasycená skupina, například 2-tetrahydrofurylová, 3-tetrahydrofurylová, 2-tetrahydrothienylová, 3-tetrahydrothienylová, 1-pyrrolidinylové, 3-pyrrolidinylové, 2-piperazylové, piperidinové, 2-piperidylová, morfolinová, 3-morfolinová, 2-tetrahydropyranylová, 4-tetrahydropyranylová, 1,4-dioxan-2-ylová, 1,3-dioxan-4-ylová nebo 1,3-dioxan-5-ylová skupina. Z těch se dává přednost pěti a šestičlenným nenasyčeným heterocyklickým skupinám, obsahujícím od 1 do 3 atomů kyslíku a/nebo atomů síry a/nebo atomů dusíku.

Když X znamená alkylovou skupinu nebo alkenylovou skupinu, takové skupiny mohou být substituované nebo nesubstituované a v případě, že jsou substituované, substituenty jsou zvoleny ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty (a). V principu zde není žádné omezení o počtu substituentů na jakékoli alkylové nebo alkenylové skupině, reprezentované X, až na omezení, diktované počtem substituovatelných poloh, a možná sterickými omezeními. Avšak obecně se dává přednost skupinám, kde by mělo být od 1 do 4, výhodněji 1 nebo 2 z těchto substituentů. V případě dvou nebo více takových substituentů mohou být tyto substituenty stejné nebo odlišné, a příklady zahrnují následující skupiny a atomy:

halogenované atomy, takové jako atomy chloru, bromu, jodu a fluoru,

hydroxyskupiny,

alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, takové jako methoxy a ethoxyskupiny,

alifatické karboxylové acyloxyskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, zejména alkanoyloxyskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, takové jako acetoxy-, propionyloxy-, butyloxy-, valeryloxy-, isovaleryloxy- a pivaloyloxyskupiny,

aminoskupiny,

karboxyskupiny a

chráněné karboxyskupiny, ve kterých ochranná skupina má výhodně níže uvedený význam.

Ochranné skupiny pro karboxyskupinu jsou dobře známé v oboru a školený pracovník by neměl mít žádnou obtíž v určení, jaká skupina může být užita.

Příklady takových skupin zahrnují nižší alkylové skupiny, tj. mající od 1 do 4 atomů uhlíku, k vytvoření chráněných skupin takových, jako methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová nebo terc.butoxykarbonylová skupina,

aralkylové skupiny, výhodně jak byly svrchu definovány jako skupiny, které mohou být reprezentovány X, k vytvoření aralkyloxykarbonylových skupin, takových jako benzyloxykarbonylových, difenylmethoxykarbonylových, 4-nitrobenzyloxykarbonylových a 2-nitrobenzylkarbonylových skupin, nižší alkenylové a halogenalkenylové skupiny, tj. mající od 1 do 4 atomů uhlíku, k vytvoření alkenyloxykarbonylové nebo halogenalkenyloxykarbonylové skupiny, takové jako allyloxykarbonylové a 2-chlorallyloxykarbonylové skupiny, nižší halogenalkylové skupiny, tj. mající od 1 do 4 atomů uhlíku, k vytvoření halogenalkoxykarbonylové skupiny, takové jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonylové, a 2,2,2-tribromethoxykarbonylové skupiny, a tri(substituovaných)-silylalkylových skupin, ve kterých substituenty jsou výhodně alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, k vytvoření silylalkoxykarbonylové skupiny, takové jako 2-(trimethylsilyl)-

ethoxykarbonylové skupiny. Ostatní ochranné skupiny, které mohou být užity, jsou uvedeny v následujícím jako esterové skupiny pro vytváření esterů sloučenin podle vynálezu. Když je zde odkaz na "chráněné karboxyskupiny", tj. ve vztahu k substituentům (a), B, C, D a E, jsou zahrnuty všechny takové ochranné skupiny.

Z těchto substituentů nejvýhodnějšími jsou atomy halogenu, hydroxyskupiny, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, karboxyskupiny a chráněné karboxyskupiny, a nejvýhodnější ze všech jsou atomy halogenu a karboxyskupiny.

Když X znamená cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, mohou takové skupiny být substituované nebo nesubstituované, a jsou-li substituované, jsou substituenty zvoleny ze svrchu definované skupiny, sestávající ze substituentů B. V principu zde není žádné omezení, pokud jde o počet substituentů na jakékoli cykloalkylové, arylové, aralkylové nebo heterocyklické skupině, reprezentované X, vyjma takových, diktovaných počtem substituovatelných poloh a možná sterickými omezeními. Avšak obecně se dává přednost přítomnosti 1 až 4, mnohem výhodněji 1 až 2 takových substituentů, které mohou být stejné nebo odlišné, a příklady zahrnují následující skupiny a atomy:

atomy halogenu, jako atomy chloru, bromu, jodu a fluoru,

hydroxyskupiny,

alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, jako methoxy- a ethoxyskupiny,

alifatické karboxylové acyloxyskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, zejména alanoyloxyskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, jako acetoxy-, propionyloxy-, butyryloxy-, valeryloxy-, isovaleryloxy- a pivaloyloxyskupiny,

aminoskupiny,

karboxyskupiny,

chráněné karboxyskupiny, ve kterých ochranná skupina, jak byla definována svrchu pro chráněné skupiny, je výhodně vybrána ze substituentů (a), jako jsou methoxykarbonylové, ethoxykarbonylové, terc.butoxykarbonylové, benzyloxykarbonylové, difenylmethoxykarbonylové, 4-nitrobenzyloxykarbonylové, 2-nitrobenzyloxykarbonylové, allyloxykarbonylové, 2-chlorallyloxykarbonylové, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylové, 2,2,2-tribromethoxykarbonylové a 2-(trimethylsilyl)-ethyloxykarbonylové skupiny,

alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, jako methylové, ethylové, propylové, butylové a pentylové skupiny, a

halogensubstituované alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, jako trifluormethylová skupina.

Z těchto substituentů jsou nejvýhodnější atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající 2 až 5 atomů uhlíku, alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku a halogensubstituované alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, a ze všech nejvýhodnější jsou atomy halogenu a halogensubstituované alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku.

Když A znamená divalentní nasycenou acyklickou uhlovodíkovou skupinu, může jít o alkylenovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, výhodně od 1 do 5 atomů uhlíku. Může jít o skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem a dvě (volné) valence mohou být na stejném atomu uhlíku (v takovém případě je skupina někdy označována jako "alkyludenová" skupina), nebo valence mohou být na různých atomech uhlíku. Příklady takových skupin zahrnují methylenové, ethylidenové, ethylenové, 1-methylethylenové, trimethylenové, 1,2-dimethylethylenové, 1-ethylethylenové, 1-methyltrimethylenové, 2-methyltrimethylenové, tetramethylenové, 1-propylethylenové, 1-ethyl-2-methylethylenové, 1-ethyltrimethylenové, 2-ethyltrimethylenové, 1,3-dimethyltrimethylenové, 1-methyltetramethylenové, 2-methyltetramethylenové, pentamethylenové, 1-butylethylenové, 1-methyl-2-propylethylenové, 1,2-diethylethylenové, 1-methyl-1-propylethylenové, 2-propyltriethylenové, 1-ethyl-3-methyltrimethylenové, 1-ethyltetramethylenové, 2-ethyltetra-

methylenové, 1,3-dimethyltetramethylenové, 1-methylpenta-
 methylenové, 2-methylpentamethylenové, 3-methylpentamethylenové,
 hexamethylenové, 1-pentylethylenové, 1-butyl-2-methylethylenové,
 1-ethyl-2-propylethylenové, 1-butyltrimethylenové, 2-butyltri-
 methylenové, 1,3-diethyltrimethylenové, 1-methyl-3-
 -propyltrimethylenové, 1-propyltetramethylenové,
 2-propyltetramethylenové, 1-ethyl-4-methyltetramethylenové, 3-
 -ethyl-1-methyltetramethylenové, 1-ethylpentamethylenové,
 3-ethylpentamethylenové, 1,3-dimethylpentamethylenové,
 1-methylhexamethylenové, 3-methylhexamethylenové, hepta-
 methylenové, 1-hexylethylenové, 1-methyl-2-pentylethylenové,
 1-butyl-2-ethylethylenové, 1,2-dipropylethylenové, 1-pentyltri-
 methylenové, 2-pentyltrimethylenové, 1-butyl-3-
 -methyltrimethylenové, 1-butyl-2-methyltrimethylenové, 1-ethyl-
 -3-propyltrimethylenové, 1,2-dimethyl-3-propyltrimethylenové,
 1-butyltetramethylenové, 1-methyl-4-propyltetramethylenové,
 1-propylpentamethylenové, 3-propylpentamethylenové, 2-ethyl-4-
 -methylpentamethylenové, 1-ethylhexamethylenové, 3-ethylhexa-
 methylenové, 1,3-dimethylhexamethylenové, 1-methylheptamethyleno-
 vé, 4-methylheptamethylenové, oktamethylenové a 2,6-dimethyl-
 oktamethylenové skupiny.

Když A znamená divalentní nenasycenou acyklickou uhlovodíko-
 vou skupinu, může jít o alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 10
 atomů uhlíku, výhodně od 3 do 7 atomů uhlíku a mnohem výhodněji
 od 3 do 5 atomů uhlíku. Může být skupinou s přímým nebo rozvětve-
 ným řetězcem a dvě "volné" valence mohou být na stejném uhlíkovém
 atomu, nebo mohou být na různých atomech uhlíku. Příklady tako-
 vých skupin zahrnují 2-propenylénové, 2-methyl-2-propenylénové,
 2-butenylénové, 3-butenylénové, 2-pentenylénové, 4-pentenylénové,
 2-methyl-2-butenylénové, 2-hexenylénové, 2-heptenylénové, 3-methyl-
 -2-hexenylénové, 3-ethyl-2-pentenylénové, 2-methyl-3-hexenylénové,
 2-oktenylénové, 4-oktenylénové, 3-methyl-2-heptenylénové, 3,5-
 -dimethyl-2-hexenylénové, 2-nonenylénové, 3-methyl-2-oktenylénové,
 3,5-dimethyl-3-heptenylénové, 2-decenylové a 3,7-dimethyl-2-
 -oktenylénové skupiny. Alternativně může jít o alkadienylénovou
 skupinu, mající od 5 do 10 atomů uhlíku, výhodně od 5 do 8 atomů
 uhlíku. Může jít o skupinu s přímým nebo větveným řetězcem a dvě
 "volné" valence mohou být na stejném atomu uhlíku, nebo mohou být

na různých atomech uhlíku. Příklady takových skupin zahrnují 2,4-pentadienylénové, 2,4-hexadienylénové, 4-methyl-2,4-pentadienylénové, 2,4-heptadienylénové, 2,6-heptadienylénové, 3-methyl-2,4-hexadienylénové, 2,6-oktadienylénové, 3-methyl-2,6-heptadienylénové, 2-methyl-2,4-heptadienylénové, 2,8-nonadienylénové, 3-methyl-2,6-oktadienylénové, 2,6-dekadienylénové, 2,9-dekadienylénové a 3,7-dimethyl-2,6-oktadienylénové skupiny. Může také jít o alkynylénovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, výhodně od 3 do 5 atomů uhlíku. Může jít o skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem a dvě "volné" valence mohou být na stejném atomu uhlíku, nebo mohou být na různých atomech uhlíku. Příklady takových skupin zahrnují 2-propynylénové, 2-butylnylénové, 2-pentylnylénové, 2-hexynylénové, 4-methyl-2-pentylnylénové, 2-heptylnylénové, 3-oktylnylénové a 4-decynylénové skupiny.

Tyto divalentní nasycené nebo nenasycené acyklické uhlovodíkové skupiny mohou být substituovány nebo nesubstituovány a jsou-li substituovány, jsou substituenty zvoleny ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty C. V principu zde není žádné omezení, pokud jde o počet substituentů na jakékoli takové skupině, vyjma ty, diktované počtem vhodných substituovatelných poloh a možná sterických omezení. Avšak obecně se dává přednost, že by měly být přítomny 1 až 4, mnohem výhodněji 1 nebo 2 z těchto substituentů. V případě dvou nebo více takových substituentů mohou být substituenty stejné nebo odlišné a příklady zahrnují následující skupiny a atomy:

atomy halogenu, takové jako atomy chloru, bromu, jodu a fluoru,

hydroxyskupiny,

alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, takové jako methoxy- a ethoxyskupiny,

aryloxyskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, takové jako fenoxi-, 1-naftyloxy- nebo 2-naftyloxyskupina, ve které arylové zbytky mohou být nesubstituované, nebo mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo jeden od

druhého odlišné, takové jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenů, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, jak byly příkladně uvedeny svrchu ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují 4-tollyloxy-, 4-hydroxyfenoxy-, 4-chlorfenoxy-, 4-fluorfenoxy-, 4-methoxyfenoxy-, 4-karboxyfenoxy-, 4-methoxykarbonylfenoxyskupiny, a 4-aminofenoxyskupiny,

aralkyloxyskupiny, ve kterých alkoxylová část má od 1 do 6 atomů uhlíku a je substituovaná nejméně jednou arylovou skupinou, mající od 6 do 10 uhlíkových atomů v kruhu, mnohem výhodněji 6 nebo 10 uhlíkových atomů v kruhu, obecně se dává přednost takovým aralkyloxyskupinám, majícím celkově od 7 do 13 atomů uhlíku, ve kterých arylová část je výhodně fenylová skupina a alkylová část je výhodně s 1 až 3 atomy uhlíku, jako benzyloxy- nebo fenethyloxyskupiny, arylový zbytek může být nesubstituovaný, nebo může mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo různé, jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, jak byly svrchu uvedeny příklady ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují benzyloxy-, fenothyloxy-, 1-fenylethoxy-, 4-methylbenzyloxy-, 4-hydroxybenzyloxy-, 4-chlorbenzyloxy-, 4-methoxybenzyloxy-, 4-karboxybenzyloxy-, 4-methoxykarbonylbenzyloxy- a 4-aminobenzylloxyskupiny,

alifatické karboxylové acyloxyskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, zejména aklanoyloxyskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, takové jako acetoxyskupiny, propionyloxy-, butyryloxy-, valeryloxy-, isovaleryloxy- a pivaloyloxyskupiny,

aromatické karboxylové acyloxyskupiny se 7 až 15 atomy uhlíku, zejména benzoyloxy- a naftyloxy-skupiny, ve kterých arylové zbytky mohou být nesubstituované, nebo mají například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo jeden od dru-

hého odlišné, takové jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, tj. jak je svrchu příklady uvedeno ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují benzoyloxy-, 1-naftoyloxy-, 2-naftoyloxy-, 4-methylbenzoyloxy-, 2-hydroxybenzoyloxy-, 4-hydroxybenzoyloxy-, 4-chlorbenzoyloxy-, 4-methylbenzoyloxy-, 4-karboxybenzoyloxy-, 4-methoxykarbonylbenzoyloxy-, a 4-aminobenzoyloxyskupiny,

aminoskupiny,

mono- a di-alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku substituované aminoskupiny, ve kterých, v případě dialkylaminoskupin, dvě alkylové skupiny mohou být stejné nebo různé, jako methylamino-, ethylamino-, propylamino-, butylamino-, terc.butylamino-, dimethylamino-, methylethylamino-, methylbutylamino a diethylaminoskupiny,

mono- a diarylovými skupinami se 6 až 14 atomy uhlíku substituované aminoskupiny, zejména fenylaminoskupiny a naftylaminoskupiny, které jsou substituované nebo nesubstituované, ve kterých arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo jeden od druhého odlišné, takové jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, tj. jak byly svrchu příklady uvedeny ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují fenylamino-, 1-naftylamino-, 2-naftylamino-, 4-tolylamino-, 4-hydroxyfenylamino-, 4-chlorfenylamino-, 4-methoxyfenylamino-, 4-karboxyfenylamino-, 4-methoxykarbonylfenylamino-, a 4-aminofenylaminoskupiny.

mono- a diaralkylovými skupinami substituované aminoskupiny, ve kterých aralkylová skupina je alkylová skupina, mající od 1 do 6 atomů uhlíku, která je substituovaná nejméně jednou arylovou skupinou, mající od 6 do 10 uhlíkových atomů v kruhu a která nej-

výhodněji má celkově od 7 do 9 atomů uhlíku v aralkylové skupině, zejména benzylamino- nebo fenethylamino- skupiny, které jsou substituované nebo nesubstituované, ve kterých arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo jeden od druhého odlišné, takové jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, tj. jak svrchu příklady uvedeno ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují benzylamino-, fenethylamino-, 4-methylbenzylamino-, 4-hydroxybenzylamino-, 4-chlorbenzylamino-, 4-methoxybenzylamino-, 4-karboxybenzylamino-, 4-methoxykarbonylbenzylamino- a 4-aminobenzylaminoskupiny,

alifatickými karboxylovými acylovými skupinami o 2 až 5 atomech uhlíku substituované aminoskupiny, zejména alkanoylaminoskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, jako acetamido-, propionamid-, butyramido-, valeramido-, isovaleramido- a pivaloylaminoskupiny,

aromatickými karboxylovými acylovými skupinami o 7 až 15 atomech uhlíku substituované aminoskupiny, zejména benzamido- a naftoylaminoskupiny, které jsou substituované nebo nesubstituované, ve kterých arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo jeden od druhého odlišné, takové jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, tj. svrchu příklady uvedené ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují benzamido-, naftoylamino-, 4-methylbenzamido-, 4-hydroxybenzamido-, 4-chlorbenzamido-, 4-methoxybenzamido-, 4-karboxybenzamido-, 4-methoxykarbonylbenzamido- a 4-aminobenzamidové skupiny,

karboxyskupiny, a

chráněné karboxyskupiny, ve kterých ochranná skupina má výhodně svrchu definovaný význam pro chráněné skupiny substituentů (a), například alkoxykarbonylová skupina, jako methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová nebo terc.-butoxykarbonylová skupina, aralkyloxykarbonylová skupina, taková jako benzyloxykarbonylová, difenylmethoxykarbonylová, 4-nitrobenzyloxykarbonylová nebo 2-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, alkenyloxykarbonylová nebo halogenalkenyloxykarbonylová skupina, jako allyloxykarbonylová nebo 2-chlorallyloxykarbonylová skupina, halogenalkoxykarbonylová skupina, jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová nebo 2,2,2-tribromethoxykarbonylová skupina, a substituované silylalkoxykarbonylové skupiny, jako 2-(trimethylsilyl)ethoxykarbonylová skupina.

Z těchto substituentů jsou výhodné:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxyskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, kde arylové zbytky mohou mít od 1 do 3 substituentů, které mohou být stejné nebo jeden od druhého odlišné, takové jako alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupina, halogen, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupina, chráněná karboxyskupina a aminoskupina, alifatické karboxylové acyloxyskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkyl- substituované aminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alifatickými karboxylovými acylovými skupinami substituované aminoskupiny se 7 až 15 atomy uhlíku, kde arylové zbytky mohou mít od 1 do 3 substituentů, které mohou být stejné nebo odlišné, takové jako alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupina, chráněná karboxyskupina a aminoskupina, karboxyskupiny, a chráněné karboxyskupiny,

mnohem výhodnější jsou:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aminoskupiny, mono- nebo dialkylsubstituované aminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a alifatickými karboxylovými acylovými skupinami substituované aminoskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, a

nejvýhodnější jsou:

hydroxyskupiny a alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku.

Když Y znamená arylovou skupinu, může jít o arylovou skupinu, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, výhodně od 6 do 10 atomů uhlíku a nejvýhodněji 6 nebo 10 uhlíkových atomů v kruhu a příklady zahrnují fenylové, 1-naftylové, 2-naftylové, anthracenylové a fenanthrylové skupiny, které mohou být substituované nebo nesubstituované, a jsou-li substituované, mají nejméně jeden substituent, zvolený ze skupiny, tvořené svrchu definovanými a níže příklady uvedenými substituenty. Z těch se dává přednost fenylovým a naftylovým skupinám, nejvíce výhodná je fenylová skupina.

Když Y znamená cykloalkylovou skupinu, může jít o monocyklickou nebo polycyklickou skupinu, tj. bicyklickou nebo tricyklickou, o cykloalkylovou skupinu, tento pojem, jak je zde použit, zahrnuje terpenylové uhlovodíkové skupiny, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, výhodně od 3 do 8 atomů uhlíku, nejvýhodněji od 5 do 7 atomů uhlíku a příklady zahrnují cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové, cyklohexylové, cykloheptylové, cyklooktylové, cyklononylové, cyklodecylové, adamantylové, pinanylové, bornylové a menthylové skupiny, které mohou být substituované nebo nesubstituované, a jsou-li substituované, mohou mít nejméně jeden substituent, zvolený ze skupiny, tvořené svrchu definovanými a níže příklady uvedenými substituenty D.

Když Y znamená heterocyklickou skupinu, může jít o jednoduchou pěti nebo šestičlennou nasycenou heterocyklickou skupinu, obsahující od 1 do 3 atomů kyslíku a/nebo atomů síry a/nebo atomů dusíku, skupina může být substituovaná nebo nesubstituovaná. Kde skupina obsahuje tři heteroatomy, dává se přednost, aby 1, 2 nebo 3 z těchto atomů byly atomy dusíku, a podle toho by 2, 1 nebo 0 měly být atomy kyslíku nebo síry. Mnohem výhodněji skupina obsahuje jeden nebo dva heteroatomy, které, když zde je jeden heteroatom, může jít o atom dusíku, kyslíku nebo síry a kde jsou dva heteroatomy, výhodně jeden z nich je atom dusíku a druhý je atom dusíku, kyslíku nebo síry. Příklady nesubstituovaných skupin zahrnují 2-furylové, 3-furylové, 2-thienylové, 3-thienylové, 2-thiazolylové, 4-thiazolylové, 1-pyrrolylové, 2-pyrrolylové,

3-pyridylové, 4-pyridylové, 2-pyrimidinylové, 5-pyrimidinylové, 2-pyranylové, 4-pyranylové, 3-isoxazolylové, 4-isoxazolylové, 5-isoxazolylové, 2-oxazolylové a 5-oxazolylové skupiny.

Alternativně může jít o pěti- nebo šestičlennou nasycenou heterocyklickou skupinu, obsahující od 1 do 3 atomů kyslíku a/nebo atomů síry a/nebo atomů dusíku, která může být substituovaná nebo nesubstituovaná. Kde skupina obsahuje tři heteroatomy, dává se přednost, že 1, 2 nebo 3 z nich by měly být atomy dusíku a podle toho 2, 1 nebo 0 by měly být atomy kyslíku nebo síry. Mnohem výhodněji skupina obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy. Když je jeden heteroatom, může jít o atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo když jsou dva heteroatomy, výhodně jeden z nich je atom dusíku a druhý je atom dusíku, kyslíku nebo síry, nebo jsou oba atomy kyslíku. Příklady nesubstituovaných skupin zahrnují 2-tetrahydrofurylové, 3-tetrahydrofurylové, 2-tetrahydrothienylové, 3-tetrahydrothienylové, 1-pyrrolidinylové, 3-pyrrolidinylové, 2-piperazylové, piperidinové, 2-piperidylové, morfolinové, 3-morfolinylové, 2-tetrahydropyranylové, 4-tetrahydropyranylové, 1,4-dioxan-2-ylové, 1,3-dioxan-4-ylové a 1,3-dioxan-5-ylové skupiny.

Alternativně může jít o kondenzovanou heterocyklickou skupinu, ve které pěti- nebo šestičlenná nasycená heterocyklická skupina, obsahující od 1 do 3 atomů kyslíku a/nebo atomů síry a/nebo atomů dusíku je kondenzována s benzenovým kruhem. Heterocyklická část takového kruhového systému může být plně nenasycená nebo částečně nenasycená, a skupina může být substituovaná nebo nesubstituovaná. Příklady nesubstituovaných skupin zahrnují 2-benzofuranylové, 2-2H-chromenylové, 2-benzothienylové, 2-indolinylové, 3-indolinylové, 2-dihydrobenzofuranylové, 2-chromanylové, 1,4-benzodioxan-2-ylové, 4-chinolylové a 1-isochinolylové skupiny.

Tyto heterocyklické skupiny jsou výhodně pěti nebo šestičlenné nenasycené, nasycené nebo kondenzované heterocyklické skupiny, mající 1 nebo 2 atomy kyslíku a/nebo atomy dusíku a/nebo atomy síry, nejvhodnější pěti nebo šestičlenné nasycené nebo nenasycené heterocyklické skupiny, obsahující 1 nebo 2 atomy kyslí-

ku a/nebo atomy dusíku a/nebo atomy síry. Jakákoli z těchto heterocyklických skupin může být substituovaná nebo nesubstituovaná, a je-li substituovaná, může mít nejméně jeden substituent, zvolený ze skupiny, tvořené svrchu uvedenými a níže příklady uvedenými substituenty D.

Tyto arylové, cykloalkylové a heterocyklické skupiny, reprezentované Y, mohou být substituované nebo nesubstituované a jsou-li substituované, substituenty jsou zvoleny ze svrchu definované skupiny substituentů D. V principu zde není žádné omezení, pokud jde o počet substituentů, vyjma taková, diktovaná počtem substituovatelných poloh a možná sterickými omezeními. Avšak obecně se dá přednost, že by zde měly být od 1 do 4, mnohem výhodněji 1 nebo 2 z těchto substituentů. Kde jsou dva nebo více takových substituentů, mohou být stejné nebo odlišné, a příklady zahrnují následující skupiny a atomy:

atomy halogenu, jako atomy chloru, bromu, jodu a fluoru,

hydroxyskupiny,

alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, jako methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, sekbutoxy a terc.butoxyskupiny,

aryloxyskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, jako fenoxi-, 1-naftyloxy- a 2-naftyloxyskupiny, ve kterých arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo například mít od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo odlišné, jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, jak byly svrchu uvedeny příklady ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují 4-tolyloxy-, 4-hydroxyfenoxi-, 4-chlorfenoxi-, 4-fluorfenoxi-, 2-methoxyfenoxi-, 4-methoxyfenoxi-, 4-karboxyfenoxi-, 4-methoxykarbonylfenoxi- a 4-aminofenoxyskupiny,

aralkyloxyskupiny, ve kterých alkoxyskupina, mající od 1 do 6 atomů uhlíku, je substituován nejméně jednou arylovou skupinou, mající od 6 do 10, výhodně 6 nebo 10 uhlíkových atomů v kruhu, aralkyloxyskupina výhodně má celkově od 7 do 15 atomů uhlíku, ve které arylová část je výhodně fenylová skupina a alkylová část je výhodně s 1 až 3 atomy uhlíku, jako benzyloxy- a fenethyloxy-skupiny, arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo mohou mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo odlišné, příklady takových substituentů zahrnují alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, tj. jak je uvedeno v příkladech ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, specifické příklady takových aralkyloxyskupin zahrnují benzyloxy-, fenethyloxy-, 1-fenylethoxy-, 4-methylbenzyloxy-, 4-hydroxybenzyloxy-, 4-chlorbenzyloxy-, 4-methoxybenzyloxy-, 4-karboxybenzyloxy-, 4-methoxykarbonylbenzyloxy- a 4-aminobenzyl-oxyskupiny,

alifatické karboxylové acyloxyskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, zejména alkanoyloxyskupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, takové jako acetox-, propionyloxy-, butyryloxy-, valeryloxy-, isovaleryloxy- a pivaloyloxyskupiny,

aromatické karboxylové acyloxyskupiny, mající 7 až 15 atomů uhlíku, zejména benzoyloxy- a naftoyloxyskupiny, které jsou substituované nebo nesubstituované, ve kterých arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo jeden od druhého odlišné, takové jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, jak je svrchu příklady uvedeno ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují benzoyloxy-, 1-naftoyloxy-, 2-naftoyloxy-, 4-methylbenzoyloxy-, 2-hydroxybenzoyloxy-, 4-hydroxybenzoyloxy-, 4-chlorbenzoyloxy-, 4-methoxybenzoyloxy-, 4-karboxybenzoyloxy-, 4-methoxykarbonyl-

benzoyloxy- a 4-aminobenzoyloxyskupiny,

merkaptoskupinu,

alkylthioskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, jako methylthio- a ethylthioskupiny,

arylthioskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, zejména fenylthio- a naftylthioskupiny, které jsou substituované nebo nesubstituované, ve kterých arylový zbytek může být nesubstituovaný nebo může mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo odlišné, jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, tj. jak byly svrchu příklady uvedeny ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují fenylthio-, 1-naftylthio-, 2-naftylthio-, 4-tolylthio-, 4-hydroxyfenylthio-, 4-chlorfenylthio-, 4-methoxyfenylthio-, 4-karboxyfenylthio-, 4-methoxykarbonylfenylthio-, a 4-aminofenylthioskupiny,

aralkylthioskupiny, ve kterých alkylthioskupina, mající od 1 do 6 atomů uhlíku, je substituována nejméně jednou arylovou skupinou, mající od 6 do 10, výhodně 6 nebo 10 uhlíkových atomů v kruhu, aralkylthioskupina výhodně má celkově od 7 do 13 atomů uhlíku, zejména výhodně jsou benzylthio- a fenethylthioskupiny, které mohou být substituované nebo nesubstituované, v těchto skupinách arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo mohou mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo odlišné, příklady takových substituentů zahrnují alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, tj. jak byly svrchu příklady uvedeny ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, specifické příklady takových aralkylthioskupin zahrnují benzylthio-, fenethylthio-, 4-methylbenzylthio-, 4-hydroxybenzylthio-, 4-chlorbenzylthio-, 4-methoxybenzylthio-, 4-karboxybenzylthio-, 4-methoxykarbonyl-

benzylthio- a 4-aminobenzylthio- skupiny,
aminoskupiny,

mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, takové jako methylamino-, dimethylamino- a diethylamino-skupiny,

mono- a diarylsubstituované aminoskupiny se 6 až 14 atomy uhlíku, zejména fenylamino- a naftylaminoskupiny, které jsou substituované nebo nesubstituované, ve kterých arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo jeden od druhého odlišné, jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, jak byly svrchu příklady uvedeny ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují fenylamino-, 1-naftylamino-, 2-naftylamino-, 2-tolylamino-, 4-tolylamino-, 4-hydroxyfenylamino-, 4-chlorfenylamino-, 4-methoxyfenylamino-, 4-karboxyfenylamino-, 4-methoxykarbonylfenylamino- a 4-amino-fenylaminoskupiny,

mono- a diaralkyl-substituované aminoskupiny, ve kterých aralkylová část je alkylová skupina, mající od 1 do 6 atomů uhlíku, která je substituovaná nejméně jedním (a výhodně pouze jedním) arylovým substituentem, zejména jsou preferovány benzylamino- a fenethylaminoskupiny, které mohou být substituované nebo nesubstituované, a ve kterých arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo mohou mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo jeden od druhého odlišné, příklady takových substituentů zahrnují alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, jak byly svrchu příklady uvedeny ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, specifické příklady takových aralkylaminoskupin zahrnují benzylamino-, fenethylamino-, 4-methyl-

benzylamino-, 4-hydroxybenzylamino-, 4-chlorbenzylamino-, 4-methoxybenzylamino-, 4-karboxybenzylamino-, 4-methoxykarbonylbenzylamino- a 4-aminobenzylaminoskupiny,

alifatickými karboxylovými acylovými skupinami substituované aminoskupiny, mající 2 až 5 atomů uhlíku, zejména alkanoylamino-skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku, takové jako acetamido-, propionamido-, butyramido-, valeramido-, isovaleramido- a pivaloylamino-skupiny,

aromatickými karboxylovými acylovými skupinami substituované aminoskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, zejména benzamido- a naftoylamido-skupiny, které jsou substituované nebo nesubstituované, a ve kterých arylové zbytky mohou být nesubstituované nebo mít například od 1 do 5 substituentů, výhodně od 1 do 3, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty E, které mohou být stejné nebo odlišné, jako alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, akloxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, tj. jak svrchu příklady uvedeno ve vztahu k substituentům (a), a aminoskupiny, příklady takových skupin zahrnují benzamido-, naftoylamido-, 4-methylbenzamido-, 4-hydroxybenzamido-, 4-chlorbenzamido-, 4-methoxybenzamido-, 4-karboxybenzamido-, 4-methoxykarbonylbenzamido- a 4-aminobenzamidové skupiny,

nitroskupiny,

kyanoskupiny,

karboxyskupiny,

chráněné karboxyskupiny, ve kterých ochranná skupina má výhodně význam, jak byl svrchu definován pro chráněné skupiny substituentů (a), například alkoxykarbonylové skupiny, jako methoxykarbonylové, ethoxykarbonylové a terc.butoxykarbonylové skupiny, aralkyloxykarbonylové skupiny, jako benzyloxykarbonylové, difenylmethoxykarbonylové, 4-nitrobenzyloxykarbonylové a 2-nitrobenzyloxykarbonylové skupiny, alkenyloxykarbonylové a halogenalkenyloxykarbonylové skupiny, jako allyloxykarbonylové

a 2-chlorallyloxykarbonylové skupiny,

halogenalkoxykarbonylové skupiny, takové jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonylové a 2,2,2-tribromethoxykarbonylové skupiny, a substituované silylalkoxykarbonylové skupiny, takové jako 2-(trimethylsilyl)ethoxykarbonylová skupina, alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, které mohou být skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako methylové, ethylové, propylové, butylové a pentylové skupiny,

halogenem substituované alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, které mohou být skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, takové jako trifluormethylová skupina,

hydroxyalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, takové jako hydroxymethylové a hydroxyethylové skupiny, a

alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, mající nejméně jeden a výhodně pouze jeden, alifatický karboxylový acyloxysubstituent se 2 až 5 atomy uhlíku, příklady alkylových skupin zahrnují ty, které byly uvedeny příklady svrchu ve vztahu k substituentům B a příklady acyloxyskupiny zahrnují takové, které byly svrchu uvedeny příklady ve vztahu k substituentům (a), příklady těchto acyloxyalkylových skupin zahrnují acetoxymethylové, 1- a 2-propionyloxyethylové a 5-butyryloxy-pentylové skupiny.

Z těchto substituentů se dává přednost atomům halogenu, hydroxyskupinám, alkoxyskupinám, majícím od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxyskupinám, majícím od 6 do 14 atomů uhlíku, (ve kterých arylové zbytky jsou nesubstituované nebo mohou mít od 1 do 3 substituentů, které mohou být stejné nebo odlišné, takové jako alkylové substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxysubstituenty, atomy halogenu, alkoxysubstituenty s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny a aminosubstituenty), alifatickým karboxylovým acyloxyskupinám se 2 až 5 atomy uhlíku, aromatickým karboxylovým acyloxyskupinám se 7 až 15 atomy uhlíku, kde arylové zbytky jsou nesubstituované nebo mohou mít od 1 do 3 substituentů, které mohou být stejné nebo odlišné, jako alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxysubstituenty, atomy halogenu,

alkoxysubstituenty s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxysubstituenty, chráněné karboxysubstituenty a aminosubstituenty, merkaptoskupina, alkylthioskupina, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aminoskupinám, mono- a dialkylsubstituovaným aminoskupinám s 1 až 4 atomy uhlíku, alifatickými karboxylovými skupinami substituovaným acylaminoskupinám se 2 až 5 atomy uhlíku, nitroskupinám, kyanoskupinám, karboxyskupinám, chráněným karboxyskupinám, alkylovým skupinám, majícím od 1 do 5 atomů uhlíku, halogenem substituovaným alkylovým skupinám, majícím od 1 do 5 atomů uhlíku, hydroxyalkylovým skupinám, majícím od 1 do 5 atomů uhlíku a alifatickými karboxylovými acyloxyskupinami se 2 až 5 atomy uhlíku substituovaným alkylovým skupinám o 1 až 5 atomech uhlíku.

Výhodnějšími z těchto substituentů jsou: atomy halogenu, hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, aryloxykupina o 6 až 14 atomech uhlíku (v níž je arylová část nesubstituovaná nebo může být substituována 1 až 3 substituenty, které mohou být stejné nebo různé, jako je alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupina, atom halogenu, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, karboxylová skupina, chráněná karboxylová skupina a aminosubstituenty), aralkyloxyskupina o 7 až 13 atomech uhlíku (v níž je arylová část nesubstituována nebo může mít 1 až 3 substituenty, které mohou být stejné nebo různé, jako je alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupina, atom halogenu, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, karboxylová skupina, chráněná karboxylová skupina a aminosubstituenty), aminoskupina, mono- a dialkylsubstituovaná aminoskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, alifatická karboxylová aminoacylskupina o 2 až 5 atomech uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, chráněná karboxylová skupina, alkylová skupina o 1 až 5 atomech uhlíku, halogenalkylová skupina o 1 až 5 atomech uhlíku, hydroxyalkylová skupina o 1 až 5 atomech uhlíku a alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, substituovaný alifatickou karboxylovou acyloxyskupinou o 2 až 5 atomech uhlíku.

Nejvýhodnější ze všech jsou atomy halogenu, hydroxyskupina, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aminoskupina, mono- a dialkylem s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná aminoskupina, alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, nitroskupina, halogenalkylové skupiny, mající od 1 do 5

atomů uhlíku, a hydroxylové skupiny mající od 1 do 5 atomů uhlíku.

Jelikož sloučeniny podle vynálezu nezbytně obsahují nejméně jednu karboxyskupinu, jsou tyto sloučeniny kyselinami a tak mohou vytvářet soli a estery. Není zde žádné určité omezení, pokud jde o povahu takových solí a esterů, za předpokladu, že kde jsou zamýšleny pro terapeutické užití, měly by být "farmaceuticky přijatelné", což jak je známo odborníkům znamená, že by neměly mít sníženou aktivitu (nebo nepříjemně sníženou aktivitu), nebo zvýšenou toxicitu (nebo nepříjemně zvýšenou toxicitu) ve srovnání s volnými kyselinami. Kde jsou sloučeniny určeny pro mimo-terapeutické užití, například jako meziprodukty ve výrobě dalších sloučenin, dokonce neplatí ani toto omezení.

Příklady esterových skupin zahrnují: alkylové skupiny, mající od 1 do 20 atomů uhlíku, mnohem výhodněji od 1 do 10 atomů uhlíku, ještě výhodněji od 1 do 7 atomů uhlíku a nejvýhodněji od 1 do 5 atomů uhlíku, takové jako ty, které byly svrchu uvedeny příklady ve vztahu k alkylovým skupinám, jež mohou být reprezentovány X, a vyšší alkylové skupiny, jak jsou dobře v oboru známy,

jako dodecyllové, tridecyllové, pentadecyllové, oktadecyllové, nonadecyllové a ikosyllové skupiny, výhodně methylové, ethylové, propylové, isopropylové, butylové, isobutylové, terc.butylové a pentylové skupiny, ale nejvýhodněji methylové, ethylové a terc.-butylové skupiny,

cykloalkylové skupiny, mající od 3 do 7 atomů uhlíku, například cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové, cyklohexylové a cykloheptylové skupiny,

aralkylové skupiny, ve kterých alkylová část má od 1 do 3 atomů uhlíku a arylová část je aromatická skupina s uhlíkovým kruhem, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, která může být substituována nebo nesubstituovaná a je-li substituovaná, má nejméně jeden ze substituentů D, definovaných a svrchu příklady uvedených, ačkoliv se dává přednost nesubstituovaným skupinám, obecně se dává přednost

takovým aralkylovým skupinám, majícím celkově od 7 do 9 atomů uhlíku, příklady takových aralkylových skupin zahrnují benzylové, fenethylové, 1-fenylethylové, 3-fenylpropylové, 2-fenylpropylové, 1-naftylmethylové, 2-naftylmethylové, 2-(1-naftyl)ethylové, benzhydrilové (tj. difenylmethylové), trifenylmethylové, bis(o-nitrofenyl)methylové, 9-anthrylmethylové, 2,4,6-trimethylbenzylové, 4-brombenzylové, 2-nitrobenzylové, 4-nitrobenzylové, 3-nitrobenzylové, 4-methoxybenzylové a piperonylové skupiny,

alkenylové skupiny, mající od 2 do 10 atomů uhlíku, mnohem výhodněji od 3 do 10 atomů uhlíku a ještě výhodněji od 3 do 5 atomů uhlíku, takové jako vinylové, allylové, 2-methylallylové, 1-propenylové, isopropenylové, 1-butenylové, 2-butenylové, 3-butenylové, 1-pentenylové, 2-pentenylové, 3-pentenylové, 4-pentenylové, 1-hexenylové, 2-hexenylové, 3-hexenylové, 4-hexenylové, 5-hexenylové, 1-heptenylové, 1-oktenylové, 1-nonenylové a 1-decenylové skupiny, z nichž se dává přednost vinylovým, allylovým, 2-methylallylovým, 1-propenylovým, isopropenylovým a butenylovým skupinám, nejvíce se dává přednost allylovým a 2-methylallylovým skupinám, halogenované alkylové skupiny, mající od 1 do 6 atomů uhlíku, ve kterých alkylová část má význam, jak je definován a příklady uvedeny ve vztahu k svrchu uvedeným alkylovým skupinám a atom halogenu je chlor, fluor, brom nebo jod, takové jako chlormethylové, bromethylové, jodmethylové, fluormethylové, trichlormethylové, trifluormethylové, dichlormethylové, difluormethylové, 2,2,2-trichlorethylové, 2-halogenethylové, tj. 2-chlorethylové, 2-fluorethylové, 2-bromethylové nebo 2-jodethylové, 2,2-dibromethylové a 2,2,2-tribromethylové skupiny,

substituované silylalkylové skupiny, ve kterých alkylová část má význam, jak je svrchu definováno a uvedeno příklady, a silylová skupina má až do 3 substituentů, zvolených z alkylových skupin, majících od 1 do 6 atomů uhlíku a fenylových skupin, které jsou nesubstituované nebo mají při nejmenším jeden substituent, zvolený ze svrchu definovaných a příklady uvedených substituentů D, například 2-trimethylsilylethylová skupina,

fenylové skupiny, ve kterých fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná, výhodně při nejmenším jednou alkylovou skupinou, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo acylaminoskupinou, například fenylovou, tolylovou nebo benzamidofenacylovou skupinou,

fenacylové skupiny, které mohou být nesubstituované, nebo mají nejméně jeden ze svrchu definovaných a příklady uvedených substituentů D, například samotnou fenacylovou skupinu nebo p-bromfenacylovou skupinou,

cyklické a acyklické terpenylové skupiny, například geranylové, nerylové, linalylové, phytylové, menthylové (zejména m a p methylové), thujoylové, carylové, pinanylové, bornylové, norcarylové, norpinanylové, norbornylové, methenylové, kamfenylové a norborne-nylové skupiny,

alkoxymethylskupiny, ve kterých alkoxylová část má od 1 do 6, výhodně od 1 do 4 atomů uhlíku a může sama být substituována jedinou nesubstituovanou alkoxyloxy skupinou, jako je methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl a methoxyethoxymethyl, alifatické acyloxyalkylové skupiny, ve kterých acylová skupina je výhodně alkanoylová skupina a ještě výhodněji alkanoylová skupina, mající od 2 do 6 atomů uhlíku, a alkylová část má od 1 do 6, a výhodně od 1 do 4 atomů uhlíku, takové jako acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, isobutyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl, 1-pivaloyloxyethyl, 1-acetoxyethyl, 1-isobutyryloxyethyl, 1-pivaloyloxypropyl, 2-methyl-1-pivaloyloxypropyl, 2-pivaloyloxypropyl, 1-isobutyryloxyethyl, 1-isobutyryloxypropyl, 1-acetoxypropyl, 1-acetoxy-2-methylpropyl, 1-propionyloxyethyl, 1-propionyloxypropyl, 2-acetoxypropyl, a 1-butyryloxyethyl skupiny,

cykloalkylem substituované alifatické acyloxyalkylové skupiny, ve kterých acylová skupina je výhodně alkanoylové skupina a mnohem výhodněji alkanoylová skupina, mající od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylový substituent má od 3 do 7 atomů uhlíku, alkylová část má od 1 do 6, výhodně od 1 do 4 atomů uhlíku, takové jako (cyklohexylacetoxy)methyl, 1-(cyklohexylacetoxy)ethyl,

1-(cyklohexylacetoxy)propylové, 2-methyl-1-(cyklohexylacetoxy)-propylové, (cyklopentylacetoxy)methylové, 1-(cyklopentylacetoxy)-ethylové, 1-(cyklopentylacetoxy)propylové a 2-methyl-1-(cyklopentylacetoxy)propylové skupiny,

alkoxykarbonyloxyalkylové skupiny, zejména 1-(alkoxykarbonyloxy)-ethylové skupiny, ve kterých alkoxylová část má od 1 do 10, výhodně od 1 do 6, a mnohem výhodněji od 1 do 4 atomů uhlíku a alkylová část má od 1 do 6, výhodně od 1 do 4 atomů uhlíku, takové jako 1-methoxykarbonyloxyethylové, 1-ethoxykarbonyloxyethylové, 1-propoxykarbonyloxyethylové, 1-isopropoxykarbonyloxyethylové, 1-butoxykarbonyloxyethylové, 1-isobutoxykarbonyloxyethylové, 1-sec.butoxykarbonyloxyethylové, 1-terc.butoxykarbonyloxyethylové, 1-(1-ethylpropoxykarbonylové)ethylové a 1-(1,1-dipropylbutoxykarbonyloxy)ethylové skupiny a další alkoxykarbonylalkylové skupiny, ve kterých jak alkoxyskupina, tak alkylová skupina mají od 1 do 6, výhodně od 1 do 4 atomů uhlíku, takové jako 2-methyl-1-(isopropoxykarbonyloxy)propylové, 2-(isopropoxykarbonyloxy)propylové, isopropoxykarbonyloxymethylové, terc.-butoxykarbonyloxymethylové, methoxykarbonyloxymethylové a ethoxykarbonyloxymethylové skupiny,

cykloalkylkarbonyloxyalkylové a cykloalkyloxykarbonyloxyalkylové skupiny, ve kterých cykloalkylová skupina má od 3 do 10, výhodně od 3 do 7 atomů uhlíku, je mono- nebo polycyklická a popřípadě je substituovaná nejméně jednou, a výhodně pouze jednou alkylovou skupinou, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, tj. zvolenou z těch alkylových skupin, které byly svrchu příklady uvedeny, a alkylová část má od 1 do 6, mnohem výhodněji od 1 do 4 atomů uhlíku, tj. zvolených ze svrchu příklady uvedených alkylových skupin, a nejvýhodněji jde o methylovou, ethylovou nebo propylovou skupinu, například 1-methylcyklohexyloxykarbonyloxymethylové, 1-methylcyklohexyloxykarbonyloxymethylové, cyklopentyloxykarbonyloxy-methylové, cyklopentylkarbonyloxymethylové, 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethylové, 1-cyklohexylkarbonyloxyethylové, 1-cyklopentyloxykarbonyloxyethylové, 1-cyklopentylkarbonyloxyethylové, 1-cykloheptyloxykarbonyloxyethylové, 1-cykloheptylkarbonyloxyethylové, 1-methylcyklopentylkarbonyloxymethylové, 1-methylcyklopentyloxykarbonyloxymethylové, 2-methyl-1-(1-methylcyklohexyl-

karbonyloxy)propylové, 1-(1-methylcyklohexylkarbonyloxy)propylové, 2-(1-methylcyklohexylkarbonyloxy)propylové, 1-(cyklohexylkarbonyloxy)propylové, 2-(cyklohexylkarbonyloxy)propylové, 2-methyl-1-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)propylové, 1-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)propylové, 2-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)propylové, 1-(cyklopentylkarbonyloxy)propylové, 2-cyklopentylkarbonyloxy)propylové, 1-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)ethylové, 1-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)propylové, adamantyloxykarbonyloxymethylové, adamantylkarbonyloxymethylové, 1-adamantyloxykarbonyloxyethylové a 1-adamantylkarbonyloxyethylové skupiny,

cykloalkylalkoxykarbonyloxyalkylové skupiny, ve kterých alkoxylová skupina má jediný cykloalkylový substituent, mající od 3 do 10, výhodně od 3 do 7 atomů uhlíku, a mono- nebo polycyklické, například cyklopropylmethoxykarbonyloxymethylové, cyklobutylmethoxykarbonyloxymethylové, cyklopentylmethoxykarbonyloxy-methylové, cyklohexylmethoxykarbonyloxymethylové, 1-(cyklopropylmethoxykarbonyloxy)ethylové, 1-(cyklobutylmethoxykarbonyloxy)-ethylové, 1-(cyklopentylmethoxykarbonyloxy)ethylové a 1-(cyklohexylmethoxykarbonyloxy)ethylové skupiny,

terpenylkarbonyloxyalkylové a terpenyloxykarbonyloxyalkylové skupiny, ve kterých terpenylová skupina je, jak svrchu příklady uvedeno, a výhodně jde o cyklickou terpenylovou skupinu, například 1-(methyloxykarbonyloxy)ethylové, 1-(methylkarbonyloxy)ethylové, menthyloxykarbonyloxymethylové, methylkarbonyloxymethylové, 1-(3-pinanyloxykarbonyloxy)ethylové, 1-(3-pinanylkarbonyloxy)ethylové, 3-pinanyloxykarbonyloxymethylové a 3-pinanylkarbonyloxymethylové skupiny,

5-alkyl nebo 5-fenyl /které mohou být substituované nejméně jedním svrchu definovaným a příklady uvedeným substituentem D/, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkylové skupiny, ve kterých každá alkylová skupina (které mohou být stejné nebo různé) má od 1 do 6, výhodně od 1 do 4 atomů uhlíku, například (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylové (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methylové, (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylové, (5-isopropyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylové, (5-terc.butyl-2-

-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylové a 1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)ethylové skupiny, a

ostatní skupiny, zejména skupiny, které jsou snadno odstraněny in vivo, takové jako ftalidylové, indanylové a 2-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzodioxolen-4-ylové skupiny.

Ze svrchu uvedených skupin se dává přednost alkylesterům, zejména těm, ve kterých alkylová skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku, takovým jako methylové, ethylové, propylové, isopropylové, butylové, isobutylové a pentylové estery, alkenylové estery, zejména takové, ve kterých alkenylová skupina má 3 nebo 4 atomy uhlíku, takové jako allyl- a methallylestery, a aralkylové estery, ve kterých aralkylová skupina je výhodně jak byla před tím definována ve vztahu k X, nejvíce výhodné jsou methyl-, ethyl-, allyl- a benzylestery.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí karboxylových kyselin vzorce I zahrnují soli kovů, soli aminokyselin a soli aminů. Příklady solí kovů zahrnují: soli alkalických kovů, jako sodné a draselné soli, soli alkalických zemin, jako vápenaté a hořečnaté soli, a soli ostatních kovů, jako hlinité soli, soli železa, soli zinku, soli mědi, soli niklu a soli kobaltu. Z těch se dává přednost solím alkalických kovů, solím kovů alkalických zemin a hlinitým solím. Nejvíce výhodné jsou sodné soli, draselné soli, vápenaté soli a hlinité soli. Příklady solí aminokyselin zahrnují soli s báziickými aminokyselinami, jako jsou argininlysin, histidin, alfa, gamma-diaminomásečná kyselina a ornithin. Příklady solí s aminy zahrnují terc.oktylaminové, dibenzylaminové, dicyklobenzylaminové, dicyklohexylaminové, morfolinové, D-fenylglycinové alkylestery a D-glukosaminové soli. Z těch jsou výhodné sodné, draselné a vápenaté soli.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

A) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxyskupinu,

- X znamená alkylovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, aralkylovou skupinu, mající od 7 do 9 atomů uhlíku nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu, mající 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých 1 nebo 2 jsou heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z heteroatomů kyslíku, síry nebo dusíku, uvedené alkylové nebo alkenylové skupiny jsou nesubstituované nebo mají od 1 do 4 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty A¹, níže definované, a uvedené cykloalkylové, fenylové, aralkylové a heterocyklické skupiny jsou nesubstituované nebo mají od 1 do 4 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené substituenty B, svrchu definovanými,
- A znamená jednoduchou vazbu, alkylenovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, alkadienylenovou skupinu, mající od 5 do 10 atomů uhlíku nebo alkinylenovou skupinu, mající od 3 do 5 atomů uhlíku, uvedené alkylenové, alkenylenové, alkadienylenové a alkinylenové skupiny jsou nesubstituované nebo mají 1 nebo 2 substituenty, zvolené ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty C¹,
- Y znamená arylovou skupinu, mající od 6 do 10 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu, mající od 3 do 8 atomů uhlíku, každá z nich může být nesubstituovaná nebo mít 1 nebo 2 substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty D¹,

Substituenty A¹:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aminoskupiny, karboxyskupiny a chráněné karboxyskupiny,

substituenty C¹:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkyloxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxyskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylem substituované aminoskupiny, ve kterých alkylová nebo každá alkylová část má od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, karboxyskupiny a chráněné karboxyskupiny, přičemž arylové skupiny zmíněných aryloxy- a aromatických karboxylových acylaminoskupin jsou nesubstituované nebo mají od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty E¹,

substituenty D¹:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxykupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxyskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkyloxyskupiny, mající od 7 do 9 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, merkaptoskupiny, alkylthioskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylem substituované aminoskupiny, ve kterých alkylová nebo každá alkylová část má od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, halogenalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, hydroxyalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, a acyloxyalkylové skupiny, ve kterých acylová část je alifatická karboxylová acylová skupina, mající od 2 do 5 atomů uhlíku a alkylová část má od 1 do 5 atomů uhlíku, přičemž arylové skupiny zmíněných aryloxy-, aralkyloxy- a aromatických karboxylových acyloxyskupin jsou nesubstituované nebo mají od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty E¹, a

substituenty E¹:

alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxy-
skupiny, atomy halogenu, alkoxy skupiny, mající od 1 do 4 atomů
uhlíku, karboxy skupiny, chráněné karboxy skupiny a aminoskupiny,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

B) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R a X mají význam, definovaný svrchu v oddílu A),

A znamená alkylenovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, alkadienylenovou skupinu, mající od 5 do 10 atomů uhlíku, nebo alkinylenovou skupinu, mající od 3 do 5 atomů uhlíku, přičemž uvedené alkylenové, alkenylenové, alkadienylenové a alkinylenové skupiny jsou nesubstituované nebo mají 1 nebo 2 substituenty, zvolené ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty C¹ v A), a

Y znamená heterocyklickou skupinu, která má 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých 1 až 3 jsou heteroatomy, zvolené ze skupiny, tvořené atomy dusíku, kyslíku a síry, nebo heterocyklickou skupinu, která má 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých od 1 do 3 jsou heteroatomy, zvolené ze skupiny, tvořené atomy dusíku, kyslíku a síry a která je připojena k benzenovému kruhu, uvedená heterocyklická skupina je nesubstituovaná nebo má jeden nebo dva substituenty, zvolené ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty D¹ v A),

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

C) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R a X mají význam jak svrchu definován v oddílu A),

A znamená alkylenovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, alka-

dienylenovou skupinu, mající od 5 do 10 atomů uhlíku, nebo alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, přičemž uvedené alkenylenové, alkadienylenové a alkenylenové skupiny jsou nesubstituované nebo mají jeden nebo dva substituenty, zvolené ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty C^1 v oddílu A), a

Y znamená atom vodíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

Ještě více výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

D) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxyskupinu,

X znamená alkylovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, nebo cykloalkylovou skupinu, mající od 3 do 7 atomů uhlíku, přičemž uvedená alkylová a alkenylová skupina jsou nesubstituované nebo mají jeden nebo dva substituenty, zvolené ze skupiny níže definovaných substituentů A^2 , a uvedené cykloalkylové skupiny jsou nesubstituované nebo mají jeden nebo dva substituenty, zvolené ze skupiny níže definovaných substituentů B^1 ,

A znamená jednoduchou vazbu, alkylenovou skupinu, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 5 atomů uhlíku, nebo alkadienylenovou skupinu, mající od 5 do 8 atomů uhlíku, přičemž uvedené alkylenové, alkenylenové a alkadienylenové skupiny jsou nesubstituované nebo mají jeden nebo dva substituenty, zvolené z níže definované skupiny, tvořené substituenty C^2 ,

Y znamená arylovou skupinu, mající od 6 do 10 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu, mající od 5 do 7 atomů uhlíku, každá z nich může být nesubstituována nebo mít jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty D^2 ,

substituenty A²:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, karboxyskupiny a chráněné karboxyskupiny,

substituenty B¹:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku a halogenalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku,

substituenty C²:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylem substituované aminoskupiny, ve kterých alkylová nebo každá alkylová část má od 1 do 4 atomů uhlíku, a alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, a

substituenty D²:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxyskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkyloxyskupiny, mající od 7 do 9 atomů uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylem substituované aminoskupiny, ve kterých alkylová nebo každá alkylová část má od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, halogenalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, hydroxyalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku a acyloxyalkylové skupiny, ve kterých acylová část je alifatická karboxylová acylová skupina, mající od 2 do 5 atomů uhlíku a aromatická karboxylová a alkylová část má od 1 do 5 atomů uhlíku, přičemž arylové skupiny uvedených aryloxy-, aralkyloxy- a aromatických karboxylových acyloxyskupin jsou nesubstituované nebo mají od 1 do 3 substituentů, zvolených ze skupiny svrchu definovaných substituentů

E¹, v oddílu A),

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

E) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R a X mají význam, jak je svrchu definován v oddílu D),

A znamená alkylenovou skupinu, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 5 atomů uhlíku nebo alkadienylenovou skupinu, mající od 5 do 8 atomů uhlíku, ve kterých uvedené alkylenové, alkenylenové a alkadienylenové skupiny jsou nesubstituované nebo mají jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty C² v oddílu D), a

Y znamená heterocyklickou skupinu, která má 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž jeden nebo dva jsou heteroatomy, zvolené ze skupiny, tvořené atomy dusíku a kyslíku, nebo heterocyklickou skupinu, která má 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž jeden nebo dva jsou heteroatomy, zvolené z atomů dusíku a kyslíku a je kondenzována k benzenovému kruhu, uvedené heterocyklické skupiny jsou nesubstituované nebo mají jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty D² v oddílu D),

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

F) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R a X mají význam, jak je definován svrchu v oddílu D),

A znamená alkylenovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku nebo alkadienylenovou skupinu, mající od 5 do 10 atomů uhlíku, přičemž uvedené alkenylenové a alkadienylenové skupiny jsou nesubstituované nebo mají jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty C² v oddílu D), a

Y znamená atom vodíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

G) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu, mající od 1 do 7 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 5 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu, mající od 3 do 7 atomů uhlíku, uvedené alkylové a alkenylové skupiny jsou nesubstituované nebo mají jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty A^3 , a uvedené cykloalkylové skupiny jsou nesubstituované nebo mají nejméně jeden substituent, zvolený ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty B^2 ,

A znamená jednoduchou vazbu, alkylenovou skupinu, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, nebo alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 5 atomů uhlíku, každá z nich může být nesubstituovaná nebo mít jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty C^3 ,

Y znamená arylovou skupinu mající od 6 do 10 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu, mající od 5 do 7 atomů uhlíku, každá z nich může být nesubstituovaná nebo má jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty D^3 ,

substituenty A^3 :

atomy halogenu a karboxyskupiny,

substituenty B^2 :

atomy halogenu a halogenalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku,

substituenty C³:

hydroxyskupiny a alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku,

substituenty D³:

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylem substituované aminoskupiny, ve kterých alkylová nebo každá alkylová část má od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, nitroskupiny, alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, halogenalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku a hydroxyalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery,

H) sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R a X mají svrchu definovaný význam v oddílu G),

A znamená alkylenovou skupinu, mající od 1 do 5 atomů uhlíku nebo alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 5 atomů uhlíku, každá z nich může být nesubstituovaná nebo má jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny svrchu definovaných substituentů C³ v oddílu G), a

Y znamená heterocyklickou skupinu, mající 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých jeden nebo dva jsou heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry, která může být nesubstituovaná nebo mít jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty D³ v oddílu G),

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

I) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R a X mají svrchu definovaný význam v oddílu G),

A znamená alkylenovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 7 atomů uhlíku nebo alkydienylenovou skupinu, mající od 5 do 8 atomů uhlíku, každá z nich může být nesubstituovaná nebo mít jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, tvořené svrchu definovanými substituenty C^3 v oddílu G), a

Y znamená atom vodíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

Ještě více výhodné jsou:

J) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu, mající od 1 do 7 atomů uhlíku,

A znamená alkylenovou skupinu, mající od 1 do 5 atomů uhlíku,

Y znamená arylovou skupinu, mající od 6 do 10 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu, mající od 5 do 7 atomů uhlíku, buď jedna z nich je nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty D^4 ,

substituenty D^4 :

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku a alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

Nejvíce výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

K) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu, mající od 1 do 7 atomů uhlíku,

A znamená alkylenovou skupinu, mající od 1 do 5 atomů uhlíku,

Y znamená arylovou skupinu, mající od 6 do 10 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny, tvořené níže definovanými substituenty D⁵,

substituenty D⁵:

atomy halogenu a alkoxy skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

L) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R a X a mají význam, jak je svrchu definován v oddílu K),

Y znamená heterocyklickou skupinu, mající 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých jeden nebo dva heteroatomy jsou zvolené ze skupiny, tvořené atomy dusíku, kyslíku a síry, která může být nesubstituovaná nebo mít jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající z alkylových skupin, majících od 1 do 5 atomů uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

M) Sloučeniny vzorce I, ve kterých:

R a X mají význam, jak definováno svrchu v oddíle K):

A znamená alkylenovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, a

Y znamená atom vodíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

Příklady specifických sloučenin podle vynálezu jsou takové sloučeniny vzorce I, ve kterých R, X, Y a A mají význam, jak je definován v následující tabulce 1. Sloučeniny podle vynálezu jsou v následujícím, kde je to vhodné, identifikovány čísly, připojenými k nim v této tabulce. V tabulce jsou užity následující zkratky:

Ac	acetyl
Ada	adamantyl
Bdix	1,4-benzodioxan-2-yl
Bfur	benzofuranyl
Boz	benzoyl
Bthi	benzothienyl
Bu	butyl
cBu	cyklobutyl
sBu	sek.butyl
tbu	terc.butyl
Bz	benzyl
Chr	chromanyl
Chre	chromenyl
Dix	dioxanyl....
	1,3-dix(5) je 1,3-dioxan-5-yl a
	1,4-Dix(2) je 1,4-dioxan-2-yl
Et	ethyl
Etc	ethoxykarbonyl
Fur	furyl
Hxe	hexenyl
cHx	cyklohexyl
Ind	indolyl
Isox	isoxazolyl
Me	methyl
Mec	methoxykarbonyl
Mor	morfolino
Np	naftyl
Ph	fenyl
Pin	pinanyl
Pip	piperidyl
Piz	piperazinyl
Pn	pentyl
cPn	cyklopentyl

tPn	terc.pentyl
Pr	propyl
cPr	cyklopropyl
iPr	isopropyl
Pre	propenyl
iPre	isopropenyl
Pyr	pyridyl
Pyrd	pyrrolidinyl
Pyrr	pyrrolyl
Quin	chinolyl
iQuin	isochinolyl
Tfm	trifluormethyl
Thf	tetrahydrofuryl
Thi	thienyl
Thiz	thiazolyl
Thp	tetrahydropyranyl
Tht	tetrahydrothienyl
Tol	tolyl

Tabulka 1

slouč. č.	R	X	Y	A
1	H	<u>s</u> Bu	Ph	-CH ₂ -
2	H	<u>t</u> Pn	Ph	-CH ₂ -
3	H	3-AcO-1,1-diMePr	Ph	-CH ₂ -
4	H	<u>s</u> Bu	4-ClPh	-CH ₂ -
5	H	<u>s</u> Bu	3-HOPh	-CH ₂ -
6	H	<u>s</u> Bu	4-MeOPh	-CH ₂ -
7	H	CCl ₃ -	3,4-diMeOPh	-CH ₂ -
8	H	<u>s</u> Bu	2,6-diMePh	-CH ₂ -
9	H	<u>s</u> Bu	2-TfmPh	-CH ₂ -
10	H	<u>s</u> Bu	3,4,5-triMeOPh	-CH ₂ -
11	H	<u>s</u> Bu	2-(HOMe)Ph	-CH ₂ -
12	H	<u>t</u> Pn	2-(HOMe)Ph	-CH ₂ -
13	H	<u>t</u> Pn	3-(HOMe)Ph	-CH ₂ -

Tabulka 1 - pokračování

slouč. R č.	R	X	Y	A
14	H	<u>s</u> Bu	4-(AcOMe)Ph	-CH ₂ -
15	H	<u>s</u> Bu	4-NO ₂ -Ph	-CH ₂ -
16	H	<u>s</u> Bu	Ph	-
17	H	<u>s</u> Bu	Ph	-(CH ₂) ₂ -
18	H	<u>s</u> Bu	Ph	-(CH ₂) ₃ -
19	H	<u>i</u> Pre	4-H ₂ N-Ph	-(CH ₂) ₂ -
20	H	1-Pre	4-(Me) ₂ N-Ph	-(CH ₂) ₂ -
21	H	<u>t</u> Bu	4-AcHN-Ph	-(CH ₂) ₂ -
22	H	<u>s</u> Bu	Ph	-(OH)CH-CH ₂ -
23	H	1,1-diFPr	4-EtcPh	-(CH ₂) ₃ -
24	H	1,1-diEtPr	2-HOPh	-(CH ₂) ₂ -(Me)CHCH ₂ -
25	H	Ph	3-HSPh	-(CH ₂) ₅ -
26	H	2-MeOPh	3-MeSPh	-(CH ₂) ₂ (Me ₂ N)CHCH ₂ -
27	H	2-HOOC-Et	2-AcOPh	-(CH ₂) ₂ (Me)CH(CH ₂) ₃ (Me)CHCH ₂ -
28	H	<u>s</u> Bu	Ph	-CH=CHCH ₂ -
29	H	1,1-diMePn	3,4-diMeOPh	-CH=CHCH ₂ -
30	H	<u>s</u> Bu	Ph	-C≡C-CH ₂ -
31	H	<u>c</u> Pr	4-NC-Ph	-CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ -
32	H	1-Et-1-MePr	2,6-diMeOPh	-CH ₂ CH=(Me)C-CH ₂ -
33	H	1-NH ₂ -2-MePr	2-AcOPh	-CH ₂ CH=(Me)C(CH ₂) ₂ CH=(Me)CCH ₂ -
34	H	<u>s</u> Bu	1-Np	-CH ₂ -
35	H	2-Fur	5-MeO-1-Np	-CH ₂ -
36	H	2,6-diMePh	4-HOOC-Ph	-CH ₂ -
37	H	<u>s</u> Bu	3-Pyr	-CH ₂ -
38	H	<u>s</u> Bu	4-Pyr	-CH ₂ -
39	H	<u>s</u> Bu	2-Fur	-CH ₂ -
40	H	<u>i</u> Pre	3-Fur	-CH ₂ -
41	H	<u>s</u> Bu	2-Fur	-CH=CHCH ₂ -
42	H	1-Etc-1-MeEt	2-Thi	-CH ₂ -
43	H	4-TfmPh	2-Thiz	-CH ₂ -
44	H	(Me) ₂ C=CHCH ₂ -	2-Pyrr	-CH ₂ -

Tabulka 1 - pokračování

slouč. R č.	X	Y	A
45	H <u>s</u> Bu	2-Thf	-CH ₂ -
46	H MeCH=C(Me)-	2-Tht	-CH ₂ -
47	H <u>s</u> Bu	2-Thp	-CH ₂ -
48	H <u>c</u> Pn	2-Pyrd	-CH ₂ -
49	H 4-FPh	1-Me-2-Pyrd	-CH ₂ -
50	H 2,6-diMePh	2-Pip	-CH ₂ -
51	H <u>c</u> Hx	1-Piz	-CH ₂ CH ₂ -
52	H <u>c</u> Hx	Mor	-CH ₂ CH ₂ -
53	H 4-HOPh	1,4-Dix(2)	-CH ₂ -
54	H <u>s</u> Bu	1,3-Dix(2)	-CH ₂ -
55	H 4-HOBu	<u>c</u> Pr	-CH ₂ -
56	H 4-AcOPh	2,2-diMe. <u>c</u> Pr	-CH ₂ -
57	H 4- <u>i</u> PrPh	<u>c</u> Bu	-CH ₂ -
58	H 1-F-1-MePr	<u>c</u> Pn	-CH ₂ -(MeO)CH-CH ₂ -
59	H 1,1-diMeBu	2-HO. <u>c</u> Pn	-(CH ₂) ₃ -
60	H <u>s</u> Bu	<u>c</u> Hx	-CH ₂ -
61	H <u>s</u> Bu	4-HO. <u>c</u> Hx	-CH ₂ -
62	H <u>t</u> Pn	4-HO. <u>c</u> Hx	-CH ₂ -
63	H 1-Et-1-FPr	4- <u>t</u> Bu. <u>c</u> Hx	-CH ₂ -
64	H <u>s</u> Bu	H	-CH ₂ -(Me)C=CHCH ₂ -
65	H <u>s</u> Bu	H	-(HO)CH-(Me)C=CHCH ₂ -
66	H 4-AcO-1-MeBu	H	-CH ₂ -(Me)C=CH- -(CH ₂) ₂ -(Me)C=CHCH ₂ -
67	H <u>s</u> Bu	H	-(HO)CH-(Me)C=CH- -(CH ₂) ₂ -(Me)C=CHCH ₂ -
68	H 1-Hxe	4-Quin	-CH ₂ -
69	H 3-Fur	1- <u>i</u> Quin	-CH ₂ -
70	H 2-Thi	4-(2-MeOPhO)Ph	-(H ₂ N)CH-CH ₂ -
71	H <u>s</u> Bu	H	-(2-HOPh)OCOCH- -(Me)C=CHCH ₂ -
72	H <u>s</u> Bu	H	-(Bz ₂ N)CH-CH ₂ -
73	H 1-NH ₂ -3-Mec.Pr	4-BozOPh	-CH ₂ -(MeO)CH-CH ₂ -
74	H 3-Pyr	4-PhSPh	-CH ₂ -(Mec)CH-(CH ₂) ₂ -

Tabulka 1 - pokračování

slouč. č.	R	X	Y	A
75	H	Pn	4-(2-Tol-HN)Ph	-CH ₂ -(BzO)CH-CH ₂ -
76	H	<u>s</u> Bu	H	-(4-FPhO)CH-(AcO)CH-CH ₂ -
77	H	4-HOOC.Bu	3-PhSPh	-(Cl)CH-(CH ₂) ₄ -
78	H	2-EtcPh	3-PhOPh	-CH ₂ -
79	H	<u>s</u> Bu	2-Bfur	-CH ₂ -
80	H	<u>s</u> Bu	2-Bfur	-CH=CHCH ₂ -
81	H	<u>s</u> Bu	2-Chr	-CH ₂ -
82	H	4-Pyr	2-Bthi	-CH ₂ -
83	H	4-ClPh	3-Ind	-CH ₂ -
84	H	1-EtPr	2,3-dihydro- -2-Bfur	-CH ₂ -
85	H	<u>s</u> Bu	2-Chre	-(BozO)CH-CH ₂ -
86	H	<u>s</u> Bu	Bdix	-CH ₂ -
87	H	<u>i</u> Pre	3-Pin	-CH ₂ -
88	H	3-HO-2-Me-1-Pre	1-Ada	-(ACHN)CH-CH ₂ -
89	Me	<u>s</u> Bu	Ph	-CH ₂ -
90	Me	<u>t</u> Pn	Ph	-CH ₂ -
91	Me	1,1-diFPr	3-HOPh	-CH ₂ -
92	Me	<u>s</u> Bu	3,4-diMeOPh	-(CH ₂) ₃ -
93	Me	1,1-diEtPr	2-HOMePh	-CH ₂ -
94	Me	<u>s</u> Bu	3-AcOMePh	-CH=CHCH ₂ -
95	Me	1-F-1-MePr	3-Pyr	-CH ₂ -
96	Me	<u>t</u> Pn	2-Fur	-CH ₂ -
97	Me	3-HO-1,1-diMePr	2-Fur	-CH=CHCH ₂ -
98	Me	<u>t</u> Bu	2-Thf	-CH ₂ -
99	Me	1-EtBu	Mor	-(CH ₂) ₂ -
100	Me	<u>i</u> Pre	1,3-Dix(5)	-CH ₂ -
101	Me	4-Etc-1-MeBu	4-HO. <u>c</u> Hx	-CH ₂ -
102	Me	1-Cl-1-MePr	4-HO. <u>c</u> Hx	-CH ₂ -
103	Me	<u>s</u> Bu	H	-CH ₂ -(Me)C=CHCH ₂ -
104	Me	<u>t</u> Pn	H	-(HO)CH-(Me)C=CHCH ₂ -
105	Me	<u>s</u> Bu	H	-(PhO)CH-CH ₂ -
106	Me	<u>i</u> Pre	H	-(4-MeOBzO)CH-CH ₂ -

Tabulka 1 - pokračování

slouč. R č.	X	Y	A
107	Me 1,1-diMe-4-HOBU	2-Bfur	-CH ₂ -
108	Me <u>s</u> Bu	Bdix	-CH ₂ -
109	OH <u>s</u> Bu	Ph	-CH ₂ -
110	OH <u>t</u> Pn	Ph	-CH ₂ -
111	OH 1-Et-1-MePr	2-TfmPh	-CH ₂ -
112	OH 1,1-diFPr	2-AcOMePh	-CH ₂ -
113	OH <u>s</u> Bu	3-Pyr	-CH ₂ -
114	OH <u>s</u> Bu	2-Fur	-CH ₂ -
115	OH 2-MeOEt	2-Fur	-CH=CHCH ₂ -
116	OH MeCH=C(Me)-	<u>c</u> Hx	-CH ₂ -
117	OH <u>s</u> Bu	H	-CH ₂ -(Me)C=CHCH ₂ -
118	OH <u>s</u> Bu	H	-(BzO)CH-(Me)C=CHCH ₂ -
119	H <u>s</u> Bu	3-TfmPh	-CH ₂ -
120	H <u>s</u> Bu	3-HOMePh	-CH ₂ -
121	H <u>s</u> Bu	2-HOPh	-(CH ₂) ₂ -
122	H <u>s</u> Bu	Mor	-(CH ₂) ₂ -
123	H <u>s</u> Bu	4-Tol	-CH ₂ -
124	H <u>s</u> Bu	2,5-diMePh	-CH ₂ -
125	H <u>s</u> Bu	2-(1-HO-1-MeEt)Ph	-CH ₂ -
126	H <u>s</u> Bu	2-EtOPh	-CH ₂ -
127	H <u>s</u> Bu	4-BuOPh	-CH ₂ -
128	H <u>s</u> Bu	5-Isox	-CH ₂ -
129	H <u>s</u> Bu	4-FPh	-CH ₂ -
130	H <u>s</u> Bu	1,3-Dix(5)	-CH=CHCH ₂ -
131	H <u>s</u> Bu	4,6-diMe-1,3-Dix(5)	-CH ₂ -
132	H <u>s</u> Bu	3-MeOPh	-CH ₂ -
133	H <u>s</u> Bu	4-BrPh	-CH ₂ -
134	H <u>s</u> Bu	4-HOMePh	-CH ₂ -
135	H <u>s</u> Bu	2-ClPh	-CH ₂ -
136	H <u>s</u> Bu	2,6-diClPh	-CH ₂ -
137	H <u>s</u> Bu	2-Thi	-CH ₂ -
138	H <u>s</u> Bu	4-Isox	-CH ₂ -
139	H <u>s</u> Bu	5-Me-3-Isox	-CH ₂ -

Tabulka 1 - pokračování

slouč. R č.	X	Y	A
140	H <u>s</u> Bu	3-Me-5-Isox	-CH ₂ -
141	H <u>s</u> Bu	3,5-diMe-4-Isox	-CH ₂ -
142	H <u>s</u> Bu	H	-(CH ₂) ₆ -

Ze svrchu uvedených sloučenin jsou výhodnými sloučeninami sloučeniny číslo 1, 6, 17, 18, 39, 45, 47, 54, 60, 61, 122, 123, 124, 126, 128, 129, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141 a 142 a mnohem více výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny číslo 1, 39, 54, 126, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141 a 142.

Nejvýhodnějšími specifickými sloučeninami jsou sloučeniny číslo:

1. kyselina 7-/5-benzyloxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová,
54. kyselina 7-/5-(1,3-dioxan-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová,
137. kyselina 7-/5-(2-thienyl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová,
138. kyselina 7-/5-(isoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová,
139. kyselina 7-/5-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová,

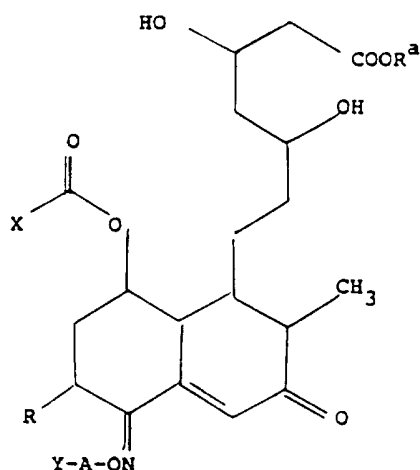
140. kyselina 7-/5-(3-methylisoxazol-5-yl)methoxyimino-2-methyl-
-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-
-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová,

141. kyselina 7-/5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxyimino-2-
-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-
-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, zejména allylové
a benzylové estery.

Sloučeniny podle vynálezu obsahují nebo mohou obsahovat ně-
kolik asymetrických atomů uhlíku, a ty mohou dát vznik různým
optickým isomerům. Také, z důvodů přítomnosti oximového zbytku
(=NO-A-Y), syn a anti stereoisomery existují u všech sloučenin
podle vynálezu, jako volné kyseliny vzorce I, tak jako jejich
soli a estery. Ačkoliv jsou zde tyto isomery vyjádřeny jediným
jednoduchým vzorcem, rozumí se, že vynález zahrnuje jak jednotli-
vé izolované isomery, tak jejich směsi. Jsou-li sloučeniny vyro-
beny stereospecifickými syntetizačními způsoby, mohou být připra-
veny jednotlivé isomery. Jinak se běžně získají směsi isomerů.
V tomto případě směs isomerů může být užita jako taková, nebo se
jednotlivé isomery mohou oddělit dobře známými oddělovacími po-
stupy.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyrobit řadou metod, je-
jichž obecné postupy jsou dobře známé v oboru výroby tohoto typu
sloučenin. Například mohou být vyrobeny oxidací sloučeniny vzorce
II

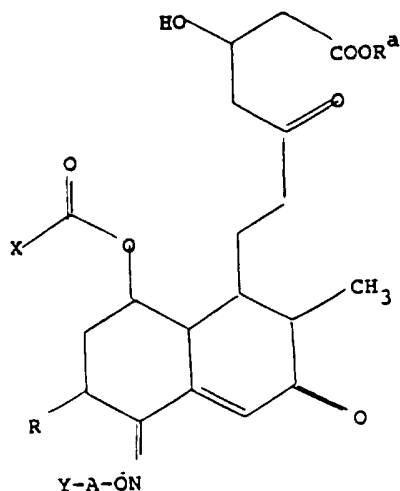


(II),

kde X, Y, R a A mají svrchu definovaný význam, a

R^a znamená alkylovou, alkenylovou nebo aralkylovou skupinu, jak je svrchu definována a příklady uvedena ve vztahu k esterovým skupinám,

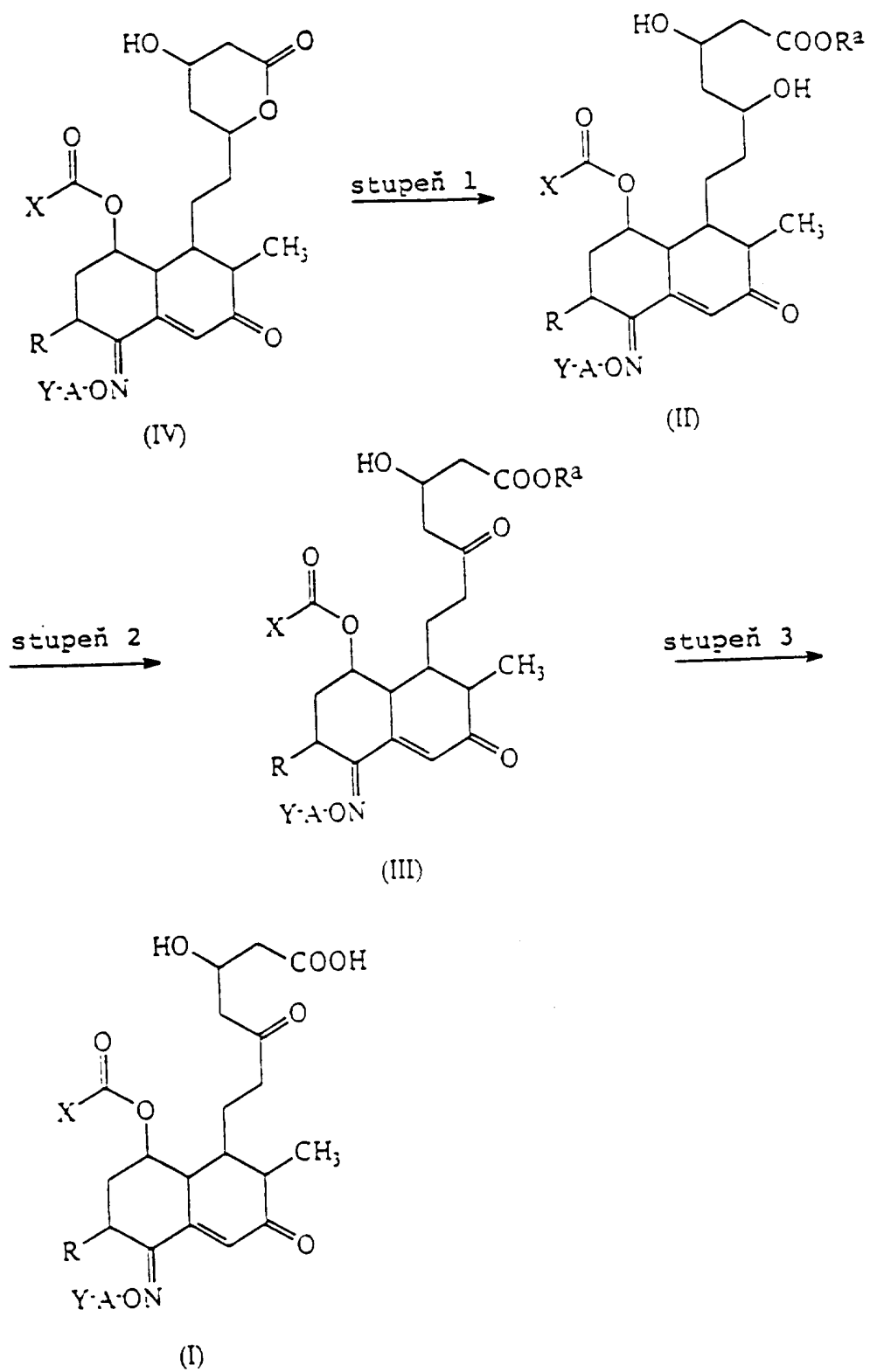
za vzniku sloučeniny vzorce III



(III),

kde X, Y, R, R^a a A mají svrchu definovaný význam a je-li žádáno, deesterifikací sloučeniny vzorce III za vzniku sloučeniny vzorce I, a je-li to žádáno, přeměněním uvedené sloučeniny vzorce III nebo I na jakýkoli další ester nebo na sůl.

Detailněji je navrhovaný postup výroby sloučenin podle vynálezu ilustrován v následujícím reakčním schématu:



Ve svrchu uvedených vzorcích X, Y, R, R³ a A mají svrchu definovaný význam.

Sloučenina vzorce IV, užitá jako výchozí materiál v tomto reakčním schématu, je známá a může být vyrobena, jak popsáno v evropském patentovém spisu č. 314 435, jak je detailněji popsáno níže.

Ve stupni 1 tohoto reakčního schématu laktonový kruh sloučeni-
ny vzorce IV je podroben hydrolyze k otevření kruhu a pak je produkt esterifikován, obojí známými postupy, za vzniku sloučeniny vzorce II.

Otevírací reakce laktonového kruhu je uskutečněna tak, že se uvede do styku sloučenina vzorce IV s nejméně ekvimolárním množstvím, a výhodněji větším než ekvimolárním množstvím zásady, například hydroxidu alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, nebo hydroxid lithný. Reakce se normálně a výhodně uskutečňuje v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení, pokud jde o povahu rozpouštědla, jež má být užito, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý účinek na reakci nebo na užití reakční složky a že tyto složky může alespoň do jisté míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují vodu, alkohol, jako methanol, ethanol, propanol nebo ethylenglykol, ethery, takové jako tetrahydrofuran, nebo směsi vody s jedním nebo více takovými organickými rozpouštědly.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot, a přesná reakční teplota není kritická pro vynález. Obecně bylo nalezeno, že je vhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 °C do 100 °C, mnohem výhodněji od asi teploty místnosti. Čas potřebný pro reakci se může také široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitých rozpouštědel. Avšak za předpokladu, že reakce je uskutečněna za výhodných svrchu uvedených podmínek, doba od 3 do 48 hodin, mnohem výhodněji od 5 do 24 hodin, bude obvykle dostatečná.

Esterifikační stupeň se může uskutečnit odstraněním rozpouštědla z reakční směsi a pak uvedením do kontaktu soli výsledné

karboxylové kyseliny s kovem s aktivním esterifikačním činidlem, vhodným pro požadovanou skupinu R^a , například alkylhalogenidem, alkenylhalogenidem nebo aralkylhalogenidem. Reakce je normálně a výhodně uskutečněna v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení, pokud jde o povahu rozpouštědla, jež má být užito, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky a že je může alespoň do jisté míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují amidy, zejména formamidové sloučeniny, jako dimethylformamid, ethery, jako tetrahydrofuran, dialkylsulfoxidy, jako dimethylsulfoxid a ketony, jako aceton. Alternativně může být kovová sůl výsledné karboxylové kyseliny rozpuštěna ve vodném rozpouštědle a přeměněna na volnou karboxylovou kyselinu přidáním minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, a potom je karboxylová kyselina uvedena do kontaktu s diazoalkanem který je výhodně užít ve formě etherového roztoku.

Ve stupni 2 sloučenina vzorce II, získaná jak je popsáno ve stupni 1, je přeměněna na odpovídající esterovou sloučeninu podle vynálezu, která má vzorec III. Reakce se může uskutečnit tak, že se uvede do styku sloučenina vzorce II s oxidačním činidlem běžnými prostředky. Příklady vhodných oxidačních činidel zahrnují organické aktivní halogenové sloučeniny, jako N-bromacetamid, N-chlorsukcinimid nebo N-bromftalimid, nebo oxidační systém, jako dimethylsulfoxid ve spojení s dicyklohexylkarbodiimidem, dimethylsulfoxid ve spojení s oxalylchloridem, dimethylsulfoxid ve spojení s anhydridem kyseliny trifluoroctové, dimethylsulfoxid ve spojení s pyridinem a bezvodou kyselinou sírovou, pyridinium-chlorchromát, pyridiniumdichromát nebo uhličitan stříbrný ve spojení s celitovým (Celit obchodní známka) filtračním pomocným prostředkem.

Když je užít dimethylsulfoxid ve spojení s dicyklohexylkarbodiimidem, výhodně se rovněž užije kyselý katalyzátor, jako kyselina fosforečná nebo kyselina trifluoroctová. Když je užít dimethylsulfoxid ve spojení s oxalylchloridem, dimethylsulfoxid ve spojení s anhydridem kyseliny trifluoroctové nebo dimethylsulfoxid ve spojení s pyridinem a bezvodou kyselinou sírovou, reakce je výhodně uskutečněna v přítomnosti báze katalyzátoru,

takového jako terciárního alkylaminu, například triethylaminu.

Reakce je normálně a výhodně uskutečněna v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení, pokud jde o povahu rozpouštědla, jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na použité reakční složky a že je může alespoň do jisté míry rozpouštět, a tak výhodná rozpouštědla budou záviset na povaze užitého oxidačního systému. Například, když je užitá organická aktivní halogenovaná sloučenina, příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: vodná organická rozpouštědla, jako vodné alkoholy, například terc.-butanol, vodné ketony, například aceton, nebo vodné aminy, například pyridin. Když je užit dimethylsulfoxid ve spojení s dicyklohexylkarbodimidem, dimethylsulfoxid ve spojení s oxalylchloridem, dimethylsulfoxid ve spojení s anhydridem kyseliny trifluoroctové, dimethylsulfoxid ve spojení s pyridinem a bezvodou kyselinou sírovou, pyridiniumdichromát, pyridiniumchlorchromát nebo uhličitán stříbrný ve spojení s Celitem, vhodná rozpouštědla zahrnují například aromatické uhlovodíky, jako benzen nebo toluen, a halogenované uhlovodíky, zejména halogenované alifatické uhlovodíky, jako methylenchlorid nebo chloroform.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro vynález kritická, ačkoliv výhodná teplota se bude měnit v závislosti na povaze užitého oxidačního činidla. Obecně, je-li užit dimethylsulfoxid ve spojení s oxalylchloridem nebo dimethylsulfoxid ve spojení s anhydridem kyseliny trifluoroctové, je vhodné provést reakci při teplotě od -78°C do 40°C , mnohem výhodněji od -50°C do teploty místnosti, je-li užit uhličitán stříbrný ve spojení s Celitem, vhodná teplota je od 0°C do 100°C , mnohem výhodněji od teploty místnosti do 100°C , je-li užito jakékoli další oxidační činidlo, vhodná teplota je od 0°C do 50°C , mnohem výhodněji od 10 do 30°C . Čas potřebný pro reakci se může rovněž široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze použitých složek a rozpouštědel. Avšak za předpokladu, že reakce je uskutečněna za výhodných svrchu vyložených podmínek, doba od 10 minut do 12 hodin bude obvykle dostatečná.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina oddělena z reakční směsi běžnými prostředky. Například jeden vhodný postup pro získání sloučeniny tvoří: přidání s vodou nemísitelného organického rozpouštědla k reakční směsi, aby se žádaná sloučenina extrahovala, organická vrstva je potom promyta vodou a rozpouštědlo je oddestilováno, aby se získala žádaná sloučenina. Je-li třeba, žádaná sloučenina může být dále běžnými prostředky čištěna, takovými prostředky, jako rekrystalizace, reprecipitace nebo různé chromatografické techniky, zejména chromatografie na sloupci.

Stupeň 3 je popřípadě stupněm, ve kterém může být připravena karboxylová kyselina vzorce I nebo její sůl.

Reakce pro získání kyseliny karboxylové je uskutečněna působením esterové sloučeniny vzorce III podobným způsobem, popsaném svrchu ve stupni 1, kde laktonová sloučenina vzorce IV je hydrolyzována. Například reakce může být uskutečněna tak, že se uvede do styku esterová sloučenina vzorce III s nejméně ekvimolárním množstvím a výhodně větším než ekvimolárním množstvím zásady ze sloučeniny alkalického kovu, takové jako hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný. Reakce je normálně a výhodně uskutečněna v přítomnosti rozpouštědla. Není zde žádné určité omezení, pokud jde o povahu rozpouštědla, jež má být užito, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý účinek na reakci nebo na použité reakční složky a že je může alespoň do jisté míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: vodu, alkoholy, jako methanol, ethanol, propanol nebo ethylenglykol, ethery, jako tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo směs vody s jakýmkoliv dalším nebo dalšími z těchto organických rozpouštědel.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro vynález kritická. Obecně bylo nalezeno, že je vhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 °C do 100 °C, mnohem výhodněji při přibližné teplotě místnosti. Požadovaný čas pro reakci se může rovněž měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze použitých reagentů a rozpouštědel. Avšak za předpokladu, že reakce je uskutečněna za svrchu uvedených výhodných podmínek, doba od 3 do 48 hodin, mnohem vý-

hodněji od 5 do 24 hodin, bude obvykle dostatečná.

Po ukončení reakce se reakční roztok okyselí přidáním minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové. Volná karboxylová kyselina se potom může extrahovat přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla. Extrakt může být pak promyt vodou a žádaná karboxylová kyselina je získána z extraktu odstraněním rozpouštědla. Je-li třeba, žádaná karboxylová kyselina může být dále čištěna běžnými prostředky, jako rekrystalizace, reprecipitace nebo různé chromatografické techniky, zejména chromatografie na sloupci.

Karboxylová kyselina vzorce I může být získána také tak, že se uvede do reakce esterová sloučenina vzorce III, ve které R^a znamená alkenylovou skupinu, s donorem protonů, v přítomnosti palladiového komplexu v inertním rozpouštědle. Taková reakce je nyní dobře známá a reakční složky mohou být takové, jak jsou užívány ve známých reakcích tohoto typu. Například vhodné palladiové komplexy, které mohou být užity, zahrnují komplexy, ve kterých 0 valentní palladium je koordinováno k organické sloučenině fosforu, jako je trifenylfosfin, tributylfosfin nebo triethylfosfit, výhodně tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0).

Vhodné donory protonů zahrnují například organické karboxylové kyseliny, jako kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina benzoová, fenoly, jako fenol nebo kresol a aktivní methylenové sloučeniny, jako diethylmalonát nebo ethylacetoacetát. Z těch se dává přednost organickým karboxylovým kyselinám.

Reakce je normálně a výhodně uskutečněna v přítomnosti rozpouštědla. Není zde žádné určité omezení, pokud jde o povahu rozpouštědla, jež má být užito za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na použité reakční složky a že je může alespoň do jisté míry rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují uhlovodíky, včetně alifatických a aromatických uhlovodíků, takových jako hexan nebo benzen, halogenované uhlovodíky, zejména halogenované alifatické uhlovodíky, jako methylenchlorid nebo chloroform, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, alkoholy, jako methanol, ethanol nebo terc.butanol, keto-

ny, jako aceton nebo methylethylketon, estery, jako methylacetát nebo ethylacetát, amidy, jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid, a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid. Z těch se dává přednost esterům. Může být užito jediné z těchto rozpouštědel, nebo směs jakýchkoliv dvou nebo více z nich.

Reakce se výhodně uskutečňuje v nepřítomnosti kyslíku, například v proudu dusíku. Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro vynález kritická. Obecně je vhodné uskutečňovat reakci při teplotě od 0 °C do 40 °C. Čas potřebný pro reakci se může také široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména reakční teplotě a povaze použitých reakčních složek a rozpouštědel. Avšak za předpokladu, že reakce je uskutečněna ze svrchu uvedených výhodných podmínek, doba od 30 minut do 24 hodin bude obvykle stačit. Reakce je výhodně uskutečněna za míchání nebo ponecháním reakční směsi stát.

Po ukončení reakce se žádaná sloučenina, získaná v každé reakci, může získat z reakční směsi běžnými prostředky. Například jeden vhodný postup k získání sloučeniny tvoří: zchlazení reakčního roztoku a oddělení získaných krystalků filtrací, alternativně se jakýkoliv nerozpustný materiál odstraní filtrací, přidá se voda a pak je směs extrahována s vodou nemísitelným rozpouštědlem, nebo se přidá voda, vodná vrstva se okyselí a pak se směs extrahuje s vodou nemísitelným rozpouštědlem. Výsledná sloučenina může být, je-li třeba, čištěna běžnými prostředky, jako je rekrytalizace, reprecipitace nebo různé chromatografické techniky, zejména chromatografie na sloupci.

Karboxylovou kyselinu vzorce I je také možno získat katalytickou redukcí esterové sloučeniny vzorce III, ve které R^a znamená aralkylovou skupinu, v přítomnosti vodíku. Tlak užitého vodíku je výhodně 0,1 až 0,5 MPa.

Příklady vhodných katalyzátorů, které mohou být užity, zahrnují palladium na aktivním uhlí, oxid platičitý a Raneyův nikl, ze kterých se dává přednost palladiu na aktivním uhlí.

Reakce je normálně a výhodně uskutečněna v přítomnosti rozpouštědla. Není zde žádné určité omezení, pokud jde o povahu rozpouštědla, jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na použité reakční složky a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují alkoholy, jako methanol nebo ethanol, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid, a vodná organická rozpouštědla, například vodné organické karboxylové kyseliny, jako vodná kyselina mravenčí nebo vodná kyselina octová. Z těch se dává přednost užití vodných organických kyselin nebo alkoholu. Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není pro vynález kritická. Obecně je vhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 °C do 50 °C, mnohem výhodněji od teploty místnosti do 40 °C. Čas potřebný pro reakci se může rovněž široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména reakční teplotě a povaze užitých složek a rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že reakce je uskutečněna ze svrchu vyložených výhodných podmínek, doba od 1 do 6 hodin bude obvykle dostatečná.

Po dokončení reakce může být reakční směs zfiltrována, aby se odstranil katalyzátor, a pak může být odstraněno rozpouštědlo, například destilací k získání žádané sloučeniny. Je-li třeba, může být výsledná sloučenina dále čištěna běžnými prostředky, jako jsou rekrystalizace, reprecipitace nebo různými chromatografickými technikami, zejména chromatografií na sloupci.

Kovová sůl karboxylové kyseliny vzorce I se může připravit tak, že se karboxylová kyselina uvede do styku s hydroxidem kovu nebo uhličitánem kovu, jehož sůl se má připravit, například hydroxidem sodným, hydroxidem draselným, hydroxidem vápenatým nebo uhličitánem sodným, ve vodě nebo ve vhodném vodném organickém rozpouštědle, jako je vodný alkohol, vodný aceton nebo vodný dioxan. Množství sloučeniny kovu není kritické, ačkoliv je nejlepší užít ekvimolární množství nebo větší množství s ohledem na karboxylovou kyselinu, tak, aby se minimalizovaly ztráty karboxylové kyseliny. Obecně se dává přednost použití od 1 do 1,5 mol hydroxidu nebo uhličitanu kovu na mol kyseliny karboxylové.

Po dokončení reakce může být žádaná sloučenina získána z reakční směsi běžnými prostředky. Například může být žádaná sloučenina oddělena z reakční směsi oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku a lyofilizací směsi. Výsledná sloučenina může být dále čištěna běžnými způsoby, jako jsou rekrystalizace, reprecipitace nebo různými chromatografickými technikami, zejména chromatografií na sloupci.

Jak svrchu uvedeno, sloučeniny vzorce IV, které jsou užity jako výchozí materiály ve svrchu uvedeném reakčním schématu, jsou známé a byly popsány v japonské patentové Kokai přihlášce č. Sho 58-55443 (evropský patentový spis č. 76 601) a v japonské patentové Kokai přihlášce č. Hei 2-255 (evropský patentový spis č. 314 435), a mohou být připraveny pomocí metod, popsaným v těchto patentech. Výchozí materiály, ML-236B, MB-530B, M-4 a M-4', které se mohou použít k výrobě sloučenin vzorce IV, jsou také popsány v japonské patentové přihlášce Kokai č. Sho 58-55443 a japonské patentové Kokai přihlášce č. Hei 2-255, ale také se mohou získat kultivací mikroorganismů níže uvedených.

Příkladem kmene mikroorganismů, schopného produkovat ML-236B je *Penicillium citrinum* Thom SANK 13380, který patří k rodu *Penicillium* a byl uložen za podmínek Budapeštské úmluvy v Research Institute of Microbiological Technology, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of Internal Trade and Industry, Tokyo, Japonsko, pod depozitním číslem FERM BP-4129: datum uložení: 22. prosince 1992.

Mykologické vlastnosti kmene SANK 13380 jsou následující: Kolonie na Czapekově agaru s kvasnicovým autolyzátem (CYA) měly v průměru po 7 denním růstu při teplotě 25 °C 1,8 cm. Barva povrchu byla bílá (1 A 1) až světle žlutá (2 A 4), a povrch byl pokryt bílými chomáčkovitými vzdušnými hyfy. Rub byl zbarven bíle (1 A 1) až světle žlutě (2 A 4), a byly pozorovány radiální záhyby. Nebyly nalezeny žádné exudáty ani rozpustné pigmenty.

Kolonie na agaru se sladovým extraktem (MEA) měly 1,8 cm v průměru (po růstu při 25 °C po 7 dní). Povrch byl zbarven bledě žlutě (2 A 3) a vzhled povrchu se měnil od sametového do prásko-

vitého. Rub byl zbarven hněděoranžově (7 C 7).

Kolonie na 25% (hmotnost/objem) glycerolnitrátovém agarovém (G25N) prostředí měly v průměru 1,6 cm (po růstu při 25 °C po 7 dní). Povrchové barvy se měnily od bílé (1 A 1) do žlutavě bílé (1 A 2) a povrch byl pokryt chomáčkovitými hyfy. Rub byl zbarven bledě žlutě (2 A 3). Na těchto médiích nebyl pozorován žádný růst při 5 °C nebo při 37 °C.

Povrchy konidioforů jsou hladké a se dvěma bičíky. Metullae jsou cylindrické a lehce měchýřkovité, o velikosti 9 - 15 x 3 - 4 µm. Phialidy jsou lahvovitého tvaru a velikosti 8 - 10 x 3 - 4 µm. Konodie jsou kulovité, a povrchy jsou hladké až mírně drsné, průměru 2,5 až 4 µm.

Pro srovnání těchto vlastností s vlastnostmi u známých druhů, vlastnosti tohoto kmene jsou v soulase s vlastnostmi *Penicillium citrinum* Thom, popsané J. I. Pittem v "The genus *Penicillium* and its teleomorphologic states, *Eupenicillium* and *Talaromyces*", str. 634, Academic Press (1979). V soulase s tím byl tento kmen identifikován jako *Penicillium citrinum* Thom.

Popis barevných odstínů sleduje vedoucí linii z A. Kornerup and H. H. Wansher v "Methuen Handbook of Colour", 3rd. Ed. (1978) publikováno Eyre Methuen (Londýn).

Je zřejmé, že SANK 13380, nebo jakýkoli jiný kmen, schopný produkce ML-236B, může být subkultivován nebo biotechnologicky změněn nebo modifikován ke tvorbě organismu s odlišnými vlastnostmi. Jediným požadavkem je, aby výsledný mikroorganismus byl schopný produkovat požadovanou sloučeninu. Změny se mohou objevit přirozeně uměle, indukci například ultrafialovým zářením, vysokofrekvenčními vlnami, radiací a chemickými mutageny.

Takové změny a modifikace mohou mít jakoukoliv žádanou formu nebo mohou být důsledkem takových úvah, jako například jsou podmínky kultivace. Kmeny mohou být modifikovány kultivací a tak podrobeny selekci, až vykazují takové vlastnosti, jako zvýšený růst nebo růst za nižších nebo vyšších teplot. Biologické modifi-

kace budou obecně úmyslné a mohou zavést volitelné vlastnosti, jako je odolnost proti bakteriostatickým látkám nebo vnímavost k nim, nebo jejich kombinace, aby se udržela čistota nebo umožnilo čištění kultur, zejména očkovacích kultur, čas od času.

Další vlastnosti, které mohou být zavedeny genetickými manipulacemi, jsou jakékoli vlastnosti, přípustné u *Penicillium* spp. Například mohou být inkorporovány plasmidy, kódující rezistenci, nebo jakékoli přirozeně se vyskytující plasmidy mohou být odstraněny. Výhodné plasmidy zahrnují takové, že udělují auxotrofii. Plasmidy se mohou získat z jakéhokoliv vhodného zdroje, nebo mohou být připraveny izolací přirozeně se objevujících *Penicillio-* vých plasmidů a zavedením žádaného genu nebo genů z jiného zdroje. Přirozené plasmidy mohou být také modifikovány jakýmkoliv jiným způsobem, který může být považován za vhodný.

Jakýkoli takový modifikovaný kmen může být užit ve způsobu podle vynálezu pouze za předpokladu, že kmen je schopný produkce ML-236B, látky, která může být snadno stanovena jednoduchými a běžnými pokusy.

Aby se získal ML-236B z kultury vhodného mikroorganismu, mikroorganismus by měl být fermentován ve vhodném prostředí. Taková prostředí jsou v oboru dobře známá a často budou typu obecně užívaného pro produkci jiných fermentačních produktů.

Typicky bude třeba, aby prostředí obsahovalo nějakou kombinaci zdroje uhlíku, zdroje dusíku a jednu nebo více anorganických solí, asimilovatelných odpovídajícím mikroorganismem. Minimální požadavky na prostředí budou, aby obsahovalo takové složky, které jsou nezbytné pro růst mikroorganismu.

Vhodné zdroje uhlíku zahrnují jakýkoliv materiál, obsahující uhlík, který je asimilovatelný mikroorganismem, například uhlohydráty, jako glukóza, fruktóza, maltóza, sacharóza, škrob, manitol, dextrin, glycerol, hustý sladový sirup, melasu, ovesný prášek, rýžový prášek, sojový prášek, kukuřičný škrob, brambory, kukuřičný prášek nebo sladový extrakt, oleje nebo tuky, jako sojový olej, olej z bavlíkových semen, olivový olej, olej z tres-

čích jater, vepřový tuk, organické kyseliny, jako kyselina citronová, askorbát sodný, kyselina jablečná, kyselina octová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina jantarová, nebo kyselina glukonová, alkoholy, jako methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol nebo terc.butanol, a aminokyseliny, jako kyselina glutamová. Tyto látky mohou být užity samostatně nebo ve směsi jakýchkoli dvou nebo více látek.

Typická množství budou v rozsahu od asi 1 do 19 % (hmotnost/-objem) z množství prostředí, ačkoliv množství se mohou měnit v souladu se žádaným výsledkem.

Vhodné zdroje dusíku zahrnují jakýkoliv dusík obsahující materiál, který je asimilovatelný mikroorganismem, například jakákoliv látka, obsahující protein, nebo jiné pohotově asimilovatelné zdroje dusíku. Reprezentativními příklady zdrojů dusíku jsou organické zdroje dusíku ze zvířat a rostlin a mohou být extrakty z takových přirozených zdrojů, jako sojová mouka, pšeničné otruby, pšeničná zrna, podzemnicová moučka, moučka z bavlníkových semen, olej z bavlníkových semen, izolovaný sojový protein, kyselina kasaminová, fermamin, rybí moučka, výluh z kukuřice, pepton, masový extrakt, kvasinky, kvasinkový autolyzát, kvasinkový extrakt, aldový extrakt a močovina, aminokyseliny, jako kyselina aspartová, glutamin, cystin nebo alanin, amonné soli, jako síran amonný, dusičnan amonný, chlorid amonný nebo fosforečnan amonný, a anorganické dusíkové sloučeniny, jako dusičnan sodný nebo draselný. Jako u zdrojů uhlíku, mohou být použity buď samostatně nebo v jakékoli kombinaci. Vhodná množství se typicky pohybují od 0,2 do 6 % (hmotnost/objem) množství média.

Vhodné nutriční anorganické soli jsou takové, které poskytují stopové prvky, stejně jako hlavní složky soli. Výhodně soli by měly poskytovat ionty jako sodík, draslík, hořčík, amonný ion, kalcium, fosfát, síran, chlorid nebo uhličitan v asimilovatelné formě, a výhodně takové stopové kovy, jako molybden, bor, měď, kobalt, mangan a železo. Příklady vhodných solí zahrnují chlorid sodný, chlorid manganičitý, chlorid kobaltnatý, chlorid draselný, chlorid vápenatý, uhličitan vápenatý, síran hlinitodraselný, síran manganičitý, síran měďnatý, síran kobaltnatý, síran zinečna-

tý, síran železnatý, síran hořečnatý, dihydrogenfosforečnan draselný, hydrogenfosforečnan draselný, hydrogenfosforečnan sodný a molybden amonný. Mimoto jakékoli další přídatné složky, nezbytné pro růst mikroorganismu a pro vyvolání tvorby ML-236B, se mohou použít ve vhodné kombinaci.

Někdy může zvýšit produkci žádané sloučeniny přidání sloučenin síry, asimilovatelných z prostředí mikroorganismem. Vhodné sloučeniny síry zahrnují anorganické sloučeniny síry včetně síranů, jako síran zinečnatý, síran měďnatý, síran železnatý, nebo síran amonný, thiosírany, jako thiosíran amonný, a siřičitany, jako siřičitan amonný, nebo organické sloučeniny síry, včetně síru obsahujících aminokyselin, jako cystin, cystein nebo kyselina L-thiazolin-4-karboxylová, síranové sloučeniny s těžkými kovy, jako síran železnatý nebo síran měďnatý, vitaminy, jako vitamin B nebo biotin, a bakteriální růst vyvolávající faktory, jako thiamin.

K látce se může přidat protipěnové činidlo, jako silikonový olej, polyalkylenglykolether, rostlinný olej nebo vhodné smáčedlo. Takové přidání může být zejména vhodné, když je mikroorganismus fermentován v kapalném prostředí.

Je výhodné, aby pH kultivačního prostředí pro kultivaci *Penicillium citrinum* Thom SANK 13380, když je užito pro výrobu ML-236B, bylo udržováno v oblasti pH 5,0 až 8,0 mnohem výhodněji od pH 6,0 do 7,0, ačkoliv jediným požadavkem je, že pH by nemělo zabránit růstu mikroorganismu, nebo nepříznivě ireverzibilně ovlivňovat kvalitu konečného produktu.

Penicillium citrinum Thom SANK 13380 bude obecně růst při teplotě v rozsahu od 15 do 35 °C, a dobře roste při 22 °C až 30 °C. Jiné teploty, nespádající do tohoto rozsahu, mohou být aplikovatelné tam, kde byl vyvinut kmen, který může růst při nižších nebo vyšších teplotách, nebo pro jiné speciální účely, jak je v oboru dobře známo. Pro produkci ML-236B je výhodná teplota mezi 22 až 26 °C, mnohem výhodněji kolem 24 °C.

Není žádné určité omezení, pokud jde o kultivační techniku, užitou pro přípravu ML-236B, a jakákoli kultivační metoda, běžně užívaná pro bakteriální růst, se může použít. Avšak ML-236B se ideálně získá aerobní kulturou a může být užita jakákoliv vhodná aerobní kultivační technika, jako pevná kultura, míchaná kultura, stacionární kultura, třepací kultura nebo třepací kultura s provzdušňováním. Je-li kultura realizována v malém měřítku, pak je obecně výhodná třepací kultura, fermentovaná po několik dní od 20 do 30 °C, mnohem výhodněji kolem 24 °C.

K zahájení fermentační kultury výhodná technika užívá počáteční očkovací materiál, připravený v jednom nebo dvou stupních, například v Erlenmeyerově lahvi, která je výhodně opatřena přepážkami (stěnami, řídicími průtok vody). Zdroj uhlíku a zdroj dusíku se mohou užít pro kultivační prostředí v kombinaci. Očkovací láhev je třepána v termostatickém inkubátoru při vhodné teplotě, například od 22 do 26 °C, mnohem výhodněji při asi 24 °C, po vhodnou dobu, obvykle od 2 do 7 dnů, nebo dokud není pozorován dostatečný vzrůst, výhodně od 3 do 5 dnů. Výsledná očkovací kultura může být potom užita k inokulaci druhé očkovací kultury, nebo produkční kultury. Je-li uskutečněno druhé očkování, může se realizovat podobným způsobem a částečně použít k inokulaci produkčního prostředí. Láhev, do které je očkovací kultura inokulována, je třepána po vhodné období, například od 2 do 7 dní, nebo dokud se nezíská maximální produkce, při vhodné teplotě, například 24 °C. Když je inkubace ukončena, obsahy láhve mohou být odděleny odstředěním nebo filtrací.

Je-li kultivace uskutečněna ve velkém měřítku, může se dávat přednost kultivaci v protřepávacím fermentoru za současného provzdušňování. Při takovém postupu je možno živné prostředí připravit ve fermentoru. Prostedí je nejprve sterilizováno při vhodné vysoké teplotě, například při 120 °C, potom je zchlazeno a očkováno materiálem, předem připraveným ve sterilizovaném prostředí. Kultivace je výhodně uskutečněna při teplotě od 20 do 26 °C, výhodněji od 22 do 24 °C, za míchání a provzdušňování. Tento postup je vhodný pro získání velkého množství sloučeniny.

Množství ML-236B, produkovaného kultivací v průběhu času, může být monitorováno odebráním vzorků a měřením obsahů ML-236B, například vysokotlakou kapalinovou chromatografií. ML-236B může být jak v laktonové formě, tak ve formě hydroxykyseliny a bude obvykle produkováno jako směs těchto forem. Je možné určit množství každé formy ve stejném čase. Obecně množství produkovaného ML-236B dosahuje maxima po období mezi 72 a 300 hodinami.

Kultivací produkované ML-236B se nachází jak ve filtrátu z kultury, tak v bakteriálních buňkách. ML-236B může existovat buď jako hydroxykyselinová forma nebo laktonová forma, z nichž každá se může měnit na druhou. Nadto hydroxykyselinová forma může vytvářet odpovídající sůl, která bude stabilní.

Proto ML-236B může být extrahováno a izolováno přímo použitím této vlastnosti v kombinaci s dalšími vlastnostmi, jak je například uvedeno dále.

Metoda 1

Bakteriální buňky a další pevné materiály v prostředí jsou odstraněny nebo filtrovány s použitím filtračních pomocných prostředků, jako je infusoriová hlinka k oddělení supernatantu a bakteriálních buněk.

1) Supernatant

Laktonový kruh v laktonové formě molekul ML 236B, nacházejících se v supernatantu, je za alkalických podmínek hydrolyzován (výhodně při pH 12 nebo větším), proto se otevře a všechno ML-236B je přeměněno na sůl hydroxykyselinové formy. Sůl je pak přeměněna na odpovídající volnou hydroxykyselinu pečlivým okyselením, a potom je z této směsi získáno ML-236B jako volná hydroxykyselina extrakcí s vodou nemísitelným organickým rozpouštědlem, například alifatickým uhlovodíkem, jako je hexan nebo heptan, aromatickým uhlovodíkem, jako je benzen, toluen nebo xylen, halogenovaným uhlovodíkem, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen,

etherem, jako je diethylether nebo diisopropylether, nebo esterem, jako je ethylformiát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát nebo diethylkarbonát. Může být užito jediné z těchto rozpouštědel, nebo směs jakýchkoliv dvou nebo více z nich.

2) Bakteriální buňky

Bakteriální buňky se smísí s vodou mísitelným organickým rozpouštědlem, například alkoholem, jako je methanol nebo ethanol, ketonem, jako je aceton, nitrilem, jako je acetonitril nebo isobutyronitril, amidem, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidon nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné. Konečná koncentrace bakteriálních buněk ve výsledné směsi je výhodně od 50 % do 90 %. Na výslednou směs se potom výhodně působí podobným způsobem, jak je svrchu popsáno pro supernatant, aby se získala volná hydroxykyselina.

Metoda 2

Na kultivační prostředí se působí za alkalických podmínek, výhodně při pH 12 nebo vyšším, se zahříváním nebo při teplotě místnosti, aby se zničily buňky a hydrolyzoval a otevřel laktonový kruh v molekule. V této době všechen ML-236B je přeměněn na formu soli hydroxykyseliny. ML-236B ve volné hydroxykyselinové formě je získáno po přeměně solné formy na odpovídající volnou hydroxykyselinu působením, podobným tomu, jaké je popsáno svrchu pro supernatant v metodě 1.

Výsledná volná hydroxykyselinová forma může být rozpuštěna ve formě soli ve vodném roztoku hydroxidu alkalického kovu, jako je hydroxid sodný. Mimoto, volná hydroxykyselinová forma může být přeměněna na sůl, která je snadno získatelná a více stabilní.

Alternativně může být výsledná volná hydroxykyselinová forma přeměněna na svoji laktonovou formu dehydratací se zahříváním, nebo uzavřením kruhu v organickém rozpouštědle.

Izolace a čištění volné hydroxykyseliny, soli hydroxykyseliny a laktonových forem se může uskutečnit prostředky, běžně uží-

vanými pro izolaci a čištění organických sloučenin. Příklady takových metod zahrnují metody, užívající syntetický adsorbent, jako dělicí chromatografie, používající nosič, Sephadex LH-20 (obchodní známka pro výrobek Pharmacia), Amberlite XAD-11 (obchodní známka pro výrobek od Rohm a Haas) nebo Diaion HP-20 (obchodní známka pro výrobek od Mitsubishi Chem. Ind.). Alternativně může být izolována a čištěna s užitím obvyklé chromatografie na běžné fázi nebo v reverzní fázi, chromatografie na sloupci s užitím silikagelu nebo alkylovaného silikagelu (výhodně vysokotlaké kapalinové chromatografie), následované elucí vhodným rozpouštědlem.

Laktonová forma může také být čištěna adsorpční chromatografií na sloupci, užívající nosič, jako silikagel, oxid hlinitý nebo Florisil (obchodní známka pro nosič typu hořčík-silikagel).

Příklady rozpouštědel, která mohou být užita jako eluční činidlo, zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, estery, jako ethylformiát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát nebo diethylkarbonát, a ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykoldimethylether.

Alternativně může být získána průchodem extrahovaného roztoku přes sloupec, užívající adsorbens k odstranění nečistot, nebo adsorpcí volné hydroxykyselinové formy na takovém sloupci, následovanou elucí vodným alkoholem, jako je vodný methanol, vodný ethanol, vodný butanol nebo vodný isopropanol, nebo ketonem, jako je vodný aceton. Může být užito vhodné absorpční činidlo včetně aktivního uhlí, nebo adsorpční pryskyřice, jako Amberlit XASD-2, XAD-4 (obchodní známka pro výrobek od Rohm a Haas) nebo Diaion HP-20, CHP-20, HP-50 (obchodní známka pro výrobek Mitsubishi Chem. Ind.).

Volná hydroxykyselina a sůl hydroxykyseliny může být přeměněna jedna na druhou běžnými prostředky a čištěna v jakékoli po-

žadované formě.

ML-236B může být také připraveno chemicky metodami, popsány-
mi v níže uvedené literatuře.

- 1) D. J. Clive a další: J. Am. Chem. Soc., 112, 3018 (1990),
- 2) C. T. Hsu a další: J. Am. Chem. Soc., 105, 593 (1983),
- 3) N. N. Girotra a další: Tetrahedron Lett., 23, 5501 (1982),
Tetrahedron Lett., 24, 3687 (1983),
Tetrahedron Lett., 25, 5371 (1984),
- 4) M. Hirama a další: J. Am. Chem. Soc., 104, 4251 (1982),
- 5) P. A. Grieco a další: J. Am. Chem. Soc., 108, 5908 (1986),
- 6) T. Rosen a další: J. Am. Chem. Soc., 107, 3731 (1985),
- 7) G. E. Keck a další: J. Org. Chem., 51, 2487 (1986),
- 8) A. P. Kozikowsky a další: J. Org. Chem., 52, 3541 (1987),
- 9) S. J. Danishefsky a další: J. Am. Chem. Soc., 111, 2599 (1989).

Mikroorganismy, schopné produkce MB-530P, zahrnují například *Monascus ruber* van Tieghem SANK 15679, patřící do rodu *Monascus*. Tento kmen byl uložen za podmínek Budapeštské úmluvy v Research Institute of Life Science Technology, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of Internal Trade and Industry, Tokyo, Japonsko (dříve znám jako Research Institute of Microbial Technology, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of Internal Trade and Industry), pod deposičním číslem FERM BP-4246, datum uložení 24. března 1993. *Monascus ruber* van Tieghem SANK 15679 byl mezinárodně uložen podruhé, jelikož tento kmen byl předtím uveden například v britském patentovém spisu č. 2 046 737 jako *Monascus ruber* 1005, a mezinárodně uložen jako FERM BP-682. Jeho mykologické vlastnosti a jeho kultivační metody jsou stejné, jako popsané v uvedeném britském patentovém spisu.

M-4 a M-4' se mohou získat enzymatickou stereospecifickou hydroxylací na poloze 6 ML-236B. Příkladem mikroorganismu, schopného přeměnění ML-236B na M-4 hydroxylací, je *Amycolata autotrophica* SANK 62981, náležející rodu *Amycolata*. Tento kmen byl mezinárodně uložen za podmínek Budapeštské úmluvy v Research Institute of Microbiological Technology, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of Internal Trade and Industry,

pod depozičním číslem FERM BP-4105, datum uložení 8. prosince 1992.

Příkladem mikroorganismu, schopného přeměnění ML-236B hydroxylací, je *Syncephalastrum nigricans* Vuillemin SANK 42372, náležející k rodu *Syncephalastrum*. Tento kmen byl mezinárodně uložen za podmínek Budapeštské úmluvy v Research Institute of Microbiological Technology, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of Internal Trade and Industry, pod depozičním číslem FERM BP-4106, datum uložení 8. prosince 1992.

Mykologické vlastnosti těchto kmenů jsou následující:

Mykologické vlastnosti *Amycolata autotrophica* SANK 62981

Podle metod Shirlinga a Gottlieba /International Journal of Systematic Bacteriology, 16, 313-340 (1968)/ a S. A. Waksmana /The Actinomycetes/, byl kmen pozorován v průběhu 14 dnů.

1) Morfologické vlastnosti

tvár vrchu vzdušných hyf:	přímý-flexibilní
způsob větvení hyf:	jednoduché větvení
dělení hyf:	pozorovatelné
povrchová struktura arthrospor:	hladká
další orgány:	žádné

2) Vlastnosti na různých druzích prostředí pro klasifikaci

Kmeny rostou dobře na jakýchkoli z testovaných prostředí.

Kmen SANK 62981 roste s tvorbou hnědébílého až bleděžlutooranžového zbarvení. S postupem kultivace jsou pozorovány hnědávěfialové skvrny.

Na jiných prostředích než na prostředí s kvasnicovým extraktem a sladovým extraktem je pozorována inzerce světle hnědošedých aeriálních hyf. Není pozorováno vytváření rozpustného pigmentu.

Tabulka 2

Vlastnosti po 14-denním pěstování při 28 °C na různých druzích prostředí

prostředí	položka	SANK 62081
Agar s kvasnicovým ex- traktem a sladovým ex- traktem	G	velmi dobrý, hnědavěbílý (2-9-8) až šedavěčerveno- hnědý (ISP 2) 4-3-5)
	AM	stopy, bílý
	RM	hnědobílý (2-9-8) až še- davěčervenohnědý (4-3-5)
	SP	žádný
Agar s ovesnou moukou (ISP 3)	G	velmi dobrý, tmavě čer- venohnědý (4-3-4)
	AM	obvyklý, bledě růžový (2-8-4)
	R	hnědavěfialový (3-3-2)
	SP	žádný
Agar se škrobem a anorga- nickými solemi (ISP 4)	G	velmi dobrý, hnědavě- fialový (3-3-2)
	AM	dobrý, světle hnědavě- šedý (2-8-2)
	R	tmavě červenavěhnědý (4-3-4)
	SP	žádný
Glyceroloasparaginový agar (ISP 5)	G	velmi dobrý, bledě hnědý (2-9-9) až hnědavěfialový (3-3-2)
	AM	bohatý bílý
	R	bleděžlutavě oranžový (2-9-9) až šedavěčerveno- hnědý (4-3-6)
	SP	žádný

Tabulka 2 - pokračování

prostředí	položka	SANK 62081
Tyrosinový agar (ISP 7)	G	dobrý, šedavěhnědý (4-6-6)
	AM	stopy, bílý
	R	bledě žlutavěoranžový (2-9-9) až hnědavě- fialový (3-3-2)
	SP	žádný
Sacharozo-nitrátový agar	G	ne tak dobrý, bledě žlutavěoranžový (2-9-9)
	AM	obvyklý, bílý
	R	bleděžlutavěoranžový (2-9-9) až šedavě čer- venohnědý (4-3-6)
	SP	žádný
Glukozo-asparaginový agar	G	velmi dobrý, bleděžlutavě- oranžový (2-9-9) až hnědavě fialový (3-3-2)
	AM	obvyklý, bílý
	R	bleděžlutavěoranžový (2-9-9) až šedavěčerve- nohnědý (4-3-6)
	SP	žádný
živný agar	G	dobrý, bledě žlutavě- oranžový (2-9-9)
	AM	stopy, bílý
	R	bledě žlutavěoranžový (2-9-9)
	SP	žádný

Tabulka 2 - pokračování

prostředí	položka	SANK 62081
vodný agar	G	ne tak dobrý, bledě žlutavěoranžový (2-9-9)
	AM	obvyklý, bílý
	R	bledě žlutavěoranžový (2-9-9)
	SP	žádný
agar s bramborovým ex- traktem a mrkvovým extraktem	G	ne tak dobrý, bledě žlutavěoranžový (2-9-9)
	AM	obvyklý, bílý
	R	bledě žlutavěoranžový (2-9-9)
	SP	žádný

V tabulce znamená G, Am, R a SP průměrný růst, aeriální mycelium, rub a rozpustný pigment.

Tóny barev jsou uvedeny podle Color Tip Numbers v (Standard Color Table), publikované Nihon Shikisai Kenkyujo.

3) Fyziologické vlastnosti

redukce nitrátu:	pozitivní
hydrolýza škrobu:	negativní
tvorba melanoidního pigmentu:	negativní

prostředí 1): tryptonový bujon s kvasinkovým extraktem (ISP 1)

prostředí 2): železitý agar s peptonem a kvasinkovým extraktem
(ISP 6)

prostředí 3): tyrosinový agar (ISP 7)

4) Asimilovatelnost různých zdrojů uhlíku

Použitím Pridham-Gottliebova agarového prostředí (ISP 9) byla stanovena asimilace zdrojů uhlíku a hodnocena po 14denním pěstování při 28 °C.

V následující tabulce:

- + znamená asimilaci
- ± znamená malou asimilaci a
- znamená žádnou asimilaci

D-glukóza	+
L-arabinóza	+
D-xylóza	+
D-fruktóza	+
L-Rhamnosa	±
Inositol	+
sacharóza	-
rafinóza	-
D-mannitol	+
kontrola	-

5) Intracelulární složky

Podle metod B. Beckera a dalších, Applied Microbiology, 12, 236 (1965) a M. P. Lechevaliera a dalších, The Actinomycetales od H. Prauser, str. 311 (1970), hydrolyzáty buněk těchto kmenů v kyselém prostředí byly analyzovány chromatografií na papíru. V buněčných stěnách byla nalezena kyselina meso-2,6-diaminopimelová, a arabinóza a galaktóza byly stanoveny jako cukrové složky bakteriálních buněk, z nichž byl pro bakteriální složky potvrzen typ IV-A.

Nebyla nalezena žádná kyselina mykolová.

Z těchto výsledků bylo určeno, že kmen SANK 62981 patří k druhům Amycolata autotrophica.

Avšak při růstu tvoří SANK 62981 tóny ametystového zbarvení a může proto být poddruhem *Amycolata autotrophica*. Tento byl uložen za podmínek Budapeštské úmluvy v Research Institute of Microbiological Technology, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of Internal Trade and Industry, Japonsko, pod depozičním číslem FERM BP-4105.

Tento kmen byl identifikován podle standardu z International Streptomyces Project, Bergely's Manual of Determinative Bacteriology, 8th Ed., The Actinomycetes, sv. 2, od S. A. Waksman, a současně zprávy o Aktinomycetách. Rod *Amycolata* byl zde klasifikován jako část rodu *Nocardia*. Avšak v důsledku rozdílů ve složkách bakteriálních buněk *Amycolata* je nyní považována za nezávislý rod *Nocardia* a každý z těchto mikroorganismů tvoří nový rod International Journal of Systematic Bacteriology 36, 29 (1986).

Mykologické vlastnosti *Syncephalastrum nigricans* Vuillemin SANK 42372

Vegetativní hyfy se dobře vyvíjejí a rychle rostou.

Sporangiofory stojí vertikálně od hyf, jsou bleděhnědé barvy se rhizoidními a nepravidelnými větveními a tvoří septa. Laterální větve se občas ostře zakřivují.

Na vrcholcích hlavní osy a laterálních větví se tvoří vesikuly. Vesikuly jsou polokulovitého nebo oválného, někdy eliptického tvaru a ty, které jsou vytvořeny na vrcholu hlavní osy, mají průměr 28 mikrometrů až 50 mikrometrů, a ty, vytvořené na vrchu laterálních větví, mají průměr 15 až 25 mikrometrů.

Na celém povrchu je vytvářeno mnoho merosporangií. Sporangiofory jsou jednotlivě tyčinkového nebo prstovitého tvaru, a často je 5 až 10 spor uspořádáno v řadě.

Spory jsou téměř bezbarvé s hladkými povrchy, jednobuněčné a polokulovitého až oválného tvaru průměru od 3,5 do 6,5 mikrometrů. Nejsou pozorovatelné žádné zygospor.

Při srovnání těchto vlastností s vlastnostmi známých kmenů, vlastnosti tohoto kmene dobře souhlasí s vlastnostmi *Syncephalastrum nigricans* Vuillemin, popsané v "An Illustrated Book of Fungi", vydaném Keisuke Tsubaki a Shun-ichi Udagawa, Kodansha, str. 303 - 304 (1978).

Tento kmen byl uložen za podmínek Budapeštské úmluvy v Research Institute of Microbiological Technology, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of Internal Trade and Industry, pod depositním číslem FERM BP-4106.

Tyto mikroorganismy mohou být užity k zavedení hydroxyskupiny na 6. poloze například ML-236B, kultivaci přeměňujícího mikroorganismu na prostředí obsahujícím živiny, asimilovatelné mikroorganismem a za vhodných podmínek pěstování pro růst přeměňujícího mikroorganismu, podle následujících metod:

Metoda 1:

V intermediárním stupni pěstování přeměňujícího organismu je přidána výchozí sloučenina, například ML-236B, do prostředí a uvedena do kontaktu s mikroorganismem v průběhu další kultivace.

Metoda 2:

Přeměňující mikroorganismus je kultivován a oddělen. Potom jsou výsledné buňky uvedeny do kontaktu s výchozí sloučeninou.

Metoda 3:

Z buněk přeměňujícího mikroorganismu je připraven bezbuněčný extrakt, obsahující aktivní enzym, a roztok extraktu bez buněk je uveden do kontaktu s výchozí sloučeninou.

Příklady prostředí obsahujících živiny, asimilovatelné přeměňujícím mikroorganismem, obecné metody kultury, pH prostředí vhodných pro růst přeměňujícího mikroorganismu, teplota prostředí vhodných pro růst přeměňujícího mikroorganismu, izolační a čisti-

cí podmínky jsou zcela takové, jak byly svrchu popsány ve vztahu k produkci ML-236B.

Je zřejmé, že svrchu zmíněné kmeny, nebo jakýkoliv jiný kmen schopný podobné aktivity, může být subkultivován nebo biotechnologicky pozměněn nebo modifikován k produkci organismu s odlišnými vlastnostmi. Jediným požadavkem je, aby výsledný organismus byl schopný produkce požadované sloučeniny. Změny se mohou objevovat přirozeně nebo arteficielně indukci.

Takové změny a modifikace mohou mít jakoukoli žádanou formu, nebo mohou být důsledkem takových úvah, jako jsou například podmínky kultury. Kmeny mohou být pěstováním modifikovány a vybrány tak, aby vykazovaly takové vlastnosti, jako je zvýšený růst, nebo růst při nižších i vyšších teplotách.

Biotechnologické modifikace budou obecně záměrné a mohou zavést volitelné vlastnosti, jako jsou rezistence proti bakteriostatickým látkám nebo vnímavost k nim, nebo jejich kombinace, aby byla zachována čistota, nebo čas od času umožněna purifikace kultur, zejména očkovacích kultur.

Ostatní vlastnosti, které mohou být zavedeny genetickými manipulacemi, jsou jakékoli, které jsou možné u druhů, ze kterých jsou svrchu uvedené kmeny. Například může být inkorporována plasmidy zakódovaná rezistence, nebo mohou být odstraněny jakékoli přirozeně se vyskytující plasmidy. Plasmidy mohou být získány z jakéhokoli vhodného zdroje, nebo mohou být vytvořeny izolací přirozeně se vyskytujících plasmidů a zavedením žádaného genu nebo genů z jiného zdroje. Přirozené plasmidy mohou být také modifikovány jakýmkoli jiným způsobem, který může být považován za žádoucí.

•

Jakýkoliv takto modifikovaný kmen může být použit ve způsobu podle vynálezu za předpokladu, že kmen je schopný požadované aktivity, což může být pohotově určeno jednoduchými a běžnými pokusy.

Biologická aktivita

Sloučeniny podle vynálezu mají význačnou schopnost redukovat hladiny cholesterolu v séru. Specificky sloučeniny inhibují biosyntézu cholesterolu v enzymovém systému nebo v systému pěstovaných buněk, oddělených od pokusného zvířete inhibováním 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reduktázy (HMG-CoA), enzymu, limitujícího rychlost sterolové biosyntézy, kompetici s HMG-CoA. To vede k domněnce, že sloučeniny budou mít silný účinek na snížení cholesterolu v séru při použití k léčení lidí a jiných živočichů. Určení inhibiční aktivity sloučenin bylo uskutečněno metodou Kuroda a dalších: "Biochemica et Biophysica Acta", sv. 486, str. 70 - 81 (1977), která je modifikací známé metody od D. J. Shapiro a další, "Analytical Biochemistry", sv. 31, str. 383 - 390 (1969) s některými zlepšeními.

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3:

Tabulka 3

sloučenina	HMG-CoA reduktáza IC ₅₀ (nM)
Sodná sůl sloučeniny z přípravy 1 ^{1x}	18,5
sloučenina z příkladu 1c)	16,3
Sodná sůl sloučeniny z příkladu 9 ^{2x}	22,8
sloučenina z příkladu 9c	20,2
Sodná sůl sloučeniny z příkladu 11 ^{3x}	17,3
sloučenina z příkladu 11c	16,3
3,5-dihydroxy-7-/2,6-dimethyl-8-(2- -methylbutyryloxy)-1,2,6,7,8,8a- -hexahydro-1-naftyl/heptanoát sodný ^{4x}	27,0
3-hydroxy-5-oxo-7-/2,6-dimethyl-8-(2- -methylbutyryloxy)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro- -1-naftyl/heptanoát ^{5x}	604

Tabulka 3 - pokračování

sloučenina	HMG-CoA reduktáza IC ₅₀ (nM)
3,5-dihydroxy-7-/2,6-dimethyl-8-(2,2-dimethylbutyryloxy)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naftyl/heptanoát sodný ^{6x}	43,6
3-hydroxy-5-oxo-7-/2,6-dimethyl-8-(2,2-dimethylbutyryloxy)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naftyl/heptanoát ^{7x}	487

Poznámka:

- 1^x Tato sloučenina byla získána podobným zpracováním sloučeniny z přípravy 1 jako v příkladu 1b, následovaným podobným zpracováním jako v příkladu 1c. Tato sloučenina je stejná jako sloučenina, popsaná v příkladu 1b japonské patentové Kokai přihlášky č. Hei-2-255.
- 2^x Tato sloučenina byla získána podobným zpracováním sloučeniny z přípravy 9, jako v příkladu 1b, následovaným podobným zpracováním jako v příkladu 1c.
- 3^x Tato sloučenina byla získána podobným zpracováním sloučeniny z přípravy 11, jako v příkladu 1b, následovaným podobným zpracováním jako v příkladu 1c.
- 4^x Tato sloučenina je sodnou solí sloučeniny, popsané jako sloučenina číslo 2 v Journal of Medicinal Chemistry, 29, 849 - 852 (1986), a je také sodnou solí jedné ze sloučenin, zahrnutých v tabulce IV japonského spisu č. Sho-64-1476, kde R znamená 1-methylpropylovou skupinu.
- 5^x Tato sloučenina je oxoderivát svrchu zmíněné sloučeniny 4^x. V tabulce I japonské patentové Kokai přihlášky č. Sho-60-

-123445 je zahrnuta tato sloučenina, v níž R^7OC- je 2-methylbutyryl, R^8 je $-CH_3$, X je $-O-$ a každý z a a b je dvojná vazba.

6x Tato sloučenina je sodná sůl sloučeniny, popsané jako sloučenina číslo 16 v Journal of Medicinal Chemistry 29, 849 - 852 (1986), a také je sodnou solí jedné ze sloučenin, zahrnutých v tabulce IV japonského patentového spisu č. Sho-64-1476, kde R je 1,1-dimethylpropyl. Tato sloučenina je sodnou solí sinvastatinu (generický název, převzatý z "New Drugs in Japan").

7x Tato sloučenina je 5-oxoderivát sloučeniny 6x. V tabulce I japonské patentové Kokai přihlášky č. Sho-60-123445 je zahrnuta tato sloučenina, v níž R^7OC- je 2,2-dimethylbutyryl, R^8 je $-CH_3$, X je $-O-$ a každý z a a b je dvojná vazba.

Z tabulky 3 může být jasně vidět, že všechny sloučeniny podle vynálezu mají lepší aktivity, než s nimi přímo srovnatelné hydroxyekvivalenty, a že ve sloučeninách 6x a 7x, které jsou získány oxidací hydroxyskupiny v poloze 5 sloučenin 4x a 5x, respektive, je aktivita mnohem nižší než v původních hydroxysloučeninách. Na druhé straně v 5-oxosloučeninách v oktahydronaftalenem substituovaných oximovým derivátech podle vynálezu je aktivita vyšší než v původních hydroxylových sloučeninách. •

Sloučeniny podle vynálezu působí inhibici syntézy cholesterolu a proto redukují hladinu lipidů v krvi. Mohou být proto použity v terapii například, jako hypolipemická činidla, nebo k profylaxi arteriosklerózy.

Tyto sloučeniny mohou být aplikovány orálně nebo parenterálně, například ve formě kapslí, tablet, injekcí nebo jinou obvyklou dávkovou formou. Dávkování takových sloučenin bude záviset na věku, stavu pacienta a jeho tělesné hmotnosti, stejně jako na povaze a závažnosti symptomů. Je navrhováno dávkování pro dospělého člověka přibližně 0,5 mg až 500 mg na den, což může být podáno jako jediná dávka nebo jako rozdělené dávky, například dvě až čtyři dávky za den. Avšak podle potřeby mohou být sloučeniny užity v množství, přesahujícím svrchu uvedený rozsah.

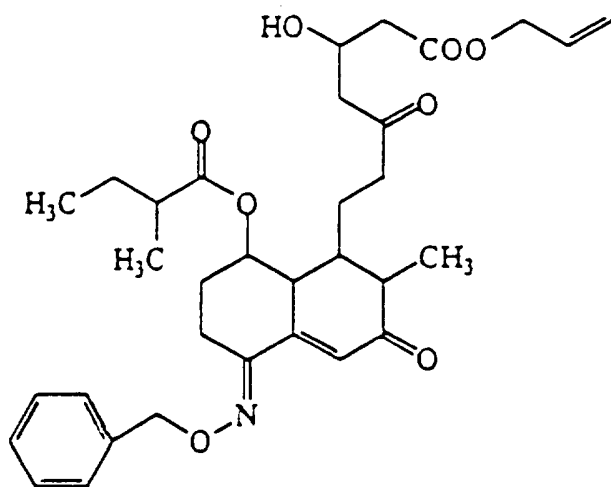
Sloučeniny podle vynálezu mohou a výhodně jsou aplikovány v běžných farmaceutických přípravcích ve směsi s jedním nebo více běžnými nosnými prostředími, nosiči nebo ředidly, jak jsou dobře známy pro použití se sloučeninami, majícími tento typ aktivity.

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady, které ilustrují výrobu sloučenin podle vynálezu. Následující přípravy ilustrují výrobu určitých výchozích materiálů, užitých při výrobě sloučenin podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1a

Allyl 7-/5-benzyloxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 1)



Ve 2 ml bezvodého toluenu bylo rozpuštěno 182 mikrolitrů (1,3 mmol) anhydridu kyseliny trifluoroctové a výsledný roztok byl zchlazen na teplotu -78°C . Po rozpuštění 121 mikrolitrů (1,71 mmol) dimethylsulfoxidu v 1 ml bezvodého toluenu byl vzniklý roztok po kapkách v atmosféře dusíku během 5 minut přidán do chlazeného roztoku. Vzniklý roztok byl míchán 3 minuty a pak byl do něj po kapkách přidán během 15 minut roztok 500 mg (0,86 mmol) allyl 7-/5-benzyloxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-

-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanonu ve 3 ml bezvodého toluenu. Roztok byl míchán 15 minut při teplotě -78 °C a pak bylo během 5 minut po kapkách přidáno 0,6 ml (4,3 mmol) triethylaminu. Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě -78 °C po dobu 20 minut a pak při teplotě 0 °C po dobu 40 minut. Nakonec bylo do reakční směsi přidáno 30 ml 10% vodného roztoku kyseliny citronové a směs byla extrahována při teplotě místnosti ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt byl nejprve pro- myt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, a pak nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad bezvo- dým sulfátem hořečnatým, filtraci a odpařování za sníženého tlaku byl výsledný olejovitý zbytek čištěn chromatografií na sloupci silikagelu při eluci směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 2 : 1 za vzniku 183 mg výsledné sloučeniny (výtěžek 48 %). Bylo izolo- váno také 166 mg nezreagovaného výchozího materiálu.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,86 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,34 - 1,81 (4H, multiplet), 1,91 - 2,10 (1H, multiplet), 2,15 - 2,71 (10H, multiplet), 2,54 (2H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 3,11 - 3,24 (1H, multiplet), 3,28 - 3,37 (1H, multiplet, výměnný D_2O), 4,40 - 4,52 (1H, multiplet), 4,61 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 5,13 - 5,38 (2H, multiplet), 5,20 (2H, dublet, $J = 2,9$ Hz), 5,43 - 5,50 (1H, multiplet), 5,82 - 6,00 (1H, multiplet), 6,51 (1H, dublet, $J = 2,5$ Hz), 7,28 - 7,41 (5H, multiplet).

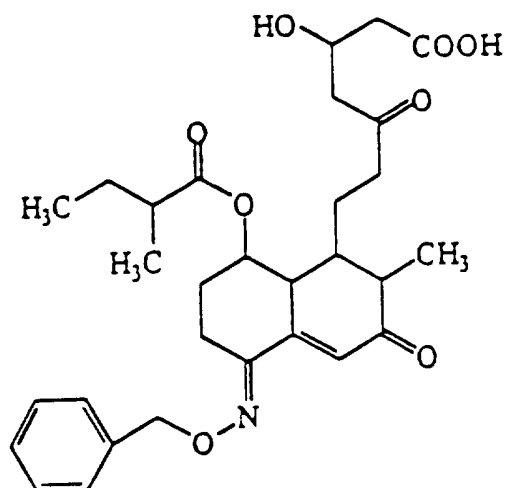
IR-spektrum (CHCl_3) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$:

3500, 2950, 1720, 1660, 1450, 1370, 1180, 1150, 1050, 980.

Hmotové spektrum $m/z = 581$ (M^+).

Příklad 1b

7-/5-benzyloxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,-
5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová kyselina
(sloučenina č. 1)



Ve 3,3 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo rozpuštěno 239 mg (0,4 mmol) allyl 7-/5-benzyloxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoátu, příprava popsána v příkladu 1a. Do vzniklého roztoku bylo přidáno 20,7 mg (0,02 mmol) tetrakis (tri-fenylfosfin palladia (0) a 21,5 mg (0,08 mmol) kyseliny mravenčí. Reakční směs byla nejprve 18 hodin míchána v atmosféře dusíku, a pak po odpařování za sníženého tlaku byl odparek rozpuštěn v 50% vodném roztoku acetonitrilu. Roztok byl zfiltrován za použití síta SEP-PAK C-18 (firemní označení výrobku firmy Waters Co.) a extrahován ethylacetátem. Extrakt byl sušen nad bezvodým sulfátem hořečnatým, zfiltrován a odpařován za sníženého tlaku. Vzniklý olejovitý odparek byl čištěn a sloupci Lobar v reverzní fázi (RP-18, Size B, Merck) při eluci směsí pufrů, obsahujících acetonitril a vodný roztok kyseliny fosforečné (pH = 3,0) s 0,001 N triethylaminu v poměru 1 : 1. Vzniklo 106 mg výsledné sloučeniny (výtěžek 48 % hmotnostních) jako olejovitá látka.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,00 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,35 - 1,82 (4H, multiplet), 1,92 - 2,11 (1H, multiplet), 2,13 - 2,70 (8H, multiplet), 2,56 (2H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 2,65 (2H, dublet, $J = 6,1$ Hz), 2,75 - 3,80 (2H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 3,18 (1H, dublet dubletů, $J = 6,3$ a 16,6 Hz), 4,41 - 4,52 (1H, multiplet), 5,21 (2H, dublet, $J = 2,9$ Hz), 5,43 - 5,51 (1H, multiplet), 6,52 (1H, dublet, $J =$

2,5 Hz), 7,29 - 7,41 (5H, multiplet).

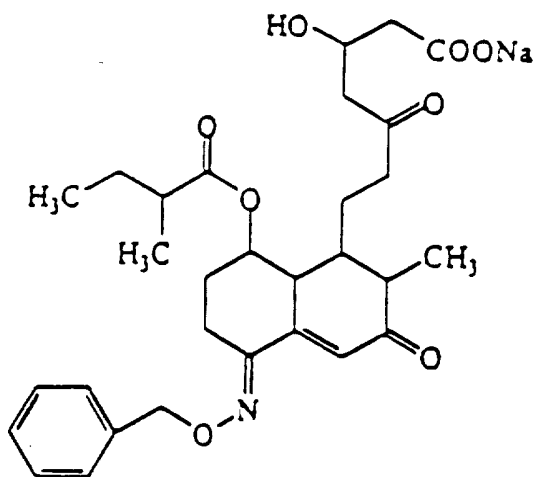
IR-spektrum (CHCl_3) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$:

3500, 2950, 1720, 1660, 1450, 1410, 1370, 1180, 1150, 1010, 880.

Hmotové spektrum $m/z = 479$ (M^+).

Příklad 1c

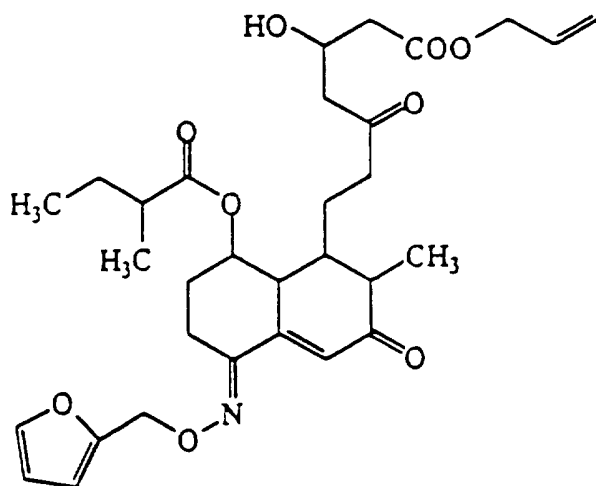
7-/5-benzyloxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát sodný (sodná sůl sloučeniny č. 1)



Ve 2 ml směsi dioxanu a vody v poměru objemů 1 : 1 bylo rozpuštěno 103 mg 7-/5-benzyloxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanové kyseliny, jejíž příprava je popsána v příkladu 1b. Do roztoku bylo po kapkách přidáno během 5 minut při teplotě 0°C 1,8 ml 0,1 N vodného roztoku hydroxidu sodného a vzniklá reakční směs byla jednu hodinu míchána při teplotě místnosti. Následně byla směs lyofilizována za vzniku 107 mg výsledné sloučeniny jako bezbarvého prášku, citlivého na vodu.

Příklad 2a

Allyl 7-/5-(furan-2-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 39)



Podle postupu, uvedeného v příkladu 1a, a za použití 1,33 g allyl 7-/5-(furan-2-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož příprava je popsána v přípravě č. 2, bylo vyrobeno 599 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,86 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,09 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,22 - 1,86 (4H, multiplet), 1,90 - 2,72 (11H, multiplet), 2,55 (2H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 3,07 - 3,20 (1H, multiplet), 3,28 - 3,39 (1H, multiplet, výměnný D_2O), 4,40 - 4,52 (1H, multiplet), 4,61 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 4,98 - 5,38 (2H, multiplet), 5,12 (2H, dublet, $J = 2,0$ Hz), 5,43 - 5,50 (1H, multiplet), 5,85 - 6,00 (1H, multiplet), 6,32 - 6,43 (2H, multiplet), 6,51 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 7,42 - 7,44 (1H, multiplet).

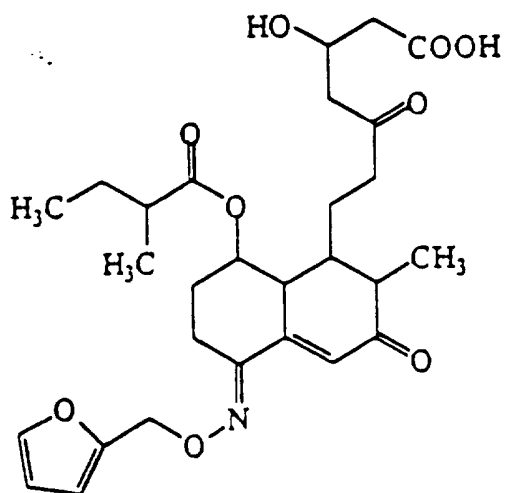
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 1730, 1660, 1600, 1500, 1460, 1410, 1380, 1350, 1180, 1150, 1010, 980, 920, 880.

Hmotové spektrum $m/z = 571$ (M^+).

Příklad 2b

Kyselina 7-/5-(furan-2-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 3a)



Za použití 490 mg allyl 7-/5-(furan-2-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxo-heptanoátu, jehož příprava je popsána v příkladu 2a, bylo podle postupu, uvedeného v příkladu 1b, vyrobeno 329 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,86 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,09 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,30 - 1,82 (4H, multiplet), 1,90 - 2,74 (11H, multiplet), 2,56 (2H, dublet, $J = 6,3$ Hz), 3,08 - 3,23 (1H, multiplet), 3,24 - 4,82 (2H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 4,41 - 4,53 (1H, multiplet), 4,98 - 5,20 (2H, multiplet), 5,44 - 5,51 (1H, multiplet), 6,32 - 6,45 (2H, multiplet), 6,52 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 7,43 - 7,44 (1H, multiplet).

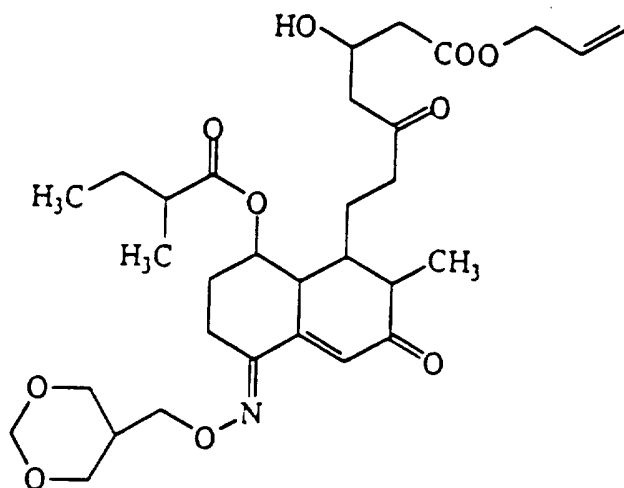
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 1720, 1660, 1500, 1460, 1410, 1380, 1350, 1290, 1180, 1150, 1080, 1000, 980, 920, 880.

Hmotové spektrum $m/z = 469$ ($\text{M}^+ - 62$).

Příklad 3a

Allyl 7-/5-(1,3-dioxan-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methoxybutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 54)



Za použití 10,6 g allyl 7-/5-(1,3-dioxan-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož příprava je popsána v přípravě 3, bylo podle postupu, uvedeného v příkladu 1a, vyrobeno 4,3 g výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,88 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,00 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,31 - 1,82 (5H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 1,91 - 2,73 (12H, multiplet), 2,54 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 3,04 - 3,19 (1H, multiplet), 3,75 (2H, dublet dubletů, $J = 5,9$ a 11,7 Hz), 3,99 (1H, dublet, $J = 3,9$ Hz), 4,03 (1H, dublet, $J = 3,4$ Hz), 4,25 (2H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 4,41 - 4,54 (1H, multiplet), 4,62 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 4,81 (1H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 4,89 (1H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 5,23 - 5,39 (2H, multiplet), 5,45 - 5,52 (1H, multiplet), 5,83 - 6,00 (1H, multiplet), 6,49 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

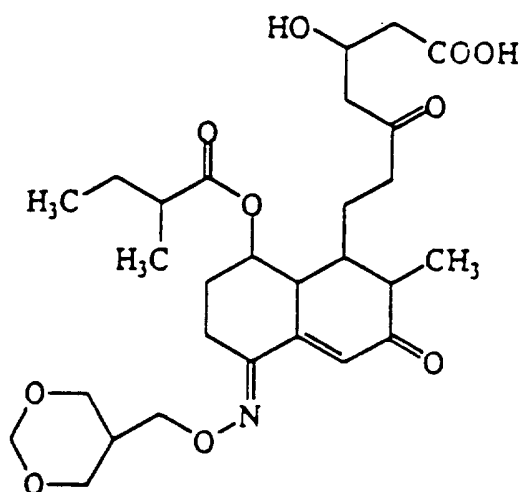
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2960, 2930, 2850, 1730, 1660, 1460, 1370, 1290, 1260, 1180, 1150, 1030, 980, 970, 930, 880.

Hmotové spektrum $m/z = 591 (M^+)$.

Příklad 3b

Kyselina 7-/5-(1,3-dioxan-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 54)



Podle postupu z příkladu 1b bylo za použití 4,9 g allyl 7-/5-(1,3-dioxan-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoátu, jehož příprava je popsána v příkladu 3a, vyrobeno 3,1 g výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 270 MHz) ppm:

0,88 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,32 - 1,83 (4H, multiplet), 1,94 - 2,88 (14H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 2,55 2H, dublet, $J = 6,2$ Hz), 3,04 - 3,19 (1H, multiplet), 3,75 2H, dublet dubletů, $J = 6,4$ a 11,7 Hz), 3,99 (1H, dublet, $J = 3,4$ Hz), 4,04 (1H, dublet, $J = 3,9$ Hz), 4,25 (2H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 4,01 - 4,54 (1H, multiplet), 4,85 (2H, dublet dubletů, $J = 5,9$ a 20,0 Hz), 5,46 - 5,52 (1H, multiplet), 6,49 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

IR-spektrum ($CHCl_3$) ν_{max} cm^{-1} :

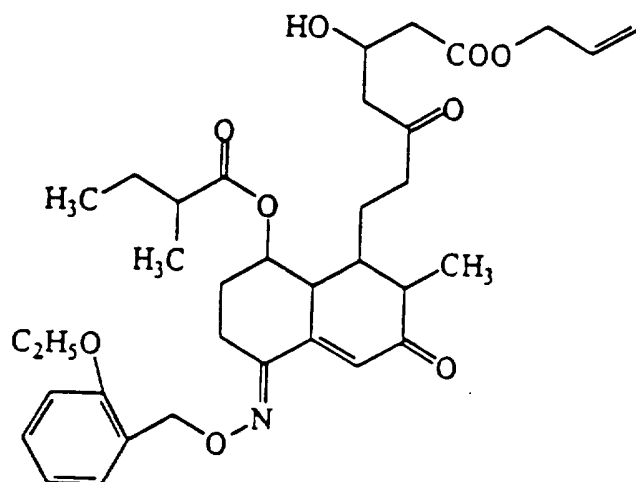
3500, 2950, 2920, 2850, 1720, 1660, 1550, 1460, 1410, 1370, 1290,

1260, 1180, 1150, 1090, 1030, 970, 930, 880.

Hmotové spektrum $m/z = 551 (M^+)$.

Příklad 4a

Allyl 7-/5-(2-ethoxybenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 126)



Podle postupu, uvedeného v příkladu 1a a za použití 670 mg allyl 7-/5-(2-ethoxybenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož syntéza je popsána v přípravě 4, bylo vyrobeno 205 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 270 MHz) ppm:

0,86 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 1,40 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,45 - 1,78 (6H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 1,96 - 2,07 (2H, multiplet), 2,17 - 2,56 (8H, multiplet), 2,62 (2H, dublet, $J = 4,3$ Hz), 3,16 - 3,24 (1H, multiplet), 4,02 - 4,10 (2H, multiplet), 4,44 - 4,50 (1H, multiplet), 4,62 (2H, dublet, $J = 5,8$ Hz), 5,23 - 5,36 (4H, multiplet), 5,47 (1H, singlet), 5,84 - 5,96 (1H, multiplet), 6,54 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 6,85 - 6,96 (2H, multiplet), 7,23 - 7,33 (2H, multiplet).

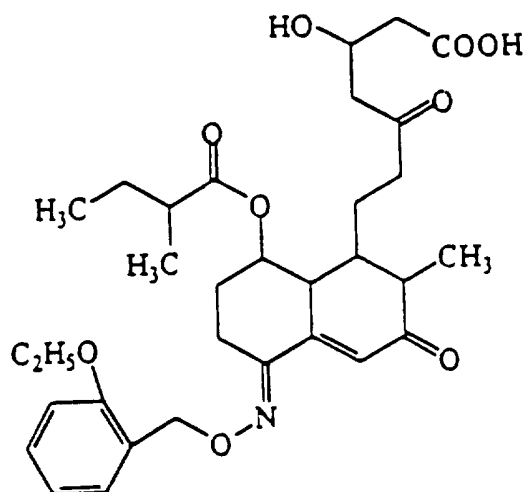
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2925, 1725, 1660, 1490, 1450, 1180, 1150, 1010, 1020, 990, 900, 840.

Hmotové spektrum $m/z = 625$ ($M^+ + 1$).

Příklad 4b

Kyselina 7-/5-(2-ethoxybenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 126)



Za použití 191 mg allyl 7-/5-(2-ethoxybenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoátu, jehož syntéza je popsána v příkladu 4b, bylo podle postupu z příkladu 1b vyrobeno 164 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz), ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,12 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,41 (3H, triplet, $J = 6,8$ Hz), 1,45 - 2,67 (15H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 2,57 (2H, dublet, $J = 13,1$ Hz), 2,64 (2H, dublet, $J = 4,8$ Hz), 3,16 - 3,24 (1H, multiplet), 4,06 - 4,16 (2H, multiplet), 4,43 - 4,52 (1H, multiplet), 5,29 (2H, singlet), 5,48 (1H, singlet), 6,54 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 6,86 - 6,96 (2H, multiplet), 7,23 - 7,33 (2H, multiplet).

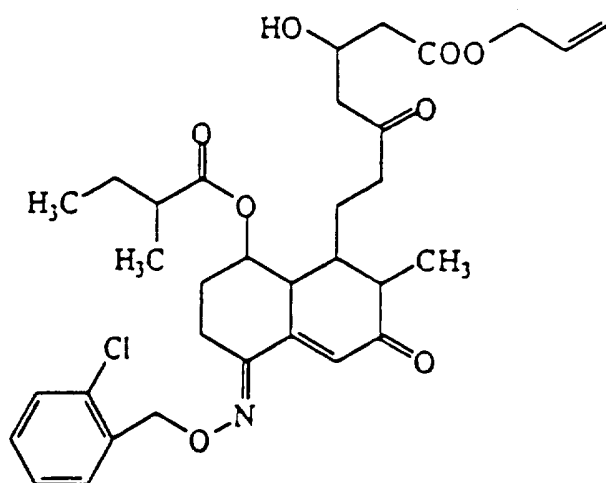
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2975, 1725, 1660, 1490, 1450, 1375, 1240, 1180, 1150, 1010.

Hmotové spektrum $m/z = 556$ ($M^+ - 29$).

Příklad 5a

Allyl 7-/5-(2-chlorbenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 135)



Za použití 960 mg allyl 7-/5-(2-chlorbenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož syntéza je popsána v přípravě 5, bylo podle postupu, uvedeného v příkladu 1a, vyrobeno 334 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,5$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,09 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,37 - 1,79 (6H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 1,95 - 2,07 (2H, multiplet), 2,19 - 2,71 (8H, multiplet), 2,62 (2H, dublet, $J = 4,3$ Hz), 3,16 - 3,24 (1H, multiplet), 4,44 - 4,53 (1H, multiplet), 4,60 (2H, dublet, $J = 5,8$ Hz), 5,23 - 5,36 (4H, multiplet), 5,47 (1H, singlet), 5,84 - 5,96 (1H, multiplet), 6,51 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 7,24 - 7,41 (4H, multiplet).

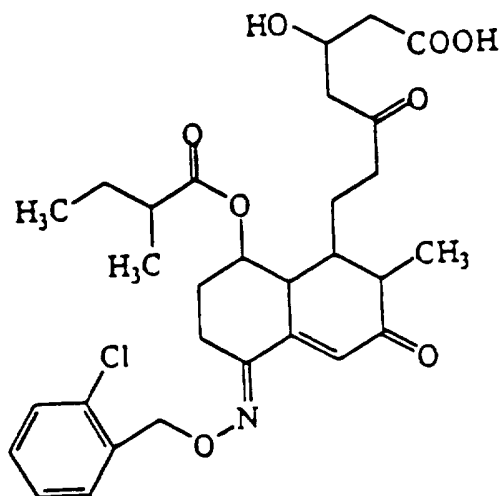
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3000, 2950, 1725, 1660, 1440, 1410, 1180, 1150, 1090, 1010.

Hmotové spektrum $m/z = 616$ (M^+).

Příklad 5b

Kyselina 7-/5-(2-chlorbenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 135)



Za použití 289 mg allyl 7-/5-(2-chlorbenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoátu, jehož příprava je popsána v příkladu 5a, bylo vyrobeno podle postupu z příkladu 1b, 209 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,5$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,09 (3H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 1,33 - 1,38 (4H, multiplet), 1,94 - 2,67 (11H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 2,55 (2H, dublet, $J = 6,3$ Hz), 2,64 (2H, dublet, $J = 4,3$ Hz), 3,16 - 3,24 (1H, multiplet), 4,43 - 4,52 (1H, multiplet), 5,32 (2H, singlet), 5,48 (1H, singlet), 6,52 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 7,23 - 7,48 (4H, multiplet).

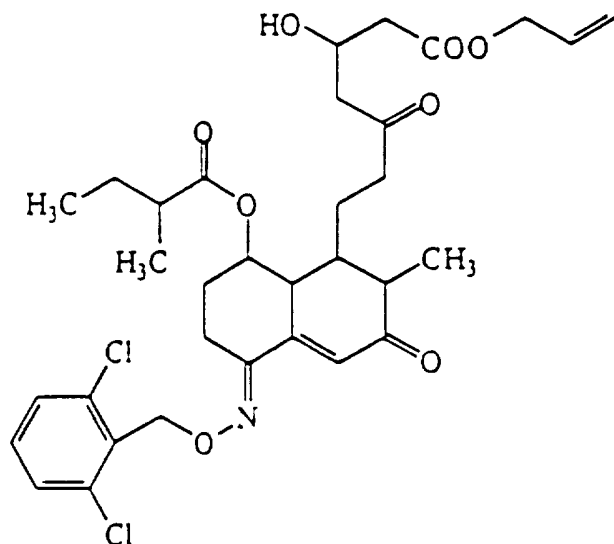
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2925, 1725, 1660, 1440, 1410, 1375, 1260, 1180, 1150, 1010.

Hmotové spektrum $m/z = 577 (M^+ + 1)$.

Příklad 6a

Allyl 7-/5-(2,6-dichlorbenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxohexanoát (allylester sloučeniny č. 136)



Za použití 1,32 g allyl 7-/5-(2,6-dichlorbenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož příprava je popsána v přípravě 6, a podle postupu z příkladu 1a bylo vyrobeno 481 mg výsledné sloučeniny:

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 270 MHz), ppm:

0,86 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,09 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,31 - 1,90 (5H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 1,91 - 2,10 (2H, multiplet), 2,10 - 2,73 (9, multiplet), 2,53 (2H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 3,03 - 3,19 (1H, multiplet), 4,39 - 4,52 (1H, multiplet), 4,60 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 5,21 - 5,57 (3H, multiplet), 5,50 (2H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 5,83 - 6,00 (1H, multiplet), 6,56 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 7,18 - 7,38 (3H, multiplet).

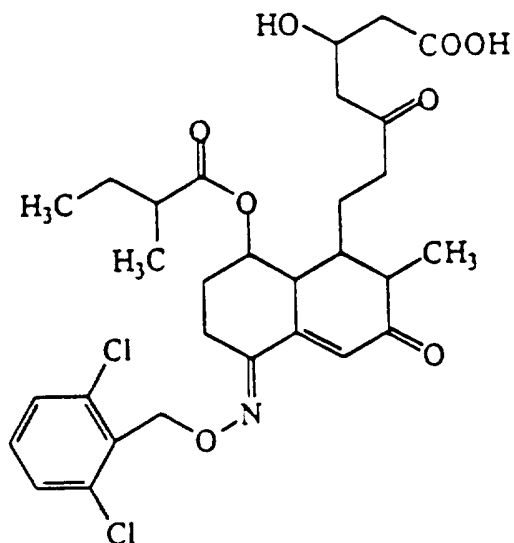
IR-spektrum ($CHCl_3$) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 2930, 2900, 1720, 1660, 1580, 1560, 1440, 1370, 1290, 1180, 1150, 1090, 1020, 990.

Hmotové spektrum $m/z = 631$ ($M^+ - 19$).

Příklad 6b

Kyselina 7-/5-(2,6-dichlorbenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 136)



Za použití 465 mg allyl 7-/5-(2,6-dichlorbenzyloxyimino)-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoátu, jehož syntéza je popsána v příkladu 6a, a podle postupu z příkladu 1b bylo vyrobeno 339 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 270 MHz), ppm:

0,86 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,09 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,30 - 1,81 (4H, multiplet), 1,91 - 2,91 (11H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 2,53 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 2,66 (2H, dublet, $J = 5,4$ Hz), 3,05 - 3,19 (1H, multiplet), 4,41 - 4,53 (1H, multiplet), 5,40 - 5,58 (3H, multiplet), 6,55 (1H, dublet, $J = 2,9$ Hz), 7,18 - 7,39 (3H, multiplet).

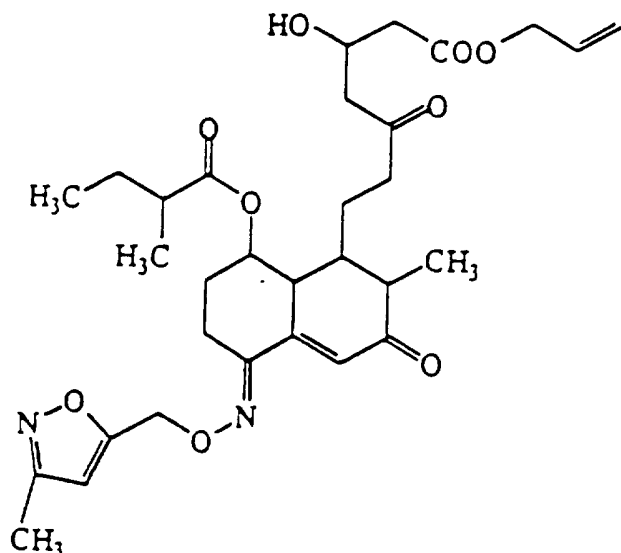
IR-spektrum ($CHCl_3$) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 1720, 1660, 1580, 1560, 1460, 1430, 1370, 1290, 1180, 1150, 1090, 1020, 990.

Hmotové spektrum $m/z = 445$ ($M^+ - 165$).

Příklad 7a

Allyl 7-/5-(3-methylisoxazol-5-yl)-methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 140)



Za použití 727 mg allyl 7-/5-(3-methylisoxazol-5-yl)-methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož syntéza je popsána v přípravě 7, a podle postupu z příkladu 1a bylo vyrobeno 298 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,29 - 1,84 (4H, multiplet), 1,91 - 2,12 (1H, multiplet), 2,14 - 2,73 (11H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 2,31 (3H, singlet), 2,54 (2H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 3,08 - 3,22 (1H, multiplet), 4,40 - 4,54 (1H, multiplet), 4,62 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 5,06 - 5,39 (2H, multiplet), 5,20 (2H, singlet), 5,44 - 5,51 (1H, multiplet), 5,83 - 6,00 (1H, multiplet), 6,13 (1H, singlet), 6,43 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

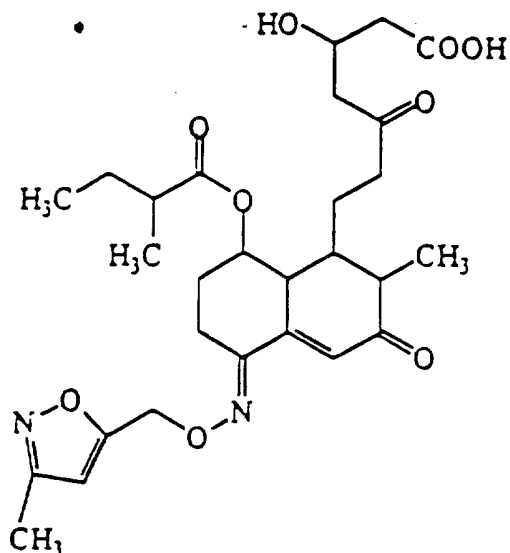
IR-spektrum (CHCl_3), ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 1730, 1660, 1610, 1410, 1380, 1360, 1290, 1180, 1030, 1000, 900.

Hmotové spektrum $m/z = 587$ ($\text{M}^+ + 1$).

Příklad 7b

Kyselina 7-/5-(3-methylisoxazol-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 140)



Za použití 285 mg allyl 7-/5-(3-methylisoxazol-5-yl)-methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanonu a podle postupu z příkladu 1b bylo vyrobeno 148 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,88 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,32 - 1,85 (4H, multiplet), 1,92 - 2,11 (1H, multiplet), 2,15 - 3,02 (10H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 2,32 (3H, singlet), 2,57 (2H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 2,61 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 3,08 - 3,23 (1H, multiplet), 4,24 - 4,54 (1H, multiplet), 5,20 (2H, singlet), 5,43 - 5,51 (1H, multiplet), 6,13 (1H, singlet), 6,49 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

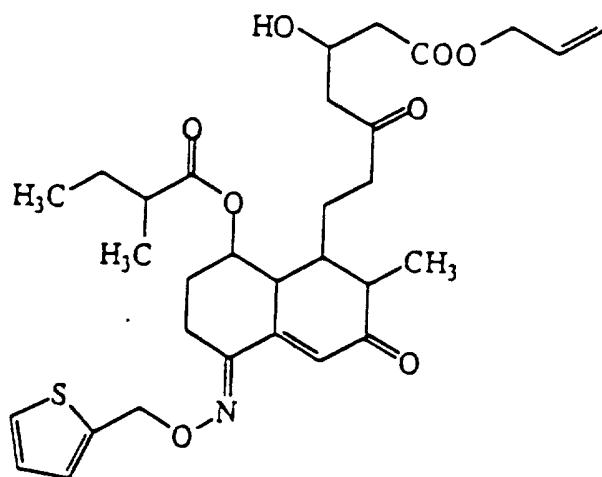
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 1720, 1660, 1410, 1380, 1290, 1180, 1150, 1130, 1000.

Hmotové spektrum $m/z = 546$ (M^+).

Příklad 8a

Allyl 7-/5-(2-thienyl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 137)



Podle postupu z příkladu 1a bylo za použití 1,27 g allyl 7-/5-(2-thienyl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož syntéza je popsána v přípravě 8, vyrobeno 450 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,86 (3H, triplet, $J = 7,5$ Hz), 1,02 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 1,36 - 1,80 (6H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 1,94 - 2,08 (2H, multiplet), 2,14 - 2,71 (8H, multiplet), 2,62 (2H, dublet, $J = 4,3$ Hz), 3,08 - 3,17 (1H, multiplet), 4,42 - 4,51 (1H, multiplet), 4,62 (2H, dublet, $J = 5,8$ Hz), 5,23 - 5,36 (4H, multiplet), 5,46 (1H, singlet), 5,86 - 5,99 (1H, multiplet), 6,56 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 6,97 - 7,00 (1H, multiplet), 7,07 - 7,09 (1H, multiplet), 7,30 - 7,32 (1H, multiplet)•.

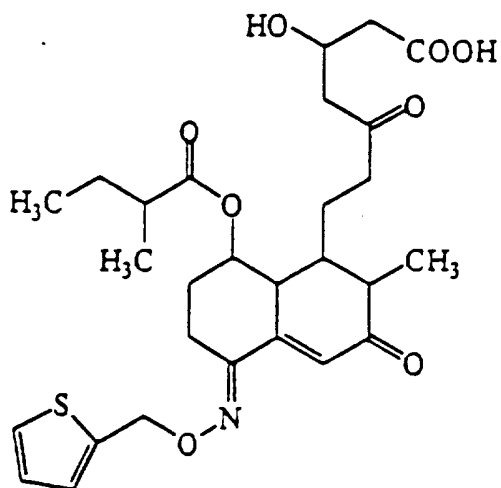
IR-spektrum (CHCl_3) $\downarrow_{\text{max}}$ cm^{-1} :

3525, 2950, 1725, 1660, 1460, 1410, 1180, 1150, 1000.

Hmotové spektrum $m/z = 587$ (M^+).

Příklad 8b

Kyselina 7-/5-(2-thienyl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 137)



Za použití 355 mg allyl 7-/5-(2-thienyl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoátu, jehož syntéza je popsána v příkladu 8a, a podle postupu z příkladu 1b bylo vyrobeno 311 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,86 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,02 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,08 (3H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 1,37 - 1,80 (4H, multiplet), 1,95 - 2,66 (11H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 2,55 (2H, dublet, $J = 6,3$ Hz), 2,64 (2H, dublet, $J = 4,3$ Hz), 3,09 - 3,17 (1H, multiplet), 4,42 - 4,52 (1H, multiplet), 5,33 (2H, dublet, $J = 0,9$ Hz), 5,47 (1H, singlet), 6,57 (1H, dublet, $J = 2,9$ Hz), 6,97 - 7,01 (1H, multiplet), 7,07 - 7,09 (1H, multiplet), 7,30 - 7,33 (1H, multiplet).

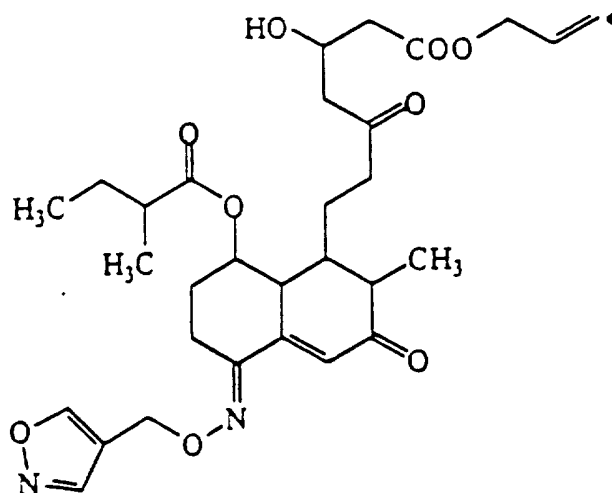
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 1725, 1660, 1460, 1430, 1375, 1220, 1180, 1150, 1000.

Hmotové spektrum $m/z = 485$ ($\text{M}^+ - 62$).

Příklad 9a

Allyl 7-/5-(isoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 138)



Podle příkladu 1a a za použití 630 mg allyl 7-/5-(isoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož příprava je popsána v přípravě 9, bylo vyrobeno 208 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 1,40 - 1,72 (4H, multiplet), 1,98 - 2,04 (2H, multiplet), 2,20 - 2,56 (9H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 2,61 - 2,65 (2H, multiplet), 3,04 - 3,12 (1H, multiplet), 3,33 (1H, singlet, výměnný D_2O), 4,45 - 4,49 (1H, multiplet), 4,60 - 4,63 (2H, multiplet), 5,09 (2H, singlet), 5,84 - 5,97 (1H, multiplet), 6,49 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 6,48 (1H, singlet), 8,34 (1H, singlet).

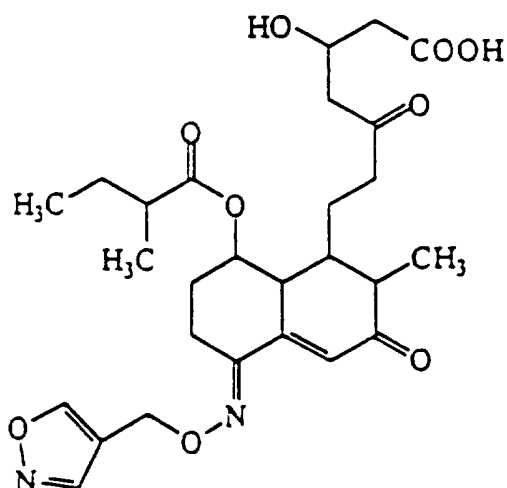
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3525, 2950, 1710, 1660, 1370, 1180, 980.

Hmotové spektrum $m/z = 515$ ($\text{M}^+ - 57$), 474m 452, 434m 389m 354m 342.

Příklad 9b

Kyselina 7-/5-(isoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 138)



Za použití 196 mg allyl 7-/5-(isoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxobenzoátu, jehož příprava je popsána v příkladu 9a, a podle postupu z příkladu 1b bylo vyrobeno 171 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 0,95 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 1,38 - 1,79 (5H, multiplet), 1,97 - 2,09 (2H, multiplet), 2,16 - 2,67 (10H, multiplet), 4,00 (2H, široký, 2H výměnný D_2O), 4,44 - 4,49 (1H, multiplet), 5,09 (2H, singlet), 5,49 (1H, singlet), 6,50 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz), 6,48 (1H, singlet), 8,34 (1H, singlet).

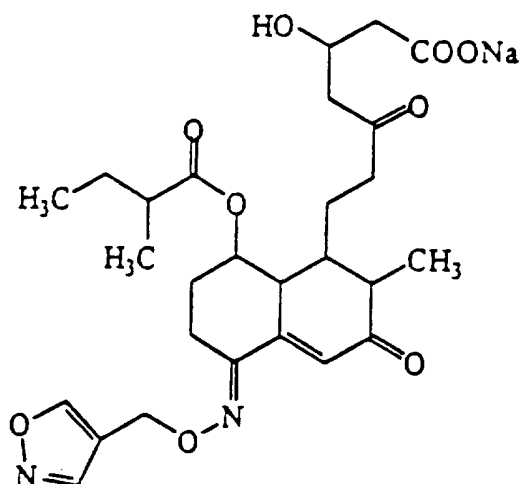
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3525, 2950, 1710, 1660, 1370, 1180, 980.

Hmotové spektrum $m/z = 485$ ($\text{M}^+ - 47$), 435, 393, 372, 322, 314.

Příklad 9c

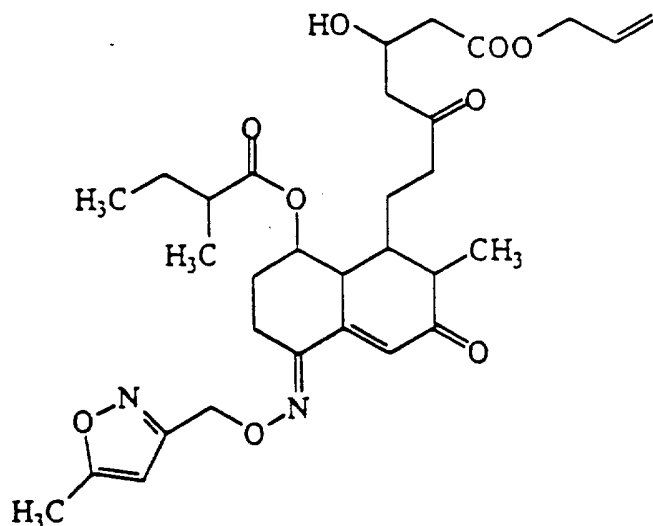
7-/5-(isoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát sodný (sodná sůl sloučeniny č. 138))



Ve 2,5 ml směsi dioxanu a vody v poměru objemů 1 : 1 bylo rozpuštěno 151 mg 7-/5-(isoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanové kyseliny, jejíž syntéza je popsána v příkladu 9b. Do roztoku bylo během 5 minut po kapkách přidáno 2,7 ml 0,1 N vodného roztoku hydroxidu sodného a vzniklá směs byla i 1 hodinu míchána při teplotě místnosti. Roztok byl lyofilizován za vzniku 153 mg výsledné sloučeniny jako bezbarvého prášku, citlivého na vlhkost.

Příklad 10a

Allyl 7-/5-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 139)



Podle postupu, uvedeného v příkladu 1a a za použití 843 mg allyl 7-/5-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož příprava je popsána v přípravě 10, byla vyrobena výsledná sloučenina o hmotnosti 310 mg.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,33 - 1,85 (4H, multiplet), 1,92 - 2,11 (1H, multiplet), 2,15 - 2,74 (11H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 2,44 (3H, singlet), 2,54 (2H, dublet, $J = 6,3$ Hz), 3,08 - 3,21 (1H, multiplet), 4,41 - 4,54 (1H, multiplet), 4,63 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 5,14 - 5,39 (2H, multiplet), 5,21 (2H, singlet), 5,44 - 5,51 (1H, multiplet), 5,84 - 6,00 (1H, multiplet), 6,05 (1H, singlet), 6,51 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

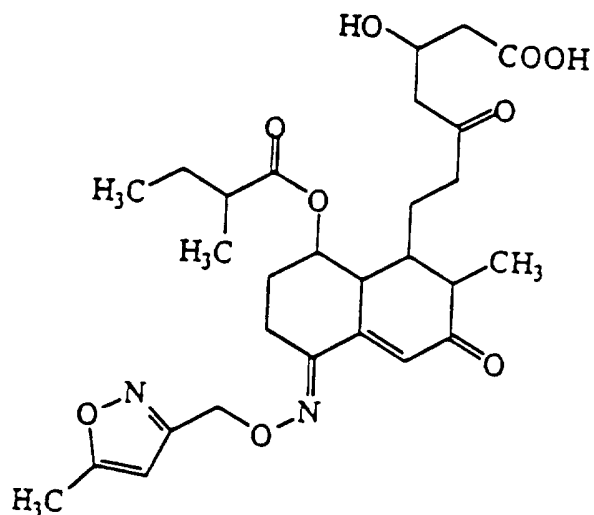
NMR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 1730, 1660, 1600, 1460, 1380, 1300, 1180, 1150, 1040, 1010, 980.

Hmotové spektrum $m/z = 587$ ($\text{M}^+ + 1$).

Příklad 10b

Kyselina 7-/5-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 139)



Za použití 200 mg allyl 7-/5-(5-methylisoxazol-3-yl)-methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-heptanoátu, jehož příprava je popsána v příkladu 10a), a podle postupu z příkladu 1b bylo vyrobeno 201 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,33 - 2,54 (14H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 2,44 (3H, singlet), 2,57 (2H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 2,66 (2H, dublet, $J = 5,9$ Hz), 3,11 - 3,20 (1H, multiplet), 3,27 - 3,83 (1H, multiplet, výměnný D_2O), 4,42 - 4,53 (1H, multiplet), 5,20 (2H, singlet), 5,45 - 5,52 (1H, multiplet), 6,04 (1H, singlet), 6,51 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

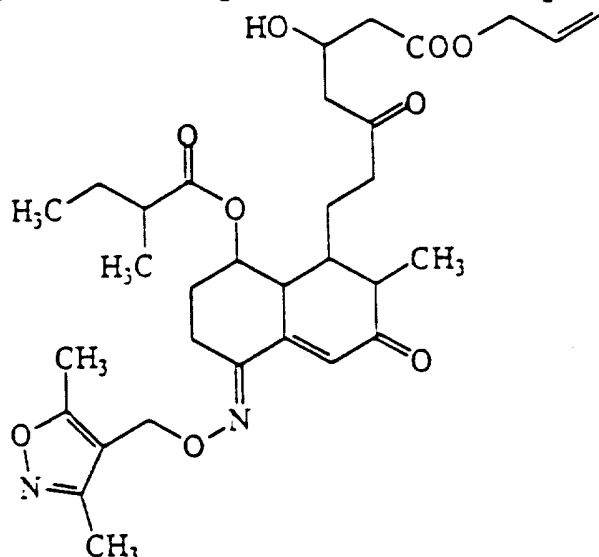
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 1720, 1660, 1600, 1380, 1340, 1290, 1180, 1150, 1040, 1000, 970, 900.

Hmotové spektrum $m/z = 484$ ($\text{M}^+ - 62$).

Příklad 11a

Allyl 7-/5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allylester sloučeniny č. 141)



Postupuje se obdobným způsobem, jako v příkladu 1a, avšak užije se 243 mg allyl-7-/5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, připraveného způsobem podle přípravy 11, čímž se získá 95 mg výsledného produktu.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,34 - 1,78 (4H, multiplet), 1,91 - 2,68 (12H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 2,28 (3H, singlet), 2,41 (3H, singlet), 2,53 (2H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 3,04 (1H, dublet dubletů, $J = 6,8$ a $17,9$ Hz), 4,41 - 4,52 (1H, multiplet), 4,61 (2H, dublet, $J = 5,4$ Hz), 4,94 (2H, singlet), 5,22 - 5,38 (2H, multiplet), 5,43 - 5,49 (1H, multiplet), 5,84 - 6,00 (1H, multiplet), 6,47 (1H, dublet, $J = 2,9$ Hz).

IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2830, 1720, 1660, 1460, 1420, 1180, 1150, 1000.

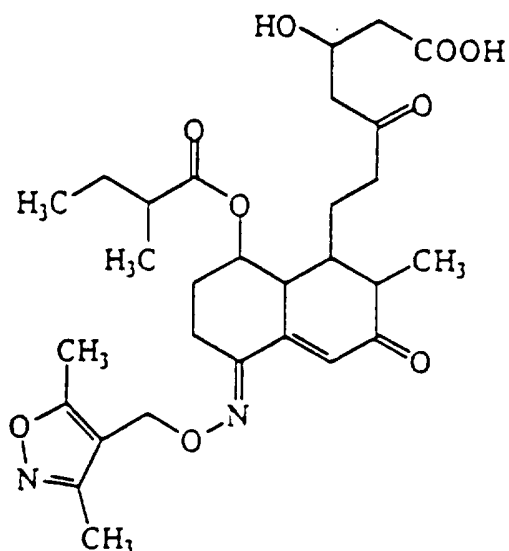
Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

pro $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_9\text{N}_2$: vypočteno 600.3031 (M^+)

nalezeno 600.3033.

Příklad 11b

Kyselina 7-/5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová (sloučenina č. 141)



Za použití 218 mg allyl 7-/5-(3,5-diacetylisoxazol-4-yl)-methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoátu, jehož příprava je popsána v příkladu 11a, a podle postupu, uvedeného v příkladu 1b, bylo vyrobeno 155 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,38 - 1,80 (4H, multiplet), 1,92 - 3,20 (11H, multiplet, 2H výměnný D_2O), 2,28 (3H, singlet), 2,41 (3H, singlet), 2,56 (2H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 2,65 (2H, dublet, $J = 6,3$ Hz), 3,04 (1H, dublet dubletů, $J = 6,8$ a 17,9 Hz), 4,41 - 4,53 (1H, multiplet), 4,95 (2H, singlet), 5,42 - 5,50 (1H, multiplet), 6,48 (1H, dublet, $J = 2,9$ Hz).

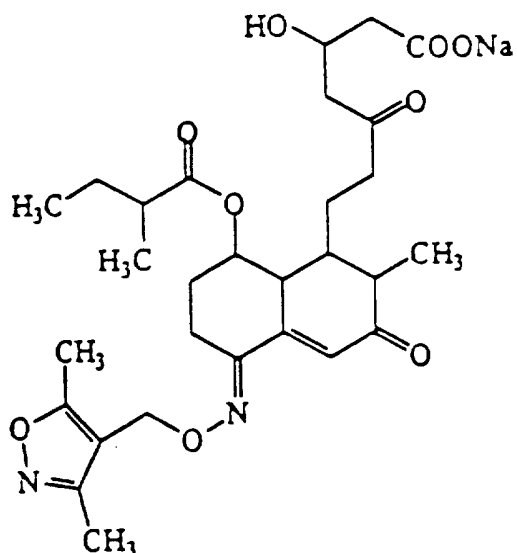
IR-spektrum (CDCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2950, 1720, 1660, 1460, 1420, 1380, 1260, 1180, 1150, 1000.

Hmotové spektrum $m/z = 498$ ($\text{M}^+ - 62$).

Příklad 11c

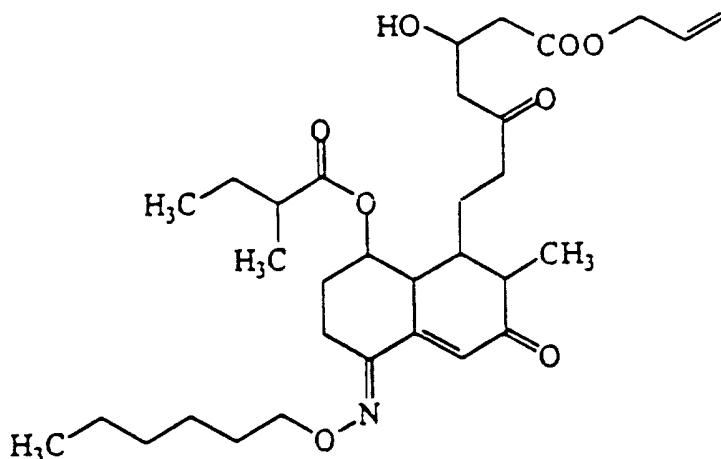
7-/5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát sodný (sodná sůl sloučeniny č. 141)



Ve 2,7 ml směsi dioxanu a vody v poměru objemů 1 : 1 bylo rozpuštěno 139 mg 7-/5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanové kyseliny. Během 5 minut při teplotě 0 °C bylo přidáno 2,35 ml 0,1N vodného roztoku hydroxidu sodného a směs pak byla míchána jednu hodinu při teplotě místnosti. Roztok byl lyofilizován za vzniku 149 mg výsledné sloučeniny jako bezbarvého prášku, citlivého na vlhkost.

Příklad 12a

Allyl 7-/5-hexylimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (allyl-ester sloučeniny č. 142)



Podle příkladu 1a a za použití 515 mg allyl 7-/5-hexylimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož syntéza je popsána v přípravě 12, bylo vyrobeno 149 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 0,89 (3H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 1,00 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,23 - 1,80 (12H, multiplet), 1,93 - 2,09 (3H, multiplet, 1H výměnný D_2O), 2,13 - 2,56 (9H, multiplet), 2,61 - 2,72 (2H, multiplet), 3,09 - 3,17 (1H, multiplet), 4,11 - 4,21 (2H, multiplet), 4,43 - 4,50 (1H, multiplet), 4,60 - 4,63 (2H, multiplet), 5,23 - 5,37 (2H, multiplet), 5,47 (1H, singlet), 5,85 - 5,97 (1H, multiplet), 6,52 (1H, dublet, $J = 2,9$ Hz).

IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3525, 2925, 1720, 1660, 1460, 1380, 1180, 1150, 1020, 980.

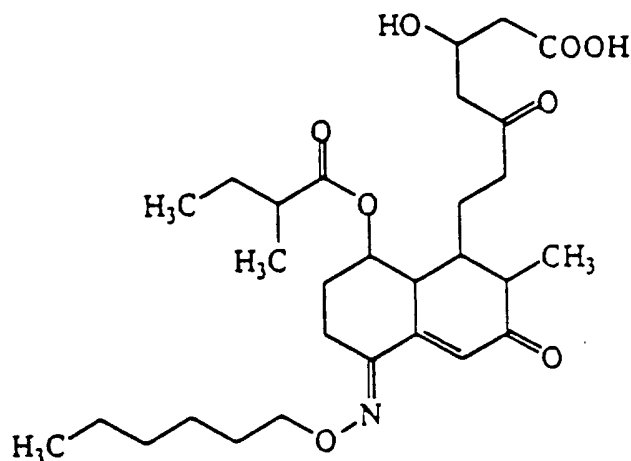
Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

pro $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{O}_9\text{N}_2$: vypočteno 576.3502 ($M^+ + 1$)

nalezeno 576.3498.

Příklad 12b

Kyselina 7-/5-hexylmethoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-
-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-
-oxoheptanová (sloučenina č. 142)



Podle postupu z příkladu 1b a za použití 140 mg allyl 7-/5-hexylmethoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxo-heptanoátu, jehož syntéza je popsána v příkladu 12a, bylo vyrobeno 106 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,88 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 0,89 (3H, dublet, $J = 6,4$ Hz), 1,01 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, dublet, $J = 6,8$ Hz), 1,23 - 1,81 (13H, multiplet), 1,98 - 2,10 (2H, multiplet), 2,14 - 2,67 (10H, multiplet), 3,09 - 3,19 (1H, multiplet), 3,72 (2H, široký, 1H výměnný D_2O), 4,08 - 4,24 (2H, multiplet), 4,44 - 4,53 (1H, multiplet), 5,49 (1H, singlet), 6,53 (1H, dublet, $J = 2,4$ Hz).

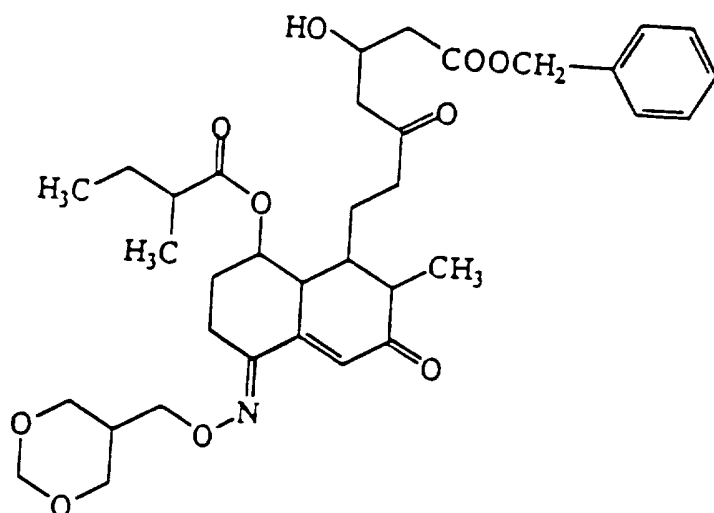
IR-spektrum (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3500, 2925, 1720, 1660, 1460, 1380, 1180, 1150, 1020, 900.

Hmotové spektrum $m/z = 473$ ($\text{M}^+ - 62$), 432, 371, 340.

Příklad 13

Benzyl 7-/5-1,3-dioxan-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanoát (benzylester sloučeniny č. 54)



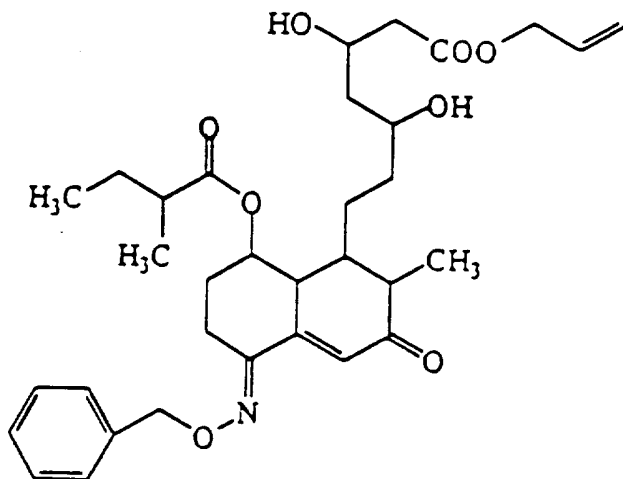
Podle postupu z příkladu 1a a za použití 11,7 g benzyl 7-/5-(1,3-dioxan-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3,5-dihydroxyheptanoátu, jehož příprava je popsána v přípravě 13, bylo vyrobeno 5,3 g výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) ppm:

0,87 (3H, triplet, $J = 7,3$ Hz), 0,99 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, dublet, $J = 7,3$ Hz), 1,37 - 1,72 (4H, multiplet), 1,90 - 2,09 (2H, multiplet), 2,13 - 2,72 (12H, multiplet), 3,04 - 3,18 (1H, multiplet), 3,33 (1H, široký singlet, výměnný D_2O), 3,75 (2H, dublet dubletů, $J = 6,3$ a 11,6 Hz), 4,02 (2H, dublet dubletů, $J = 4,0$ a 11,9 Hz), 4,25 (2H, dublet, $J = 6,6$ Hz), 4,42 - 4,54 (1H, multiplet), 4,85 (2H, AB-kvartet, $J = 5,9$ a 19,8 Hz), 5,15 (2H, singlet), 5,48 (1H, široký singlet), 6,49 (1H, dublet, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (5H, singlet).

Příprava 1

Allyl 7-//5-benzyloxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-
-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//-3,5-dihydroxyheptanoát



0,98 /1,87 mmol/ {2-//5-benzyloxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy//-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//-ethyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu bylo rozpuštěno ve 20 ml směsi dioxanu a vody v objemovém poměru 1 : 1. Potom bylo ke směsi po kapkách přidáno 19,6 ml 0,1 N roztoku hydroxidu sodného během 2,5 hodiny při teplotě 0 °C, směs byla potom promíchávána při stejné teplotě po dobu 30 minut a dále ještě další hodinu při teplotě místnosti. Na konci této doby byl roztok vysušen zmražením. Výsledná sodná sůl byla rozpuštěna v 11 ml dimethylformamidu, potom bylo přidáno 1,62 ml allylbromidu /18,7 mmol/ a směs byla promíchávána 17 hodin v prostředí dusíku. Na konci této doby byl dimethylformamid z reakční směsi oddestilován při sníženém tlaku. Ke zbytku bylo přidáno 40 ml vody a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem /dvakrát, pokaždé 30 ml/, Ethylacetátový extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen přes bezvodý síran hořečnatý, filtrován a zkondenzován odpařením při sníženém tlaku. Výsledný olejový odparek byl purifikován na světelné chromatografické koloně přes silikagel při použití směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 2 : 1 jako eluens, bylo získáno 0,90 g /výtěžek 84%/ výsledné sloučeniny.

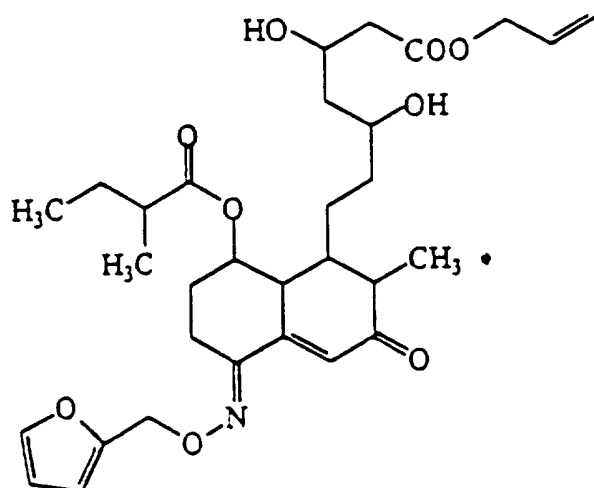
NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.86 /3H, triplet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.04 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.10 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.15 - 1.84 /8H, multiplet/,
 1.91 - 2.08 /1H, multiplet/,
 2.16 - 2.79 /8H, multiplet, 2H záměnné s D₂O/,
 2.52 /2H, doublet, $J = 6.4$ Hz/,
 3.10 - 3.22 /1H, multiplet/,
 3.78 - 3.86 /1H, multiplet/,
 4.21 - 4.32 /1H, multiplet/,
 4.62 /2H, doublet, $J = 5.9$ Hz/,
 5.12 - 5.39 /2H, multiplet/,
 5.20 /2H, doublet, $J = 2.9$ Hz/,
 5.47 - 5.53 /1H, multiplet/,
 5.82 - 6.01 /1H, multiplet/,
 6.52 /1H, doublet, $J = 2.5$ Hz/,
 7.29 - 7.43 /5H, multiplet/.
 IR - spektrum (CHCl₃), $\nu_{\max}$ cm⁻¹:
 3500, 2940, 1720, 1660, 1450, 1370, 1180, 1150, 1010, 980, 910.

Hmotové spektrum $m/z = 583$ /M⁺/.

Příprava 2

Allyl 7-//5-/furan-2-yl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-
 -methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//
 -3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 1, ale použilo se 1,31 g {2-//5-/furan-2-yl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//ethyl}-4-hydroxy-3,5,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu, bylo získáno 1,34 g výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.86 /3H, triplet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.02 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.09 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.13 - 1.84 /8H, multiplet/,
 1.91 - 2.68 /11H, multiplet, 2H záměnné s D₂O/,
 3.07 - 3.20 /1H, multiplet/,
 3.73 - 3.88 /1H, multiplet/,
 4.20 - 4.33 /1H, multiplet/,
 4.62 /2H, doublet, $J = 5.9$ Hz/,
 5.03 - 5.39 /4H, multiplet/,
 5.45 - 5.55 /1H, multiplet/,
 5.84 - 6.00 /1H, multiplet/,
 6.32 - 6.56 /3H, multiplet/,
 7.43 /1H, doublet, $J = 2.4$ Hz/.

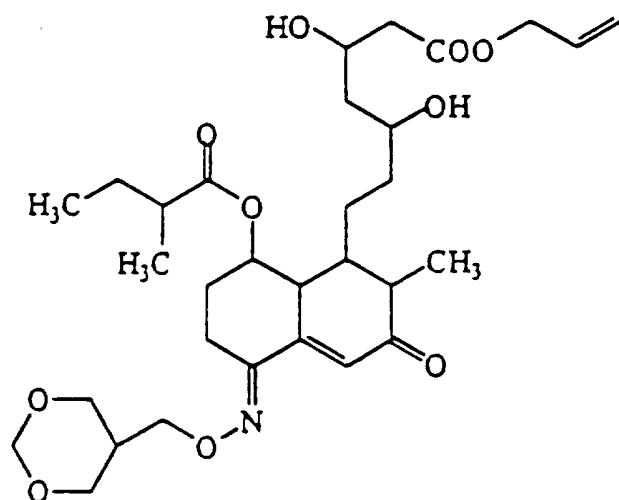
IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2950, 2850, 1720, 1660, 1500, 1430, 1370, 1350, 1320, 1180, 1150, 1080, 1000, 980, 920, 880.

Hmotové spektrum $m/z = 556$ /M⁺ -17/.

Příprava 3

Allyl 7-//5-/1,3-dioxan-5-yl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//-3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 1, ale použilo se 10,0 g {2-//5-/1,3-dioxan-5-yl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//ethyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu, bylo získáno 10,6 g výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/, δ ppm:

- 0.87 /3H, triplet, $J = 7.3$ Hz/,
- 1.01 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
- 1.10 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
- 1.15 - 2.08 /11H, multiplet, 2H záměnné za D₂O/,
- 2.19 - 2.60 /7H, multiplet/,
- 2.52 /2H, doublet, $J = 5.9$ Hz/,
- 3.12 /1H. doublet doubletů, $J = 5.9 \text{ \& } 16.1$ Hz/,
- 3.71 - 3.87 /1H, multiplet/,
- 3.74 /2H, doublet doubletů, $J = 6.4 \text{ \& } 11.7$ Hz/,
- 3.98 - 4.07 /2H, multiplet/,
- 4.22 - 4.32 /1H, multiplet/,
- 4.25 /2H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
- 4.62 /1H, doublet, $J = 5.9$ Hz/,
- 4.81 /1H, doublet, $J = 6.6$ Hz/,

4.88 /1H, doublet, $J = 5.9$ Hz/,
 5.23 - 5.38 /2H, multiplet/,
 5.50 - 5.55 /1H, multiplet/,
 5.86 - 5.98 /1H, multiplet/,
 6.49 /1H, doublet, $J = 2.2$ Hz/.

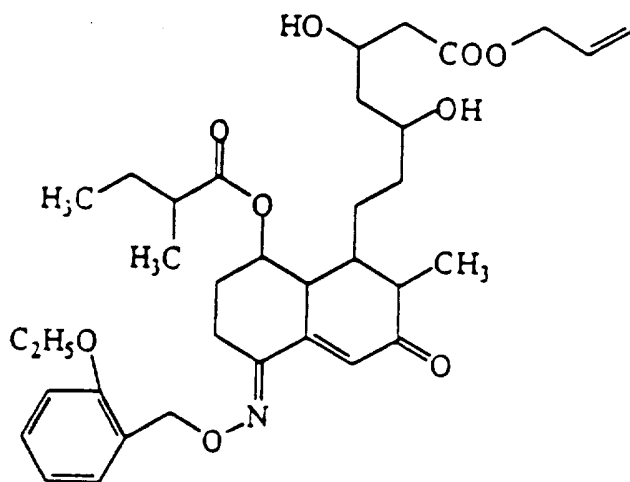
IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2960, 2930, 2850, 1720, 1660, 1460, 1370, 1290, 1180, 1150,
 1030, 980, 930, 880, 840.

Hmotové spektrum $m/z = 593$ /M⁺/.

Příprava 4

Allyl 7-//5-/2-ethoxybenzyloxyimino/-2-methyl-8-/2-
 -methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//
 -3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípra-
 vě 1, ale použilo se 690 mg {2-//5-/2-ethoxybenzyloxyimino/-2-
 -methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-
 -1-naftyl//ethyl//4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu,
 bylo získáno 680 mg výsledné sloučeniny.

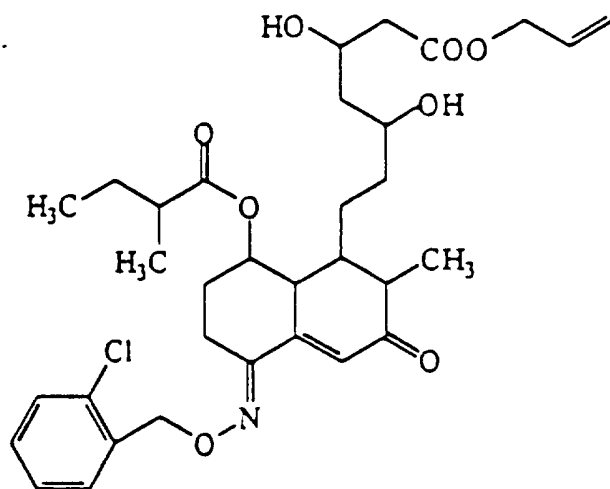
NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.86 /3H, triplet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.02 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,

1.11 /3H, doublet, $J = 6.8 \text{ Hz}$ /,
 1.36 - 1.81 /12H, multiplet/,
 1.92 - 2.04 /2H, multiplet/,
 2.17 - 2.60 /8H, multiplet, 1H záměnné za D_2O /,
 3.15 - 3.25 /1H, multiplet/,
 3.78 - 3.83 /1H, multiplet/,
 4.02 - 4.16 /2H, multiplet/,
 4.24 - 4.29 /1H, multiplet/,
 4.63 /2H, doublet, $J = 5.8 \text{ Hz}$ /,
 5.23 - 5.37 /4H, multiplet/,
 5.51 /1H, singlet/,
 5.84 - 5.99 /1H, multiplet/,
 6.54 /1H, doublet, $J = 2.4 \text{ Hz}$ /,
 6.86 - 6.96 /2H, multiplet/,
 7.23 - 7.34 /2H, multiplet/,
 IR - spektrum / CHCl_3 / $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:
 3500, 2960, 1725, 1660, 1490, 1450, 1180, 1150, 1010.
 Hmotové spektrum $m/z = 627 /M^+$ /.

Příprava 5

Allyl 7-//5-/2-chlorobenzyloxyimino/-2-methyl-8-/2-
 /methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//
 -3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 1, ale použilo se 970 mg {2-//5-/2-chlorbenzyloxyimino/-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//ethyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu, bylo získáno 970 mg výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.86 /3H, triplet, J = 7.5 Hz/,
 1.02 /3H, doublet, J = 7.3 Hz/,
 1.11 /3H, doublet, J = 6.8 Hz/,
 1.36 - 1.82 /8H, multiplet/,
 1.94 - 2.01 /1H, multiplet/,
 2.19 - 2.60 /10H, multiplet, 1H záměnné za D₂O/,
 3.15 - 3.25 /1H, multiplet/,
 3.76 - 3.85 /1H, multiplet/,
 4.22 - 4.31 /1H, multiplet/,
 4.63 /2H, doublet, J = 5.8 Hz/,
 5.23 - 5.37 /4H, multiplet/,
 5.51 /1H, singlet/,
 5.84 - 5.99 /1H, multiplet/,
 6.52 /1H, doublet, J = 2,4 Hz/,
 7.24 - 7.42 /4H, multiplet/,

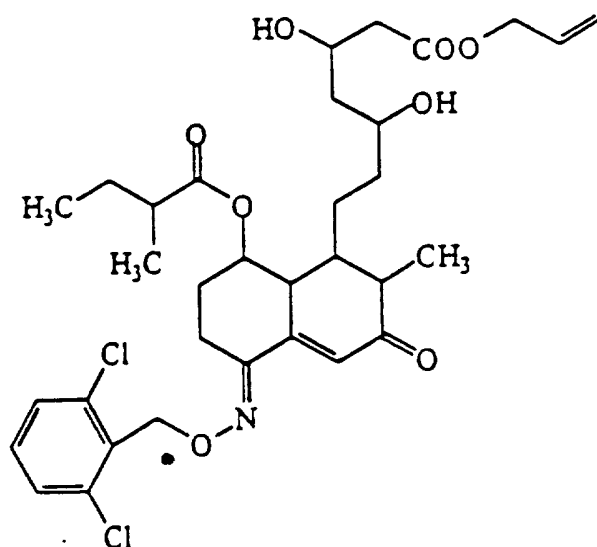
IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2925, 1720, 1660, 1440, 1180, 1150, 1010.

Hmotové spektrum m/z = 541 /M⁺ -77/.

Příprava 6

Allyl 7-//5-/2,6-dichlorbenzyloxyimino/-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//--3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v příkladě 1, ale použilo se 1,41 g {2-//5-/2,6-dichlorbenzyloxyimino/-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//ethyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu, bylo získáno 1,33 g výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.86 /3H, triplet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.02 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.08 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.13 - 1.30 /1H, multiplet/,
 1.31 - 1.84 /9H, multiplet, 2H záměnné za D₂O/,
 1.92 - 2.08 /1H, multiplet/,
 2.12 - 2.60 /6H, multiplet/,
 2.51 /2H, doublet, $J = 6.4$ Hz/,
 3.05 - 3.19 /1H, multiplet/,
 3.72 - 3.89 /1H, multiplet/,
 4.20 - 4.32 /1H, multiplet/,
 4.62 /2H, doublet, $J = 5.9$ Hz/,
 5.21 - 5.57 /3H, multiplet/,
 5.50 /2H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
 5.83 - 6.00 /1H, multiplet/,
 6.55 /1H, doublet, $J = 2.4$ Hz/,
 7.18 - 7.38 /3H, multiplet/.

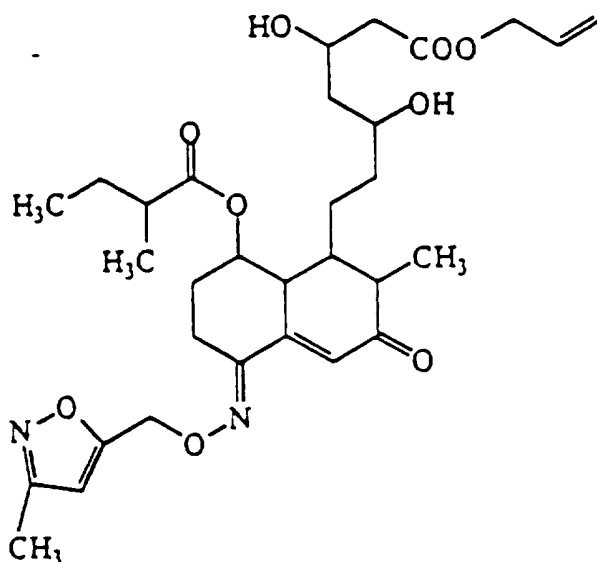
IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2950, 2930, 2900, 1720, 1660, 1580, 1560, 1440, 1370, 1290, 1180, 1150, 1090, 1020, 990, 900, 840.

Hmotové spektrum m/z = 549 /M⁺ -103/.

Příprava 7

Allyl 7-//5-/3-methylisoxazol-5-yl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//
-3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 1, ale použilo se 700 mg (2-//5-/3-methylisoxazol-5-yl/-methoxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//ethyl)4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu, bylo získáno 736 mg výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.87 /3H, triplet, J = 7.3 Hz/,

1.02 /3H, doublet, J = 7.3 Hz/,

1.10 /3H, doublet, J = 7.3 Hz/,

1.15 - 1.27 /1H, multiplet/,

1.34 - 1.85 /7H, multiplet/,

1.93 - 2.70 /9H, multiplet, 2H záměnné za D₂O/,

2.32 /3H, singlet/,

2.51 /2H, doublet, J = 6.4 Hz/,

3.07 - 3.21 /1H, multiplet/,
 3.73 - 3.90 /1H, multiplet/,
 4.20 - 4.34 /1H, multiplet/,
 4.62 /2H, doublet, $J = 5.4$ Hz/,
 5.10 - 5.39 /2H, multiplet/,
 5.20 /2H, singlet/,
 5.48 - 5.55 /1H, multiplet/,
 5.83 - 6.00 /1H, multiplet/,
 6.14 /1H, singlet/,
 6.49 /1H, doublet, $J = 2.9$ Hz/.

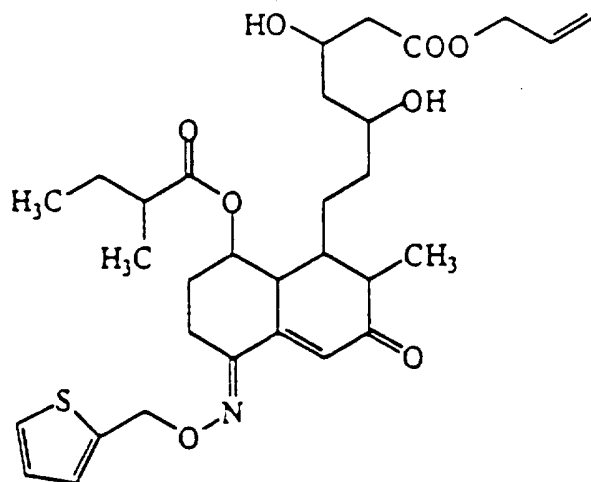
IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2950, 1730, 1660, 1600, 1370, 1360, 1180, 1150, 1070, 1030,
 1000, 980.

Hmotové spektrum $m/z = 571$ /M⁺ -17/.

Příprava 8

Allyl 7-//5-/2-thienyl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-
 -methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//
 -3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípra-
 vě 1, ale použilo se 1,37 g {2-//5-/2-thienyl/-methoxyimino//2-
 -methyl-8-/2-methylbutyryloxy//3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-
 -1-naftyl//ethyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu,
 bylo získáno 1,28 g výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.85 /3H, triplet, J = 7.3 Hz/,
1.03 /3H, doublet, J = 7.3 Hz/,
1.10 /3H, doublet, J = 6.8 Hz/,
1.33 - 1.80 /8H, multiplet/,
1.95 - 2.58 /9H, multiplet/,
3.09 - 3.18 /1H, multiplet/,
3.59 /1H, singlet, záměnné za D₂O/,
3.79 - 3.83 /2H, multiplet, 1H záměnné za D₂O/,
4.26 - 4.29 /1H, multiplet/,
4.63 /2H, doublet, J = 5.8 Hz/,
5.22 - 5.38 /4H, multiplet/,
5.50 /1H, singlet/,
5.89 - 5.99 /1H, multiplet/,
6.57 /1H, doublet, J = 2.5 Hz/,
6.97 - 7.01 /1H, multiplet/,
7.07 - 7.09 /1H, multiplet/,
7.30 - 7.33 /1H, multiplet/.

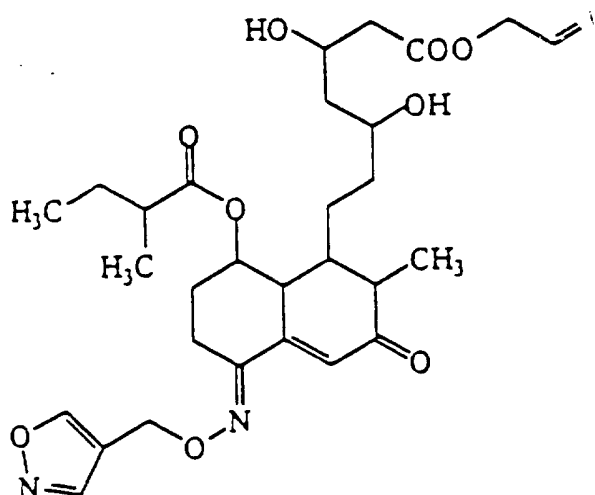
IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2925, 1725, 1660, 1460, 1180, 1150, 980.

Hmotové spektrum m/z = 513 /M⁺ -76/.

Příprava 9

Allyl 7-//5-/isoxazol-4-yl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-
-methybutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//
-3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 1, ale použilo se 600 mg {2-//5-/isoxazol-4-yl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//ethyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu, bylo získáno 630 mg výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.87 /3H, triplet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.02 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.10 /3H, doublet, $J = 6.8$ Hz/,
 1.16 - 1.79 /7H, multiplet/,
 1.96 - 2.09 /2H, multiplet/,
 2.15 - 2.60 /10H, multiplet, 2H záměnné za D₂O/,
 2.61 - 2.65 /2H, multiplet/,
 3.09 /1H, doublet doubletů, $J = 6.4 \text{ \AA } 16.1$ Hz/,
 3.78 - 3.84 /1H, multiplet/,
 4.23 - 4.32 /1H, multiplet/,
 4.61 - 4.64 /2H, multiplet/,
 5.09 /2H, singlet/,
 5.24 - 5.37 /2H, multiplet/,
 5.51 /1H, singlet/,
 5.85 - 5.99 /1H, multiplet/,
 6.50 /1H, doublet, $J = 2.4$ Hz/,
 8.34 /1H, singlet/,
 8.48 /1H, singlet/.

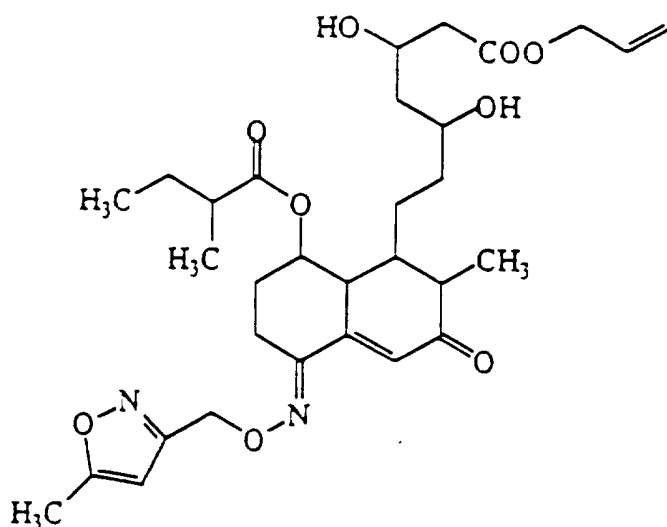
IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2925, 1715, 1660, 1180, 980.

Hmotové spektrum m/z = 538 /M⁺ -36/, 476, 436, 374, 356.

Příprava 10

Allyl 7-//5-/5-methylisoxazol-3-yl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-methybutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//
-3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 1, ale použilo se 800 mg {2-//5-/5-methylisoxazol-3-yl/-methoxyimino-2-methyl-8-/2-methybutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,-8a-oktahydro-1-naftyl//ethyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu, bylo získáno 857 mg výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.87 /3H, triplet, J = 7.3 Hz/,

1.02 /3H, doublet, J = 7.3 Hz/,

1.10 /3H, doublet, J = 7.3 Hz/,

1.17 - 1.89 /8H, multiplet/,

1.89 - 2.80 /9H, multiplet, 2H záměnné za D₂O/,

2.43 /3H, singlet/,

2.51 /2H, doublet, J = 6.3 Hz/,

3.08 - 3.22 /1H, multiplet/,

3.70 - 3.90 /1H, multiplet/,

4.19 - 4.33 /1H, multiplet/,
 4.61 /2H, doublet, $J = 5.9$ Hz/,
 5.13 - 5.39 /2H, multiplet/,
 5.21 /2H, singlet/,
 5.45 - 5.56 /1H, multiplet/,
 5.82 - 6.00 /1H, multiplet/,
 6.05 /1H, singlet/,
 6.51 /1H, doublet, $J = 2.9$ Hz/.

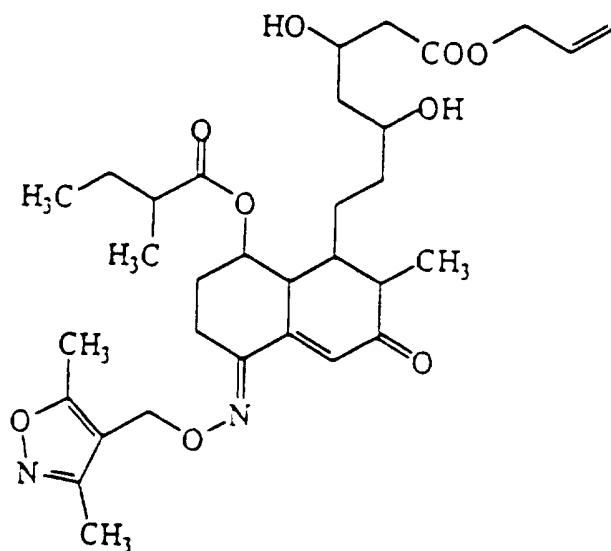
IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2900, 1720, 1660, 1600, 1370, 1180, 1150, 1070, 1030, 1000, 980.

Hmotové spektrum $m/z = 589$ /M⁺ +1/.

Příprava 11

Allyl 7-//5-/3,5-dimethylisoxazol-4-yl/methoxyimino-2-methyl-8-
 -/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//
 -3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 1, ale použilo se 1,01 g {2-//5-/3,5-dimethylisoxazol-4-yl/-methoxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,-8,8a-oktahydro-1-naftyl//ethyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu, bylo získáno 1,02 g výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.86 /3H, triplet, J = 7.3 Hz/,
 1.01 /3H, doublet, J = 7.3 Hz/,
 1.10 /3H, doublet, J = 7.3 Hz/,
 1.16 - 1.27 /1H, multiplet/,
 1.36 - 1.83 /7H, multiplet/,
 1.93 - 2.04 /1H, multiplet/,
 2.12 - 2.76 /8H, multiplet, 1H záměnné za D₂O/,
 2.29 /3H, singlet/,
 2.42 /3H, singlet/,
 2.51 /2H, doublet, J = 6.4 Hz/,
 3.05 /1H, doublet doubletů, J = 6.8 $\approx$ 16.6. Hz/,
 3.75 - 3.86 /1H, multiplet/,
 4.22 - 4.33 /1H, multiplet/,
 4.63 /2H, doublet, J = 5.9 Hz/,
 4.95 /2H, singlet/,
 5.23 - 5.38 /2H, multiplet/,
 5.48 - 5.54 /1H, multiplet/,
 5.84 - 6.00 /1H, multiplet/,
 6.48 /1H, doublet, J = 2.9 Hz/.

IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2940, 1720, 1660, 1460, 1420, 1180, 1150, 1000.

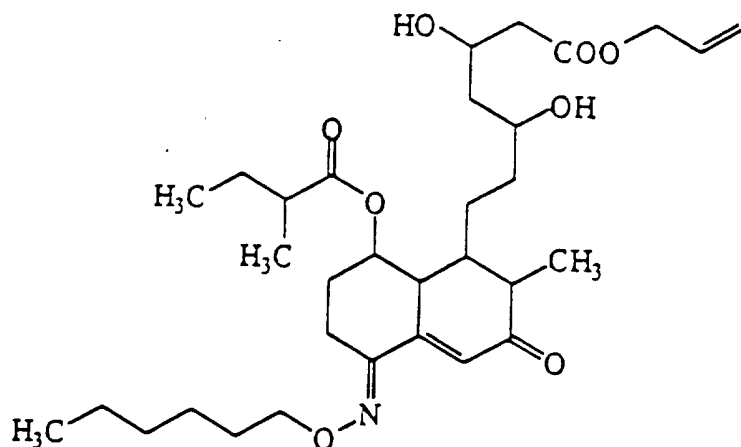
Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

Vypočteno pro C₃₂H₄₆O₉N₂: 602.3181 /M⁺/,

Nalezeno: 602.3183.

Příprava 12

Allyl 7-//5-hexylimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-
 -1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//3,5-dihydroxyheptanoát



Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 1, ale použilo se 750 mg {2-//5-hexylimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//-ethyl}-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu, bylo získáno 563 mg výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.86 /3H, triplet, $J = 7.3$ Hz/,
 0.89 /3H, doublet, $J = 6.8$ Hz/,
 1.02 /3H, doublet, $J = 7.3$ Hz/,
 1.11 /3H, doublet, $J = 6.8$ Hz/,
 1.19 - 1.81 /17H, multiplet, 1H záměnné za D₂O/,
 1.96 - 2.02 /1H, multiplet/,
 2.16 - 2.30 /2H, multiplet/,
 2.36 /1H, kvartet, $J = 6.8$ Hz/,
 2.46 - 2.55 /4H, multiplet/,
 3.13 /1H, doublet doubletů, $J = 6.4 \text{ \& } 16.1$ Hz/,
 3.59 /1H, singlet, záměnné za D₂O/,
 3.78 - 3.84 /2H, multiplet/,
 4.24 - 4.30 /1H, multiplet/,
 4.61 - 4.64 /2H, multiplet/,
 5.24 - 5.37 /2H, multiplet/,
 5.52 /1H, singlet/,
 5.85 - 5.99 /1H, multiplet/,
 6.53 /1H, doublet, $J = 2.4$ Hz/.

IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2925, 1730, 1660, 1460, 1380, 1180, 1150, 1020, 980.

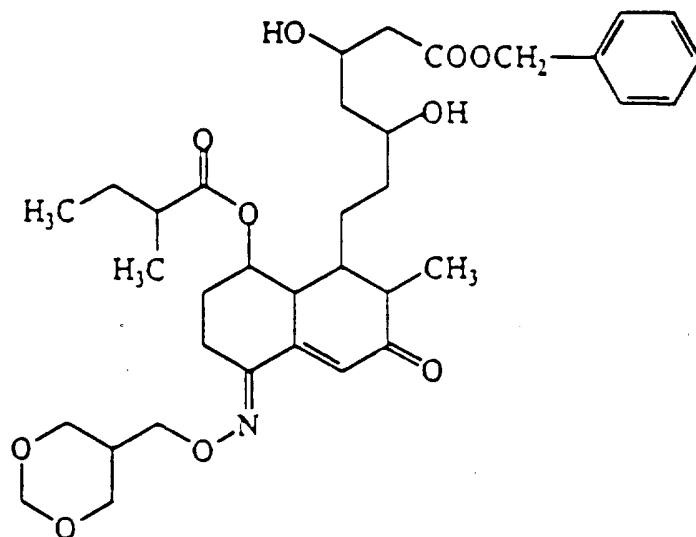
Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

Vypočteno pro C₃₂H₅₁O₈N₂: 577.3623 /M⁺/,

Nalezeno: 577.3623.

Příprava 13

Benzyl 7-//5-/1,3-dioxan-5-yl/methoxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//3,5-dihydroxyheptanoát



10,0 g /18,7 mmol/ 2-//5-/1,3-dioxan-5-yl/-methoxyimino-2-methyl-8-/2-methylbutyryloxy/-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl//ethyl//4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu bylo rozpuštěno ve 230 ml směsi dioxanu a vody v objemovém poměru 1 : 1. K roztoku bylo během 3,5 hodiny po kapkách přidáno 196 ml 0.1 N vodného roztoku hydroxidu sodného a výsledná směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C a potom dále ještě 1 hodinu při teplotě místnosti. Na konci této doby byl roztok vysušen zmrazením. Výsledná sodná sůl byla rozpuštěna ve 110 ml dimethylformamidu, potom bylo přidáno 6,67 ml /56,1 mmol/ benzylbromidu a směs byla promíchávána po dobu 17 hodin v prostředí dusíku. Na konci této doby byl dimethylformamid z reakční směsi oddestilován při sníženém tlaku. Ke zbytku bylo přidáno 400 ml vody a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem /dvakrát, po

každé s 300 ml/. Vrstva ethylacetátu byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena přes bezvodý síran hořečnatý, profiltrována a zkondenzována odpařením při sníženém tlaku. Výsledný olejovitý zbytek byl purifikován světelnou chromatografií na koloně přes silikagel, byla použita směs ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1 : 2 jako eluens, bylo získáno 11,7 g výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CDCl₃, 270 MHz/ δ ppm:

0.88 /3H, triplet, J = 7.3 Hz/,
 1.03 /3H, doublet, J = 7.3 Hz/,
 1.12 /3H, doublet, J = 6.6 Hz/,
 1.15 - 1.85 /11H, multiplet, 2H záměnné za D₂O/,
 1.92 - 2.07 /1H, multiplet/,
 2.13 - 2.58 /4H, multiplet/,
 2.53 /2H, doublet, J = 5.9 Hz/,
 3.11 /1H, doublet doubletů, J = 5.9 $\times$ 15.8 Hz/,
 3.72 - 3.88 /3H, multiplet/,
 4.03 /2H, doublet doubletů, J = 4.0 $\times$ 11.9 Hz/,
 4.22 - 4.33 /1H, multiplet/,
 4.27 /2H, doublet, J = 7.3 Hz/,
 4.83 /1H, doublet, J = 5.9 Hz/,
 4.90 /1H, doublet, J = 5.9 Hz/,
 5.18 /2H, singlet/,
 5.51 - 5.57 /1H, multiplet/,
 6.51 /1H, doublet, J = 2.6 Hz/,
 7.38 /5H, singlet/.

IR - spektrum /CHCl₃/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3500, 2960, 2930, 2850, 1720, 1660, 1460, 1380, 1290, 1180, 1150, 1030, 970.

Hmotové spektrum m/z = 518 /M⁺ -123/.

Příprava 14

O-Furfurylhydroxylamin hydrochlorid

14/i/ N-Furfuryloxyftalimid

43,5 g N-hydroxyftalimidu bylo přidáno k roztoku 31,1 g furfurylchloridu v 80 ml dimethylformamidu a směs byla zchlazena na 0 °C. Ke směsi bylo přidáno po kapkách 40,6 ml triethylaminu a potom byla reakční směs promíchávána po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C a dále při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Na konci této doby byla reakční směs nalita do vody s ledem. Výsledné bezbarvé krystaly byly odfiltrovány, bylo získáno 53,1 g N-furfuryloxyftalimidu, tající při teplotě 145 - 147 °C.

14/ii/ O-Furfurylhydroxylamin hydrochlorid

4,28 g N-furfuryloxyftalimidu /připravený tak, jak to bylo popsáno ve stupni /i/ výše/ bylo rozpuštěno ve 20 ml ethanolu a k výslednému roztoku bylo přidáno 1,37 g butylaminu. Směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, potom byl přidán diethylether. Směs byla okyselena přidáním 10 % methanického roztoku hydrogenchloridu a výsledné krystaly byly odfiltrovány, bylo získáno 2,62 g výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CD₃OD, 270 MHz/, δ ppm:

5.07 /2H, singlet/,

6.54 /1H, doublet doubletů, $J = 2 \times 3$ Hz/,

6.72 /1H, doublet, $J = 3$ Hz/,

7.67 /1H, doublet, $J = 2$ Hz/.

Příprava 15

O-o-Chlorbenzylhydroxylamin hydrochlorid

15/i/ N-o-Chlorbenzyloxyftalimid

Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 14/i/, kromě toho, že se na reakci podílelo 8,10 g o-chlorbenzylchloridu, bylo získáno 7,63 g N-o-chlorbenzyloxyftalimidu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 161 - 163 °C.

15/ii/ O-o-Chlorbenzylhydroxylamin hydrochlorid

Pak následuje postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 14/ii/, ale bylo použito 2,87 g N-o-chlorbenzyloxyftalimidu /připravený tak, jak to bylo popsáno ve stupni /i/ výše/, bylo získáno 1,54 g výsledné sloučeniny jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 143 - 145 °C.

Příprava 16

O-/2,6-Dichlorbenzyl/hydroxylamin hydrochlorid

16/i/ N-/2,6-Dichlorbenzyloxy/ftalimid

Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 14/i/, kromě toho, že se na reakci podílelo 9,86 g 2,6-dichlorbenzylchloridu, bylo získáno 8,31 g N-/2,6-dichlorbenzyloxy/ftalimidu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 201 - 206 °C.

16/ii/ O-/2,6-Dichlorbenzyl/hydroxylamin hydrochlorid

Pak následuje postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 14/ii/, ale použilo se 3,22 g N-/2,6-dichlorbenzyloxy/ftalimidu /připravený tak, jak to bylo popsáno ve stupni /i/ výše/, bylo získáno 2,11 g výsledné sloučeniny jako bezbarvé

krystaly, tající při teplotě 165 - 167 °C.

Příprava 17

O-/3-Methylisoxazol-5-yl/-methylhydroxylamin hydrochlorid

17/i/ N-/3-Methylisoxazol-5-yl/methoxyftalimid

8,17 g N-hydroxyftalimidu a 23,9 g trifenylofosfinu bylo přidáno k roztoku 5,15 g 5-hydroxymethyl-3-methylisoxazolu ve 245 ml tetrahydrofuranu. K výslednému roztoku byl po kapkách přidán při teplotě místnosti v prostředí dusíku roztok 13,3 g dimethylazodikarboxylátu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Směs byla potom ponechána stát po dobu 30 minut, potom bylo rozpouštědlo oddestilováno při sníženém tlaku. Výsledný zbytek byl purifikován světelnou chromatografií na koloně přes silikagel, při použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 4 : 1 jako eluens, bylo získáno 7,21 g N-/3-methylisoxazol-5-yl/-methoxyftalimidu, tajícího při teplotě 129 - 131 °C.

17/ii/ O-/3-Methylisoxazol-5-yl/methylhydroxylamin hydrochlorid

2,04 g butylaminu bylo přidáno k roztoku 7,21 g N-/3-methylisoxazol-5-yl/methoxyftalimidu /připravený tak, jak to bylo popsáno ve stupni /i/ výše/ v 80 ml ethanolu a směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny při 60 °C. Na konci této doby byla teplota reakční směsi snížena na teplotu místnosti a pak byla reakční směs rozředěna 300 ml diethyletheru a okyselena přidáním 10% methanolického roztoku hydrogenchloridu při teplotě 0 °C. Výsledné krystaly byly odfiltrovány, bylo získáno 3,22 g výsledné sloučeniny, tající při teplotě 193 - 198 °C.

Příprava 18

O-/2-Thiofenemethyl/hydroxylamin hydrochlorid

20,3 ml triethylaminu a 9,0 ml mesylchloridu byl během chlazení ledem a promíchávání přidáno k roztoku 8,31 g 2-thiofenemethanolu v 80 ml ethylacetátu a směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C, a potom dále při teplotě místnosti ještě 3 hodiny. Na konci této doby byla reakční směs nalita do ledové vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt 10% vodnou kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v tomto pořadí. Extrakt byl vysušen přes bezvodý síran sodný, potom bylo rozpouštědlo oddestilováno při sníženém tlaku, bylo získáno 1,39 g olejovitého zbytku. 1,07 g tohoto olejovitého zbytku bylo rozpuštěno v 5 ml dimethylformamidu a potom bylo k výslednému roztoku přidáno 0,91 g N-hydroxyftalimidu. Směs byla zchlazena na teplotu 0 °C, potom bylo přidáno 0,85 g triethylaminu a směs byla promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin, potom 20 hodin při teplotě místnosti a potom 1 hodinu při teplotě 60 °C. Na konci této doby byla reakční směs zchlazena na teplotu místnosti a rozředěna vodou. Vodný roztok byl okyselen přidáním 10% vodné kyseliny chlorovodíkové a směs byla potom extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt 5% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, v tomto pořadí, potom byl vysušen přes bezvodý síran sodný. Směs byla filtrována, rozpouštědlo bylo oddestilováno při sníženém tlaku a bylo získáno 7,23 g olejovitého zbytku. tento olejovitý zbytek byl rozpuštěn ve 36 ml dimethylformamidu, k výslednému roztoku bylo přidáno 6,14 g N-hydroxyftalimidu. Směs byla potom zchlazena ledem a bylo k ní přidáno 5,8 ml triethylaminu. Reakční směs byla promíchávána po dobu 15 minut během chlazení ledem, potom byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 17 hodin. Na konci této doby byla reakční směs zředěna vodou a okyselena přidáním 10% vodné kyseliny chlorovodíkové, potom byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt 5% vodným roztokem uhličitanu draselného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, v tomto pořadí, potom byl vysušen přes bezvodý síran sodný a filtrován. Rozpouštědlo bylo z filtrátu oddestilováno při sníženém

tlaku, bylo získáno 9,78 g N-/2-thiofenemethoxy/ftalimidu. Celé množství této sloučeniny bylo rozpuštěno v 75 ml ethanolu a k výslednému roztoku bylo přidáno 4,20 ml butylaminu. Směs byla promíchávána po dobu 3 hodin při teplotě 60 °C. Na konci této doby byla reakční směs zchlazena na teplotu místnosti a rozředěna diethyletherem. Potom byla okyselena přidáním 10% methanolického roztoku hydrogenchloridu při chlazení ledem. Výsledné krystaly byly odděleny filtrací, bylo získáno 5,79 g výsledné sloučeniny jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 164 - 167 °C.

Příprava 19

O-/Isoxazol-4-yl/methylhydroxylamin hydrochlorid

19/i/ 4-Hydroxymethylisoxazol

60 ml 1,0 M hexanového roztoku diisobutylaluminiumhydridu bylo přidáno v průběhu 13 minut a při teplotě -78 °C k roztoku 2,00 g ethyl-isoxazol-4-karboxylátu ve 20 ml methylenchloridu. Směs byla potom promíchávána při stejné teplotě 5 minut, pak byly přidány 4 ml methanolu a teplota byla ponechána stoupnout na teplotu místnosti. K reakční směsi bylo přidáno 10 ml methylenchloridu a 3 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, potom byla reakční směs filtrována přes Celit /ochranná značka/ filtr. Filtrát byl vysušen přes bezvodý síran sodný, potom bylo vysoušecí činidlo odfiltrováno. Rozpouštědlo bylo oddestilováno při sníženém tlaku, bylo získáno 781 mg olejovitého zbytku, který byl purifikován destilací /120 °C/0,9 kPa/, bylo získáno 510 mg 4-hydroxymethylisoxazolu.

19/ii/ N-/Isoxazol-4-yl/methoxyftalimid

Následuje postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 17/i/, ale použilo se 505 mg 4-hydroxymethylisoxazolu /přípravený tak, jak to bylo popsáno ve stupni /i/ výše/, bylo získáno 621 mg N-/isoxazol-4-yl/methoxyftalimidu, tajícího při teplotě 133 - 135 °C.

19/iii/ O-/Isoxazol-4-yl/methylhydroxylamin hydrochlorid

Následuje postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 17/ii/, ale použilo se 597 mg N-/isoxazol-4-yl/methoxyftalimidu /připravený tak, jak to bylo popsáno ve stupni /ii/ výše/, bylo získáno 338 mg výsledné sloučeniny.

NMR - spektrum /CD₃OD, 60 Hz/, ppm:

4.6 - 5.3 /2H, přímý singlet/,

5.1 /2H, singlet/,

8.64 /1H, singlet/,

9.0 /1H, singlet/.

IR - spektrum /Nujol - ochranná značka/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3123, 3099, 2656, 2002, 1615, 1173, 1120, 1004.

Příprava 20

O-/5-Methylisoxazol-3-yl/methylhydroxylaminhydrochlorid

20/i/ N-/5-Methylisoxazol-3-yl/methoxyftalimid

Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 17/i/, ale použilo se 565,6 mg 3-hydroxymethyl-5-methylisoxazolu, bylo získáno 1,13 g N-/5-methylisoxazol-3-yl/-methoxyftalimidu.

20/ii/ O-/5-Methylisoxazol-3-yl/methylhydroxylaminhydrochlorid

9,27 g N-/5-methylisoxazol-3-yl/methoxyftalimidu /připravený tak, jak to bylo popsáno ve stupni /i/ výše/ bylo zpracováno postupem podobným tomu, který byl popsán v přípravě 17/ii/, bylo získáno 5,32 g výsledné sloučeniny, tající při teplotě 195 - 196 °C.

Příprava 21

O-/3,5-Dimethylisoxazol-4-yl/methylhydroxylaminhydrochlorid

21/i/ N-/3,5-Dimethylisoxazol-4-yl/methoxyftalimid

Následuje postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 14/i/, ale použilo se 291 mg 4-chlormethyl-3,5-dimethylisoxazolu, bylo získáno 362 mg N-/3,5-dimethylisoxazol-4-yl/methoxyftalimidu, tající při teplotě 144 - 146 °C.

21/ii/ O-/3,5-Dimethylisoxazol-4-yl/methylhydroxylaminhydrochlorid

Byl opakován postup podobný tomu, který byl popsán v přípravě 14/ii/, ale použilo se 14,8 g N-/3,5-dimethylisoxazol-4-yl/-methoxyftalimidu, bylo získáno 8,93 g výsledné sloučeniny, tající při teplotě 165 - 169 °C.

Příprava 22

Příprava ML - 236B

1/ Kultura

Prostředí pro očkovací kulturu:

Glycerol	30 g
Glukosa	20 g
Sojová mouka	20 g
Mikuni-pepton	8 g

/Mikuni Chemical Industries Inc./

Dusičnan sodný	2 g
Síran hořečnatý	1 g
Voda z vodovodu	do 1000 ml
/pH: 6,0 - 6,5/.	

50 ml prostředí pro očkovací kulturu s výše uvedeným složením bylo odměřeno do 500 ml Erlenmeyerovy láhve a autoklávováno při teplotě 120 °C po dobu 30 minut před inokulací organismu. Jednou platinovou kličkou bylo asepticky ze šikmého agaru do láhve s uvedeným médiem přeneseno *Penicillium citrinum* Thom SANK 13380 /FERM BP-4129/. Naočkované láhve byly inkubovány 3 dny při teplotě 24 °C v rotačním šejkru při rychlosti 210 ot/min.

2000 ml Erlenmeyerova láhev, obsahující 700 ml prostředí pro očkovací kulturu, byla poté autoklávována při teplotě 120 °C po dobu 30 minut, potom byla inokulována veškerým množstvím /asi 50 ml/ fermentačního bujonu, který byl získaný tak, jak to bylo popsáno výše. Tato láhev byla inkubována 2 dny při teplotě 24 °C v rotačním šejkru při rychlosti 210 ot/min, takto byla připravena druhá generace kultury.

Prostředí pro pěstební kulturu /1/:

Dostatečné množství vody z vodovodu bylo přidáno ke 150 g glycerolu a 600 g tekutého Sanmaltu /Sanwa Starch Industry, Ltd./ k úpravě celkového objemu roztoku na 5 litrů. Prostředí pro pěstební kulturu bylo potom sterilizováno v autoklávu 30 minut při teplotě 120 °C.

Prostředí pro pěstební kulturu /2/:

Následující látky byly smíchány:

Sojová mouka	300 g
Mikuni-pepton	150 g
/Mikuni Chemical Industries Co./	
Honen CSL	300 g
/Honen Corporation/	
Glutenová moučka	150 g
/Nihon Food Processing Co./	
Síran hořečnatý	15 g

pH bylo upraveno na hodnotu 6,0 - 6,5 přidáním 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a potom byl celkový objem upraven na 10 litrů přidáním vody z vodovodu. Prostředí pro pěstební kulturu

bylo potom sterilizováno v autoklávu při teplotě 120 °C po dobu 30 minut.

Výživný roztok A:

Voda z vodovodu byla přidána ke směsi 1600 g glycerolu a 6400 g Sanmaltu S /Sanwa Starch Industry, Ltd./ a potom byla směs zahřívána na přibližně 90 °C. Poté, co se Sanmalt úplně rozpustil, byla ke směsi přidána voda z vodovodu na celkový objem 10 litrů. Roztok byl potom autoklávován 30 minut při teplotě 120 °C.

Výživný roztok B:

600 ml látky Sannicks PP 2000 /Sanyo Chemical Industries Co., Ltd./ bylo autoklávováno 30 minut při teplotě 120 °C.

Po autoklávování bylo 5 litrů prostředí pro pěstební kulturu /1/ a 10 litrů prostředí pro pěstební kulturu /2/ odměřeno do 30 litrové nádoby z nerezové oceli.

Celý obsah Erlenmeyerovy láhve /okolo 700 ml/, obsahující druhou generaci kultury, která byla připravena tak, jak to bylo popsáno výše, byl použit k naočkování autoklávovaného prostředí pro pěstební kulturu ve fermentační nádobě. Ta byla inkubována při teplotě 24 °C s promícháváním při automaticky kontrolovaných otáčkách od 260 do 500 ot/min při proudění vzduchu 7,5 litru za minutu a při tlaku 0,05 MPa, tak aby se udržovala koncentrace kyslíku od 3 do 5 ppm.

Během období od třetího do šestého dne od počátku inkubace bylo k prostředí jedenkrát denně /celkem 4 x/ přidáno 150 ml výživného roztoku B. Poté, co byla koncentrace redukčního cukru odhadnuta na méně než 1 %, byl postupně přidáván výživný roztok B, při ujištění, že hodnota pH bujony je udržována kolem 4.

Po 14 dnech byl výsledný bujon zpracován.

/2/ Izolace

pH bujonu /40 litrů/ bylo upraveno na hodnotu 12 přidáním 800 ml 6 N vodného roztoku hydroxidu sodného a výsledná směs byla promíchávána po dobu 60 minut při teplotě místnosti. Na konci této doby byl bujon smíchán s 1,5 kg Celitu, pomocného prostředku pro filtraci /Celit 545, ochranná značka pro výrobek Johns-Manville Products Corp./, a směs byla promíchána. Výsledná směs byla filtrována přes tlakový filtr k produkci filtrátu.

850 ml 6 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové bylo opatrně přidáno k filtrátu a pH směsi bylo upraveno na hodnotu 5,0. K výslednému roztoku bylo přidáno 80 litrů ethylacetátu a směs byla promíchávána k extrahování požadovaného výrobku. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla zpracována se 40 litry ethylacetátu a promíchána k extrahování požadovaného výrobku. Smíchané ethylacetátové extrakty byly potom extrahovány 10 litry 3% vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Vodná vrstva byla oddělena a organická vrstva byla znovu extrahována 3% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného.

1600 ml 6 N vodné kyseliny chlorovodíkové bylo opatrně přidáno ke smíchaným vodným extraktům a pH směsi bylo upraveno na hodnotu 5,0. K výsledné směsi bylo přidáno 20 litrů ethylacetátu a směs byla promíchávána k extrahování požadovaného výrobku. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla zpracována s 10 litry ethylacetátu a promíchávána k extrahování požadovaného výrobku. Smíchané ethylacetátové extrakty byly promyty 15 litry 10% vodného roztoku chloridu sodného. Extrakt byl potom vysušen přes 3000 g bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo bylo odpařeno do sucha při sníženém tlaku při použití rotačního odpařovače. Byl získán olejovitý odparek.

Olejovitý odparek byl rozpuštěn v 1000 ml ethylacetátu. K roztoku bylo přidáno 0,5 ml trifluoroctové kyseliny a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 30 minut v nádobě se zpětným kondenzátorem. Obsah byl zchlazen na 10 °C a potom dvakrát promyt, pokaždé 500 ml 3% vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a jednou 500 ml 10% vodného roztoku chloridu sodného,

v tomto pořadí. Organická vrstva byla vysušena přes 100 g bezvodého síranu sodného a filtrována. Filtrát byl uvolněn z rozpouštědla odpařením do sucha při sníženém tlaku při použití rotačního odpařovače. Bylo získáno 50 g olejovitého odparku.

Celé množství tohoto olejovitého odparku bylo rozpuštěno v 500 ml acetonitrilu a výsledný roztok byl rozdělen na pět částí. Každá část byla purifikována chromatografií přes ODS kolonu s reverzní fází /ODS - 1050 - 20SR, 10 cm /vnitřní rozměr/ x 50 cm, 15 - 30 um /velikost částic/; Kurita Kogyo Co., Ltd./. Sloupec byl eluován 70% vodným acetonitrilem, použitým jako mobilní fáze, s rychlostí průtoku 200 ml/minutu. Frakce, získané z kolony, byly monitorovány ultrafialovou absorpcí a na základě takto detekovaných vrcholů ty frakce, které měly retenční čas mezi 30 a 36 minutami, byly odděleny.

Čistota těchto frakcí byla stanovena pomocí chromatografie s vysokou rychlostí průtoku na koloně /ODS-262, Senshu Kagaku Co., Ltd./ při použití 70% vodného acetonitrilu jako vodní fáze s rychlostí průtoku 1,0 ml/minutu, během monitorování frakcí ultrafialovou absorpcí při 236 nm. Frakce, mající retenční čas 11 minut, vykazovaly jednotlivý vrchol charakteristické ultrafialové absorpce.

Frakce, mající retenční čas mezi 30 a 36 minutami z reverzní fáze chromatografické kolony, byly zkoncentrovány destilací při sníženém tlaku při použití rotačního odpařovače k oddestilování acetonitrilu. Koncentrát byl dvakrát extrahován ethylacetátem v polovině svého objemu. Ethylacetátové extrakty byly smíchány a zkoncentrovány odpařením do sucha při sníženém tlaku, bylo získáno 30 g olejovitého odparku.

Olej byl rozmělněn se směsí ethanolu a vody k navození krystalizace. Bylo získáno 17,0 g výsledné sloučeniny jako krystaly.

Fyzikálně-chemické vlastnosti této sloučeniny jsou známy a shodné s těmi, které jsou popsány v Japonské patentové publikaci No. Sho 56-12114 /= GB Patent No. 1453425/ a další literatuře.

Příprava 23

Příprava sodné soli M - 4

Prostředí pro kvasnicovou MY kulturu

Kvasnicový extrakt /Difco/	0,3 %
Sladový extrakt /Difco/	0,3 %
Polypepton	0,5 %
/Daigo Nutrition Chemicals Co./	
Glukóza	1,0 %
Voda z vodovodu	do váhy
/pH: není upraveno/.	

500 ml Erlenmeyerova láhev, obsahující 100 ml výše uvedeného prostředí pro kvasnicovou MY kulturu, byla naočkována platinovou kličkou ze šikmého agaru, který obsahoval *Amycolata autotrophica* SANK 62981 /FERM BP - 4105/. Láhev byla inkubována v rotačním šejkru při otáčkách 200/minutu.

Po třech dnech bylo dvacet 500 ml Erlenmeyerových láhví, z nichž každá obsahovala 100 ml prostředí pro kvasnicovou kulturu MY, naočkováno 5 ml obsahu z láhví s očkovací kulturou. Kultury byly potom inkubovány při teplotě 28 °C v rotačním šejkru při rychlosti 200 otáček za minutu. Po dvou dnech byl přidán vodný roztok sodné soli M1-236B do konečné koncentrace 0,1 % sodné soli a směs byla inkubována při teplotě 28 °C v rotačním šejkru při rychlosti 200 otáček za minutu po dobu 5 dní.

Na konci této doby byl fermentační bujon filtrován a filtrát byl absorbován na 200 ml neionické pryskyřice, Diaion HP-20 /ochranná značka/. Pryskyřice byla promyta 300 ml destilované vody a frakce, obsahující výslednou sloučeninu, byly eluovány 800 ml 50% vodného acetonu.

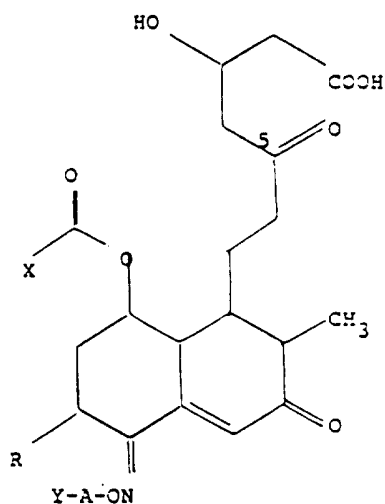
Eluát byl zkoncentrován odpařením do sucha při sníženém tlaku a koncentrát byl purifikován chromatografií přes preparativní ODS kolonu /ODS-H 5251/ při použití směsi acetonitrilu, vody a kyseliny octové v objemovém poměru 480 : 520 : 1 jako eluens, během monitorování frakcí ultrafialovou absorpcí při 237 nm.

Požadované frakce byly odděleny, jejich pH bylo upraveno na hodnotu 8,0 přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs byla potom zkoncentrována odpařením při sníženém tlaku. Koncentrát byl rozpuštěn ve vodě a výsledný vodný roztok byl zpracován s 50 ml Diaion HP-20. Pryskyřice byla promyta 100 ml destilované vody a potom eluována 200 ml 50% vodného acetonu, bylo získáno 618 mg výsledné sloučeniny.

Fyzikálně-chemické vlastnosti jsou známe a stejné s těmi, které jsou popsány v Japonské patentové publikaci No. Sho 61-13699 [= GB Patnet No. 2077264/ a ostatní literatuře.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Oktahydronaftalenové oximové deriváty obecného vzorce I



(I),

kde •

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxyskupinu,

X znamená alkylovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, arylovou skupinu, mající od 6 do 10 atomů uhlíku, aralkylovou skupinu,

nu, ve které alkylová skupina, mající od 1 do 6 atomů uhlíku, je substituována nejméně jednou arylovou skupinou s uhlíkovým kruhem, mající od 6 do 10 atomů uhlíku, nebo heterocyklickou skupinu, mající 5 nebo 6 atomů v kruhu, ze kterých od 1 do 3 jsou heteroatomy, vybrané ze skupiny, sestávající z atomů dusíku, kyslíku a síry, uvedené alkylové a alkenylové skupiny jsou popřípadě substituované nejméně jedním substituentem, zvoleným ze skupiny, tvořené substituenty (a), definované níže, a zmíněné cykloalkylové, arylové, aralkylové a heterocyklické skupiny jsou popřípadě substituované nejméně jedním substituentem, zvoleným ze skupiny, tvořené substituenty B, níže definované,

- A znamená jednoduchou vazbu, alkylenovou skupinu, mající od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, alkenylenovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku nebo alkadienylenovou skupinu, mající od 5 do 10 atomů uhlíku, zmíněné alkylenové, alkenylenové a alkadienylenové skupiny jsou popřípadě substituované nejméně jedním substituentem, zvoleným ze skupiny, tvořené substituenty C, definované níže,
- Y znamená atom vodíku, arylovou skupinu, mající od 6 do 15 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, mající od 3 do 10 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, mající 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž od 1 do 3 jsou heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry, nebo heterocyklickou skupinu, která má 5 nebo 6 atomů v kruhu, z nichž od 1 do 3 jsou heteroatomy, zvolené ze skupiny, sestávající z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry a která je připojena k benzenovému kruhu,

uvedené arylové, cykloalkylové a heterocyklické skupiny jsou popřípadě substituované nejméně jedním substituentem, zvoleným ze skupiny, tvořené substituenty D, níže definované,

Substituenty (a)

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aminoskupiny, karboxyskupiny a chráněné karboxyskupiny,

substituenty B

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aminoskupiny, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku a halogenalkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku,

substituenty C

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxyskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkyloxyskupiny, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, dialkylaminoskupiny, ve kterých každá alkylová skupina má od 1 do 4 atomů uhlíku, arylaminoskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, diarylaminoskupiny, ve kterých každá arylová skupina má od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkylaminoskupiny, diaralkylaminoskupiny, alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, karboxyskupiny a chráněné karboxyskupiny, ve kterých arylové skupiny zmíněných aryloxy-, aralkyloxy-, aromatických karboxylových acyloxy-, arylamino-, diarylamino-, aralkylamino-, diaralkylamino- a aromatických karboxylových acylaminoskupin jsou popřípadě substituované nejméně jedním substituentem, vybraným ze skupiny, tvořené substituenty E, definované níže, a ve které aralkylová část každé z uvedených aralkyloxy-, aralkylamino-, a diaralkylaminoskupin je alkylovou skupinou, která má od 1 do 6 atomů

uhlíku, která je substituovaná nejméně jednou arylovou skupinou, mající od 6 do 10 atomů uhlíku,

substituent D

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxyskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkyloxyskupiny, alifatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acyloxyskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, merkaptoskupiny, alkylthioskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, arylthioskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkylthioskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, dialkylaminoskupiny, ve kterých každá alkylová skupina má od 1 do 4 atomů uhlíku, arylaminoskupiny, mající od 6 do 14 atomů uhlíku, diarylaminoskupiny, ve kterých každá arylová skupina má od 6 do 14 atomů uhlíku, aralkylaminoskupiny, diaralkylaminoskupiny, alifatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, aromatické karboxylové acylaminoskupiny, mající od 7 do 15 atomů uhlíku, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny, alkylové skupiny, mající od 1 do 5 atomů uhlíku, a alkylové skupiny, které mají od 1 do 5 atomů uhlíku a které jsou substituované nejméně jedním substituentem, zvoleným ze skupiny, tvořené substituenty F, níže definované, kde arylové skupiny zmíněných aryloxy-, aralkyloxy-, aromatických karboxylových acyloxy-, arylthio-, aralkylthio-, arylamino-, diarylamino-, aralkylamino-, diaralkylamino- a aromatických karboxylových acylaminoskupin jsou popřípadě substituované nejméně jedním substituentem, zvoleným ze skupiny, tvořené substituenty E, níže definované a ve které aralkylová část každé z uvedených araloxy-, aralkylthio-, aralkylamino- a diaralkylaminoskupin je alkylovou skupinou, která má od 1 do 6 atomů uhlíku, která je substituována nejméně jednou arylovou skupinou, mající od 6 do 10 atomů uhlíku,

substituenty E

alkylové skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxy skupiny, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny a aminoskupiny,

substituenty F

atomy halogenu, hydroxyskupiny a alifatické karboxylové acyloxy skupiny, mající od 2 do 5 atomů uhlíku, jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

2. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxyskupinu,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, fenylyl, aralkylovou skupinu o 7 až 9 atomech uhlíku nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu o 5 nebo 6 atomech v kruhu, z nichž jeden nebo dva jsou heteroatomy kyslíku, a/nebo síry a/nebo dusíku, přičemž uvedené alkylové a alkenylové skupiny jsou nesubstituované nebo jsou substituovány 1 až 4 substituenty A¹, tak jak jsou dále upřesněny, a cykloalkylové, fenylové, aralkylové a heterocyklické skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 4 substituenty B, tak jak jsou definovány v nároku 1,

A znamená jednoduchou chemickou vazbu, alkylenovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylenovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, alkadienylenovou skupinu o 5 až 10 atomech uhlíku nebo alkinylenovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkylenové, alkenylenové, alkadienylenové a alkinylenové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 nebo 2 substituenty z dále uvedené skupiny C¹,

Y znamená arylovou skupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 3 až 8 atomech uhlíku, přičemž

tyto skupiny jsou popřípadě substituovány 1 nebo 2 substituenty z dále uvedené skupiny substituentů D¹,

substituenty A¹

atom halogenu, hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, alifatická karboxylová acyloxyskupina o 2 až 5 atomech uhlíku, aminoskupina, karboxylová skupina nebo chráněná karboxylová skupina,

substituenty C¹

atom halogenu, hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, aryloxyskupina o 6 až 14 atomech uhlíku, alifatická karboxylová acyloxyskupina o 2 až 5 atomech uhlíku, aminoskupina, mono- a dialkylsubstituovaná aminoskupina s každou alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku, alifatická karboxylová acylaminoskupina o 2 až 5 atomech uhlíku, aromatická karboxylová acylaminoskupina o 7 až 15 atomech uhlíku, karboxylová skupina a chráněná karboxylová skupina, přičemž arylové skupiny v aryloxyskupinách a aromatických karboxylových acylaminoskupinách jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty z dále uvedené skupiny E¹,

substituenty D¹

atom halogenu, hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, aryloxyskupina o 6 až 14 atomech uhlíku, aralkyloxyskupina o 7 až 9 atomech uhlíku, alifatická karboxylová acyloxyskupina o 2 až 5 atomech uhlíku, aromatická karboxylová acyloxyskupina o 7 až 15 atomech uhlíku, merkaptoskupina, alkylthioskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupina, mono- a dialkylaminosubstituovaná aminoskupina, v níž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alifatická karboxylová acylaminoskupina o 2 až 5 atomech uhlíku, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, chráněná karboxylová skupina, alkylová skupina o 1 až 5 atomech uhlíku, halogenalkylová skupina o 1 až 5 atomech uhlíku, hydroxyalkylová skupina o 1 až 5

atomech uhlíku a acyloxyalkylová skupina, jejíž acylovou částí je alifatická karboxylová acylová skupina o 2 až 5 atomech uhlíku a alkylová část obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku, přičemž arylové skupiny v uvedených aryloxyskupinách, aralkyloxyskupinách a aromatických karboxylových acyloxyskupinách jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty z dále uvedené skupiny E¹,

substituenty E¹

alkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, karboxylové skupiny, chráněné karboxylové skupiny a aminoskupiny,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

3. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž:

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxyskupinu,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, fenylovou skupinu, aralkylovou skupinu o 7 až 9 atomech uhlíku nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu o 5 nebo 6 atomech v kruhu, z nichž 1 nebo 2 atomy jsou heteroatomy kyslíku a/nebo síry a/nebo dusíku, přičemž uvedené alkylové a alkenylové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 4 substituenty z dále uvedené skupiny A¹ a uvedené cykloalkylové, fenylové, aralkylové a heterocyklické skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 4 substituenty ze skupiny B, tak jak byla definována v nároku 1,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylenovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, alkadienylenovou skupinu o 5 až 10 atomech uhlíku nebo alkinylenovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkyleno-

vé, alkenylenové, alkadienylenové a alkinylenové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny C¹,

Y znamená heterocyklickou skupinu o 5 nebo 6 atomech v kruhu, z nichž 1 až 3 atomy jsou heteroatomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry, nebo heterocyklickou skupinu, kondenzovanou s benzenovým kruhem, o 5 nebo 6 atomech uhlíku, z nichž 1 až 3 heteroatomy jsou atomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry, přičemž uvedené heterocyklické skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny D¹,

substituenty A¹

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, aminoskupiny, karboxylové skupiny a chráněné karboxylové skupiny,

substituenty C¹

atomy halogenu, hydroxyskupinu, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aryloxyskupiny o 6 až 14 atomech uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, aromatické karboxylové acylaminoskupiny o 7 až 15 atomech uhlíku, karboxylové skupiny a chráněné karboxylové skupiny, přičemž arylové skupiny v aryloxyskupinách a aromatických karboxylových acylaminoskupinách jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty z dále uvedené skupiny E¹,

substituenty D¹

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aryloxyskupiny o 6 až 14 atomech uhlíku, aral-

kyloxyskupiny o 7 až 9 atomech uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, aromatické karboxylové acyloxyskupiny o 7 až 15 atomech uhlíku, merkaptoskupiny, alkylthioskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, chráněné karboxylové skupiny, alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, hydroxyalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku a acyloxyalkylové skupiny, v nichž acylovou částí je alifatický karboxylový acyl o 2 až 5 atomech uhlíku a alkylová část obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku, přičemž arylové skupiny v uvedených aryloxyskupinách, aralkyloxyskupinách a aromatických karboxylových acyloxyskupinách jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty z dále uvedené skupiny E¹,

substituenty E¹

alkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, karboxylové skupiny, chráněné karboxylové skupiny a aminoskupiny,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

4. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxyskupinu,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, cykloalkylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, fenylovou skupinu, aralkylovou skupinu o 7 až 9 atomech uhlíku nebo nasycenou heterocyklickou skupinu o 5 nebo 6 atomech v kruhu, z nichž jeden nebo dva jsou atomy kyslíku a/nebo síry a/nebo dusíku, při-

čemž uvedené alkylové a alkenylové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 4 substituenty z dále uvedené skupiny A¹ a uvedené cykloalkylové, fenylové, aralkylové a heterocyklické skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 4 substituenty B, tak jak byly definovány v nároku 1,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, alkadienylenovou skupinu o 5 až 10 atomech uhlíku nebo alkinylenovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkenylenové, alkadienylenové a alkinylenové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 nebo 2 substituenty z dále uvedené skupiny substituentů C¹,

Y znamená atom vodíku,

substituenty A¹

atomy halogenů, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, aminoskupiny, karboxylové skupiny a chráněné karboxylové skupiny,

substituenty C¹

atomy halogenů, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aryloxyskupiny o 6 až 14 atomech uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, aromatické karboxylové acylaminoskupiny o 7 až 15 atomech uhlíku, karboxylové skupiny a chráněné karboxylové skupiny, přičemž arylové skupiny uvedených aryloxyskupin a aromatických karboxylových acylaminoskupin jsou popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty z dále uvedené skupiny E¹,

substituenty D¹

atomy halogenů, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aryloxyskupiny o 6 až 14 atomech uhlíku, aralkyloxyskupiny o 7 až 9 atomech uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, aromatické karboxylové acyloxyskupiny o 7 až 15 atomech uhlíku, merkaptoskupiny, alkylthioskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, chráněné karboxylové skupiny, alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, hydroxyalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku a acyloxyalkylové skupiny, v nichž acylová část je alifatický karboxylový acyl o 2 až 5 atomech uhlíku a alkylová část obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku, přičemž arylové skupiny uvedených aryloxyskupin, aralkyloxyskupin a aromatických karboxylových acyloxyskupin jsou popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty z dále uvedené skupiny E¹,

substituenty E¹

alkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, karboxylové skupiny, chráněné karboxylové skupiny a aminoskupiny,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

5. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu,

- X znamená alkylovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkylové a alkenylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny A² a uvedené cykloalkylové skupiny jsou nesubstituované nebo jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny B¹,
- A znamená jednoduchou chemickou vazbu, alkylenovou skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenylenovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku nebo alkadienylenovou skupinu o 5 až 8 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkylenové, alkenylenové a alkadienylenové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny C²,
- Y znamená arylovou skupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 5 až 7 atomech uhlíku, přičemž tyto skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny D²,

substituenty A²

atomy halogenů, hydroxyskupiny, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, karboxylové skupiny a chráněné karboxylové skupiny,

substituenty B¹

atomy halogenů, hydroxyskupiny, alkoxykupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku a halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku,

substituenty C²

atomy halogenů, hydroxyskupiny, alkoxykupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová

část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku,

substituenty D²

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aryloxyskupiny o 6 až 14 atomech uhlíku, aralkyloxyskupiny o 7 až 9 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, chráněné karboxylové skupiny, alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, hydroxyalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku a acyloxyalkylové skupiny, v nichž acylová část je alifatický karboxylový acyl o 2 až 5 atomech uhlíku a alkylová část obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku, přičemž arylové skupiny v uvedených aryloxyskupinách, aralkyloxyskupinách a aromatických karboxylových acyloxyskupinách jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty z dále uvedené skupiny E¹,

substituenty E¹

alkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, karboxyskupiny, chráněné karboxyskupiny a aminoskupiny,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

6. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxyskupinu,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku, přičemž tyto alkylové a alkenylové skupiny jsou nesubstituované nebo jsou substi-

tuovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny A² a uvedené cykloalkylové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 nebo 2 substituenty z dále uvedené skupiny B¹,

- A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenylenovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku nebo alkadienylenovou skupinu o 5 až 8 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkylenové, alkenylenové a alkadienylenové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny C² a
- Y znamená heterocyklickou skupinu o 5 nebo 6 atomech v kruhu, z nichž jeden nebo dva jsou heteroatomy dusíku a/nebo kyslíku, nebo heterocyklickou skupinu o 5 nebo 6 atomech v kruhu, z nichž jeden nebo dva jsou heteroatomy dusíku a/nebo kyslíku a skupina je kondenzována s benzenovým kruhem, přičemž uvedené heterocyklické skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny substituentů D₂,

substituenty A²

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, karboxylové skupiny a chráněné karboxylové skupiny,

substituenty B¹

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkokyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku a halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku,

substituenty C²

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkokyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a alifatické karboxylové

acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku,

substituenty D²

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aryloxyskupiny o 6 až 14 atomech uhlíku, aralkyloxyskupiny o 7 až 9 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, chráněné karboxylové skupiny, alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, hydroxyalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku a acyloxyalkylové skupiny, v nichž acylovou částí je alifatická karboxylová acylová skupina o 2 až 5 atomech uhlíku a alkylová část obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku, přičemž arylové části aryloxyskupin, aralkyloxyskupin a aromatických karboxylových acyloxyskupin jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty z dále uvedené skupiny E¹,

substituenty E¹

alkylové skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupiny, atomy halogenu, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, karboxylové skupiny, chráněné karboxylové skupiny a aminoskupiny,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

7. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkylové

a alkenylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny A^2 , tak jak je dále definována a cykloalkylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny B^1 ,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylenovou skupinu o 3 až 10 atomech uhlíku nebo alkadienylenovou skupinu o 5 až 10 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkenylenové a alkadienylenové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny C^2 ,

X znamená atom vodíku,

substituent A^2

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, karboxyskupiny a chráněné karboxyskupiny,

substituenty B^1

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxykupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, alifatické karboxylové acyloxyskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku a halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku,

substituenty C^2

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxykupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

8. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 7 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkylové a alkenylové skupiny jsou nesubstituované nebo jsou substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny A³, uvedené cykloalkylové skupiny jsou popřípadě substituovány alespoň jedním substituentem z dále uvedené skupiny B²,

A znamená jednoduchou chemickou vazbu, alkylenovou skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo alkenylenovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny substituentů C³,

Y znamená arylovou skupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 5 až 7 atomech uhlíku, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny D³,

substituenty A³

atomy halogenu a karboxylové skupiny,

substituenty B²

atomy halogenu a halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku,

substituenty C³

hydroxyskupiny a alkoxy skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku,

substituenty D^3

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxy skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, nitroskupiny, alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku a hydroxyalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

9. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 7 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku, přičemž uvedené alkylové a alkenylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny A^3 , a cykloalkylové skupiny jsou popřípadě substituovány alespoň jedním substituentem z dále uvedené skupiny B^2 ,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo alkenylenovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny C^3 ,

Y znamená heterocyklickou skupinu o 5 nebo 6 atomech v kruhu, z nichž jsou jeden nebo dva heteroatomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry a skupina je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny D^3 ,

substituenty A^3

atomy halogenu a karboxylové skupiny,

substituenty B²

atomy halogenu a halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku,

substituenty C³

hydroxyskupiny a alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku,

substituenty D³

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupiny, mono- a dialkylsubstituované aminoskupiny, v nichž alkylová část nebo každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alifatické karboxylové acylaminoskupiny o 2 až 5 atomech uhlíku, nitroskupiny, alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku, halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku a hydroxyalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

10. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 7 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku, přičemž alkylové a alkenylové skupiny jsou popřípadě substituované jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny A³ a uvedené cykloalkylové skupiny jsou popřípadě substituovány alespoň jedním substituentem z dále uvedené skupiny B²,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku, alkenylenovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku nebo alkadienylenovou skupinu o 5 až 8 atomech uhlíku, přičemž tyto skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty

z dále uvedené skupiny C³,

substituenty A³

atomy halogenu a karboxylové skupiny,

substituenty B²

atomy halogenu a halogenalkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku,

substituenty C³

hydroxyskupiny a alkoxy skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku,

Y znamená atom vodíku,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

11. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 7 atomech uhlíku,

A znamená alkylenovou skupinu, obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

Y znamená arylovou skupinu o 6 až 10 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu o 5 až 7 atomech uhlíku, přičemž tyto skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny D⁴,

substituenty D⁴

atomy halogenu, hydroxyskupiny, alkoxy skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku a alkylové skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

12.Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 7 atomech uhlíku,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku,

Y znamená arylovou skupinu o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty z dále uvedené skupiny D⁵,

substituenty D⁵

atomy halogenu a alkoxy skupiny o 1 až 4 atomech uhlíku,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

13.Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 7 atomech uhlíku,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku,

Y znamená heterocyklickou skupinu o 5 nebo 6 atomech v kruhu, z nichž jeden nebo dva jsou heteroatomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry a skupina je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty, a to alkylovými skupinami o 1 až 5 atomech uhlíku,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

14. Oktahydronaftalenové oximové deriváty podle nároku 1, v nichž

R znamená atom vodíku,

X znamená alkylovou skupinu o 1 až 7 atomech uhlíku,

A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 10 atomech uhlíku a

Y znamená atom vodíku,

jakož i soli a estery těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

15. Oktahydronaftalenový oximový derivát podle nároku 1, kterým je kyselina 7-/5-benzyloxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová a její soli a estery, přijatelné z farmaceutického hlediska.

16. Oktahydronaftalenový oximový derivát podle nároku 1, kterým je kyselina 7-/5-(1,3-dioxan-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová a její soli a estery, přijatelné z farmaceutického hlediska.

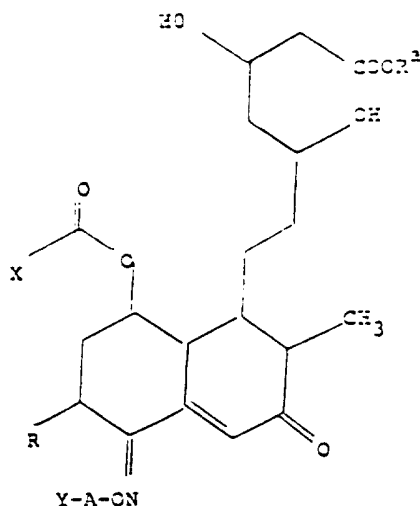
17. Oktahydronaftalenový oximový derivát podle nároku 1, kterým je kyselina 7-/5-(2-thienyl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxaheptanová a její soli a estery, přijatelné z farmaceutického hlediska.

18. Oktahydronaftalenový oximový derivát podle nároku 1, kterým je kyselina 7-/5-(isoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová a její soli a estery, přijatelné z farmaceutického hlediska.

19. Oktahydronaftalenový oximový derivát podle nároku 1, kterým je kyselina 7-/5-(5-methylisoxazol-3-yl)methoxyimino-2-methyl-8-

-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová a její soli a estery, přijatelné z farmaceutického hlediska.

20. Oktahydronaftalenový oximový derivát podle nároku 1, kterým je kyselina 7-/5-(3-methylisoxazol-5-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová a její soli a estery, přijatelné z farmaceutického hlediska.
21. Oktahydronaftalenový oximový derivát podle nároku 1, kterým je kyselina 7-/5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxyimino-2-methyl-8-(2-methylbutyryloxy)-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-1-naftyl/-3-hydroxy-5-oxoheptanová a její soli a estery, přijatelné z farmaceutického hlediska.
22. Farmaceutický prostředek k léčení poruch rovnovážného stavu cholesterolu a k inhibici biosyntézy cholesterolu, obsahující účinnou látku ve směsi s farmaceutickým nosičem nebo ředidlem, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou složku obsahuje alespoň jeden oktahydronaftalenový oximový derivát obecného vzorce I podle nároků 1 až 21, nebo sůl nebo ester této látky.
23. Způsob výroby oktahydronaftalenových oximových derivátů obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů podle nároků 1 až 21, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se oxiduje sloučenina obecného vzorce II



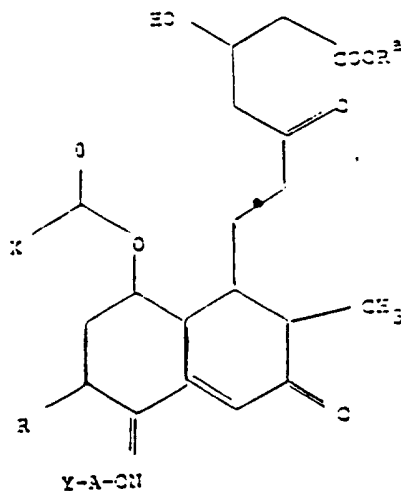
(II),

kde

X, Y, R a A mají význam, uvedený v nároku 1 a

R^a znamená alkylovou, alkenylovou nebo aralkylovou skupinu,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



(III),

kde X, Y, R, R^a a A mají význam, uvedený v nároku 1,

načež se popřípadě sloučenina obecného vzorce III podrobí de-esterifikaci za vzniku sloučeniny obecného vzorce I a popřípadě se sloučenina obecného vzorce III nebo obecného vzorce I převede na jakýkoliv jiný ester nebo na sůl.

Konec dokumentu
