



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 51730

(13) C2

(51) 6 C07H17/08,

A61K31/7048

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 6-О-ЗАМІЩЕНІ КЕТОЛІДИ З АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ РЕГУЛЮВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ССАВЦІВ

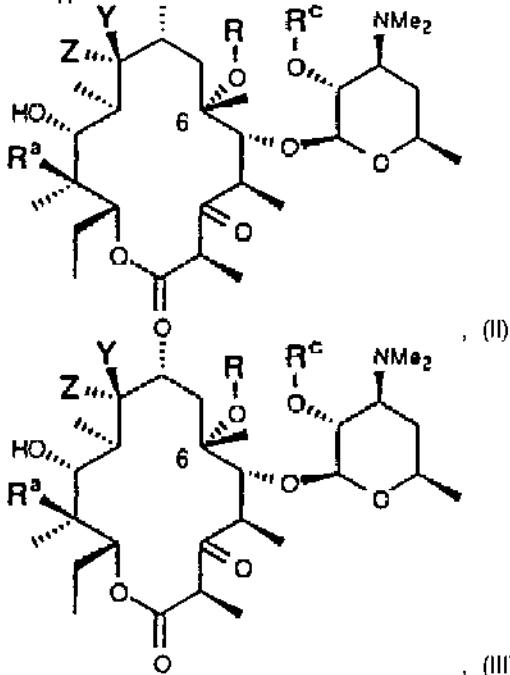
1

2

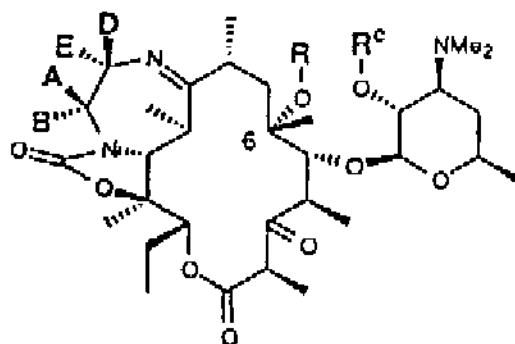
(21) 99041886
(22) 02 09 1997
(24) 16 12 2002
(86) PCT/US97/15506, 02 09 1997
(31) 08/707,776
(32) 04 09 1996
(33) US
(31) 08/888,350
(32) 03 07 1997
(33) US

(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р.
(72) Ор Ят Сун, US, Ма Женкун, US, Кларк Річард Ф, US, Чу Деніел Т, US, Платтнер Джекоб Дж, US
(73) ЕББОТТ ЛАБОРАТОРІЗ, US
(56) EP 0487411, 27 05 1992
WO 9209614, 11 06 1992
US 5527780, 18 06 1996
S 5444051, 22 08 1995

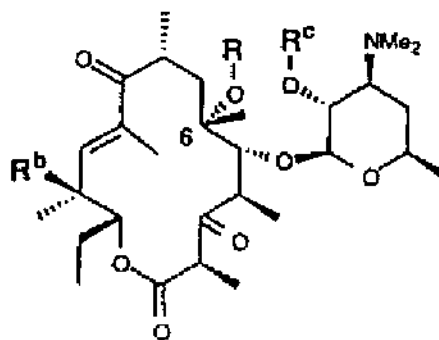
(57) 1 Похідна еритроміцину, вибрана з групи, що складається з



(III)



(IV)



(V)

або їх фармацевтично прийнятних солей чи складних ефірів, де Y і Z разом визначають групу X, причому X вибирають з групи, що складається з

- (1) =O
(2) =N-OH
(3) =N-O-R¹, де R¹ вибраний з групи, що включає
(a) незаміщений C₁-C₁₂-алкіл,
(b) C₁-C₁₂-алкіл із замісником у вигляді арильної групи,
(4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, де R¹ визначений раніше, а R⁵ і R⁶ разом з атомом, до якого вони приєднані утворюють C₃-C₁₂-циклоалкіл,
R^a - гідроксил,
R^b - гідроксил, -O-C(O)-імідазоліл,
R^c - водень або захисна група для гідроксилу,
L - карбоніл,
T вибраний з групи -O-, -NH-, -N(W-R^d)-, де W може бути відсутнім або являти собою -NH-, і
R^d вибраний з групи, що включає
(1) водень

(13) C2

(11) 51730

(19) UA

(2) C_1 - C_6 -алкільну групу, яка може бути заміщена NR^7R^8 , де R^7 і R^8 являють собою C_1 - C_6 -алкільну групу,

R вибраний з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C_2 - C_{10} -алкіл,

(3) заміщений C_2 - C_{10} -алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

$-NR^{13}R^{14}$, де R^{13} і R^{14} вибирають з групи, що складається з водню і C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO_2CH_3 ,

$=N-O-R^{10}$, де R^{10} - водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

$=NNHC(O)R^{10}$, де група R^{10} визначена раніше,

(4) C_3 -алкенил, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,

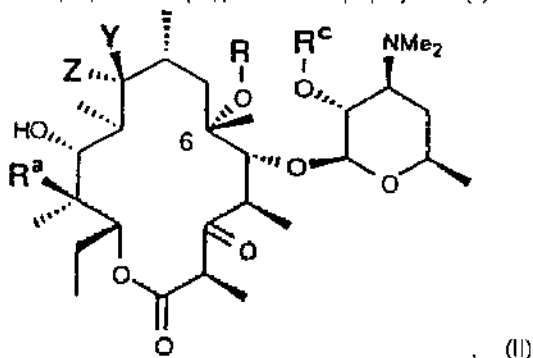
(5) C_3 -алкініл, і

(6) C_3 -алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу і заміщеного гетероарилу,

а A , B , D і E є воднем,

яка проявляє антибактеріальну активність

2 Похідна еритроміцину за п 1, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (II)

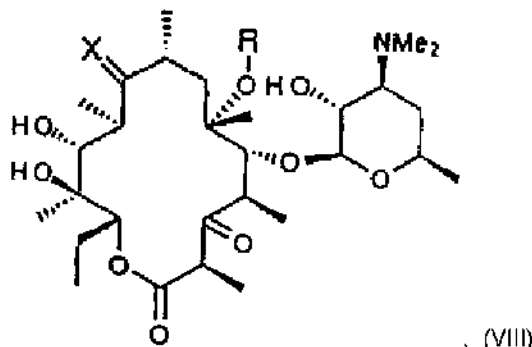


де Z , Y , R , R^a і R^c визначені у п 1

3 Похідна еритроміцину за п 2 формули II, яка відрізняється тим, що R^a означає OH, R^c - бензоіл, R - аліл

4 Похідна еритроміцину за п 2, яка відрізняється тим, що R^a означає гідроксил, R^c - водень

5 Похідна еритроміцину за п 2, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (VIII)



де X означає O або NOH, а R визначений у п 1

6 Похідна еритроміцину за п 5, яка відрізняється тим, що вона вибрана з групи, що включає

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R =$ аліл,

сполуку формули (VIII), де $X = NOH$, $R =$ аліл,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R =$ пропіл,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CHO$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=NOH$,

сполуку формули (VIII), де $X = NOH$, $R = -CH_2CH=NOH$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CN$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2NH_2$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2NHCH_2$ -феніл,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2NHCH_2CH_2$ -феніл,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2NHCH(CO_2CH_3)CH_2$ -феніл,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2NHCH_2$ -(4-піридил),

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2NHCH_2$ -(4-хіноіл),

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=CH$ -феніл,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2CH_2$ -феніл,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=CH$ -(4-метоксифеніл),

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=CH$ -(4-хлорфеніл),

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=CH$ -(3-хіноіл),

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2CH_2OH$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2C(O)OH$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2NHCH_3$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2$ -(1-морфолініл),

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2C(O)NH_2$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_3$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$,

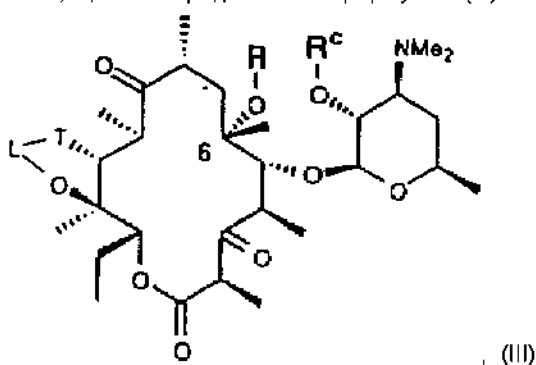
сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2CHO$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -C(O)CH_2CH_2CH_3$,

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2$ -(4-нітрофеніл),

сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2-(4\text{-хлорфеніл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2-(4\text{-метоксифеніл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2-(4\text{-ціанофеніл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2-(2\text{-пиридил})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2-(3\text{-пиридил})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2-(4\text{-пиридил})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2-(4\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2C(O)\text{-феніл}$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2C(O)CH_2CH_3$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=CH-(4\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2CH_2-(4\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=CH-(5\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH_2CH_2-(5\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=CH-(4\text{-бензоксазоліл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=CH-(4\text{-бензimidазоліл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2-(3\text{-йодфеніл})$,
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2-(2\text{-нафтил})$ і
 сполуку формули (VIII), де $X = O$, $R = -CH_2CH=CH-(4\text{-фторфеніл})$

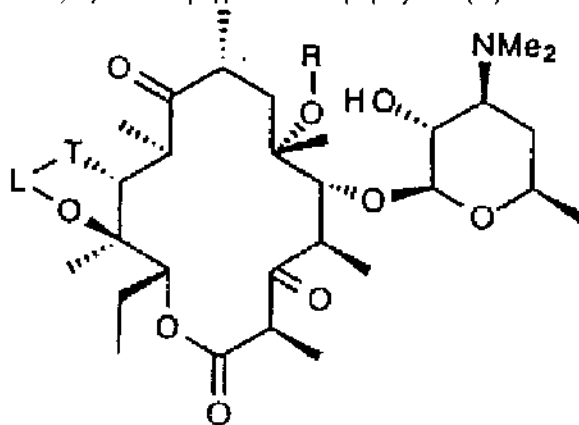
7 Похідна еритроміцину за п 1, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (III)



де R^c , L і T визначені у п 1

8 Похідна еритроміцину за п 7, яка відрізняється тим, що вона вибрана з групи, що включає сполуку формули (III) $R^c = \text{ацетил}$, $L = CO$, $T = NH$, $R = -CH_2CH=CH_2$,
 сполуку формули (III) $R^c = \text{ацетил}$, $L = CO$, $T = NH$, $R = -CH_2CH=CH-(3\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (III) $R^c = \text{бензоіл}$, $L = CO$, $T = NH$, $R = -CH_2CH=CH-(3\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (III) $R^c = \text{пропаноіл}$, $L = CO$, $T = NH$, $R = -CH_2CH=CH-(3\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (III) $R^c = \text{етилсукциноіл}$, $L = CO$, $T = NH$, $R = -CH_2CH=CH-(3\text{-хіноліл})$

9 Похідна еритроміцину за п 7, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (IX)



, (IX)

де L , T і R визначені у п 7

10 Похідна еритроміцину за п 9, яка відрізняється тим, що вона вибрана з таких сполук, як
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH=CH_2$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH=CH\text{-феніл}$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH_2CH_2\text{-феніл}$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH=CH-(4\text{-хлорфеніл})$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH=CH-(3\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH_2CH_3$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH_2NH_2$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH=NOH$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH_2CH_2OH$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2F$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH_2\text{-феніл}$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH_2-(4\text{-пиридил})$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH_2-(4\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH(OH)CN$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH(C(O)OCH_3)CH_2\text{-феніл}$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CN$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH=CH-(4\text{-метоксифеніл})$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH=CH-(4\text{-фторфеніл})$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH=CH-(8\text{-хіноліл})$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2\text{-феніл}$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2\text{-феніл}$,
 сполуку формули (IX), де $L = CO$, $T = O$, а $R = -CH_2-(4\text{-пиридил})$,

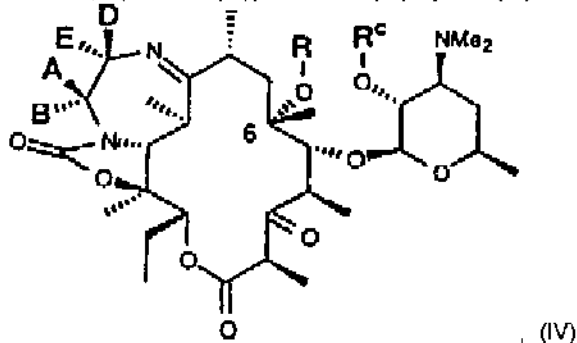
сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(3-гідрокси-2-(N-(2-(метоксифеніл)амідо)-7-нафтил)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(6-хіноксалініл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(6-гідрокси-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(6-метокси-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(5-нітро-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(8-нітро-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(2-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(4-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(4-карбоксил-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(6-фтор-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(6-метоксикарбоніл-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(6-амінокарбоніл-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(6-ціано-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(3-бром-6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2C(O)H$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2$ феніл,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2CH_2$ феніл,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2$ феніл,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2CH_2$ феніл,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2CH_2(3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2-(6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=NO$ (феніл),
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=NOCH_2(4-NO_2$ -феніл),
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=NOCH_2(4-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=NOCH_2(2-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=NOCH_2(3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=NOCH_2-(6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=NOCH_2-(1-нафтил)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=NOCH_2(2-нафтил)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2C(O)$ -феніл,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2C(O)-(4-F$ -феніл),

сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=NNHC(O)$ феніл,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH_2CH_2-(3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-H$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-(3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-(6-нітро-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C$ -феніл,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C$ -нафтил,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-(2-нафтил)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-(6-метокси-2-нафтил)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-(6-хлор-2-нафтил)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-(6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-(2-метил-6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-(5-(N-(2-пиридил)аміно)карбоніл)фураніл$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-C \equiv C-(1-фенілетеніл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2-(2,2$ -диметил-1,3-діоксолан-4-іл),
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH(OH)$ -феніл,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH(OH)CH_2OH$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NHH_2$, а $R = -CH_2CH=CH_2$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NHH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NHH_2$, а $R = -CH_2CH_2CH_2-(3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH$ -нафтил,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(3-(2-фураніл)-6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(8-хлор-3-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(9-фторенон-2-іл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(6-бензол-2-нафтил)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(7-метокси-2-нафтил)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(3-феніл-6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(3-(2-пиридил)-6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(4-метилнафтил)$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(6-\beta$ -D-галактопіранозил-2-нафтил),

сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(7\text{-хінопіл})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(4\text{-фторнафтил})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(3\text{-біфеніл})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(5\text{-нітронафтил})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(4\text{-піролілфеніл})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(6\text{-метокси-2-нафтил})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(3,5\text{-дихлорфеніл})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2-(3\text{-йодфеніл})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2-(3\text{-}(2\text{-фураніл)феніл})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(6\text{-гідрокси-2-нафтил})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(6\text{-}(2\text{-брометокси-2-нафтил})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH-(6\text{-}(2\text{-тетразоліл)етокси-2-нафтил})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH_2$, а $R = -CH_2CH=CH\text{-нафтил}$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(5\text{-}(3\text{-ізоксазоліл)-2-тіофеніл})$,
 сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(1,3\text{-диметил-2,4-діоксо-5-піримідиніл})$,
 і

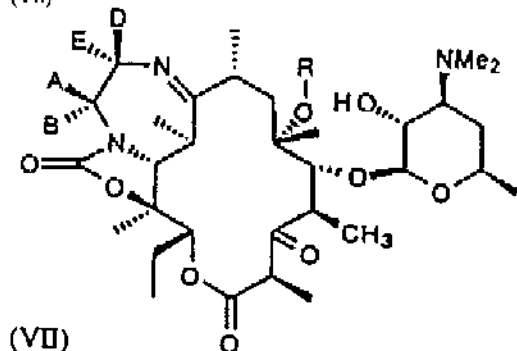
сполука формули (IX), де $L = CO$, $T = NH$, а $R = -CH_2CH=CH-(5\text{-}(2\text{-піридил)амінокарбоніл-2-фураніл})$

11 Похідна еритроміцину за п 1, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (IV)



де R, R', A, B, D, E визначені у п 1

12 Похідна еритроміцину за п 11, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (VII)

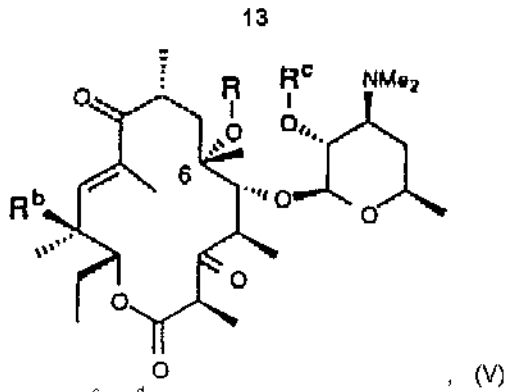


де A, B, D, E і R визначені у п 1

13 Похідна еритроміцину за п 12, яка відрізняється тим, що вона вибрана з наступної групи, а саме

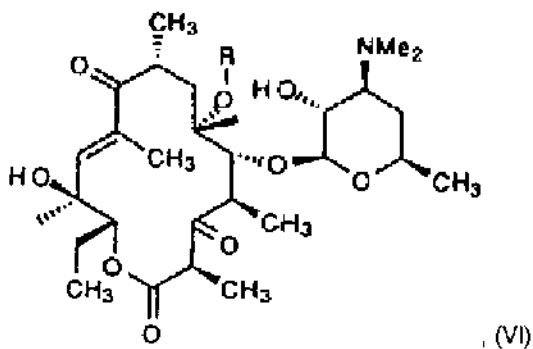
сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = \text{аліл}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH_2CH_3$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH_2NH_2$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=NOH$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH_2CH_2OH$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CN$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2\text{-феніл}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2\text{-(4-піридил)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2\text{-(4-хінопіл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(4-піридил)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(4-хлорфеніл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(4-фторфеніл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(4-метоксифеніл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH_2CH_2\text{-феніл}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(4-піридил)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH_2CH_2\text{-(4-піридил)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(4-хінопіл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH_2CH_2\text{-(4-хінопіл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(5-хінопіл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH_2CH_2\text{-(5-хінопіл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(4-бензоксазоліл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(4-бензімідазоліл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = CH_2CH=CH\text{-(8-хінопіл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2\text{-феніл}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2\text{-(4-піридил)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2\text{-(4-хінопіл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = -CH_2CH_2NHCH_2CH_2\text{-(2-хлорфеніл)}$,
 сполука формули (VII), де $A, E, B, D = H$, а $R = \text{аліл}$,
 сполука формули (VII), де $A = \text{метил}$, $B, D, E = H$, а $R = \text{аліл}$,
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = -CH_2CH=CH\text{-(3-хінопіл)}$ і
 сполука формули (VII), де $A, B, D, E = H$, а $R = 3\text{-(3-хінопіл)пропіл}$

14 Похідна еритроміцину за п 1, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (V)



де R , R^b і R^c визначені у п. 1

15 Похідна еритроміцину за п. 14, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (VI)



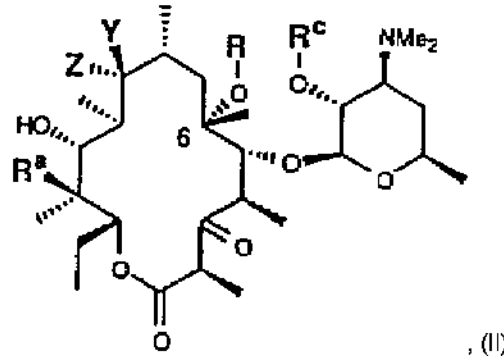
де R визначений у п. 1

16 Похідна еритроміцину за п. 15, яка відрізняється тим, що вона вибрана з групи, яка включає сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -феніл, сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -феніл, сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$, сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -феніл, сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-піридил), сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-хіноіл), сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -феніл, сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CN}$, сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-метоксифеніл), сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-хлорфеніл), сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-фторфеніл), сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-хіноіл), сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-хіноіл), і сполуку формули (VI), де $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -(2-хлорфеніл)

17 Фармацевтична композиція, що має антибактеріальну активність, яка відрізняється тим, що містить терапевтично ефективну кількість похідної еритроміцину за п. 1 у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм

18 Спосіб регулювання бактеріальної інфекції у ссавця шляхом введення в організм ссавця фармацевтичної композиції, який відрізняється тим, що як фармацевтичну композицію ссавцю вводять терапевтично ефективну фармацевтичну композицію, яка містить похідна еритроміцину за п. 1

19 Спосіб одержання 6-О-заміщених похідних еритроміцину формули (II)



де Y і Z разом визначають групу X , причому X являє собою $=\text{O}$,

R^b - гідроксил,

R^c - водень або захисна група для гідроксилу,

а R вибирають з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN , арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C_2 - C_{10} -алкіл,

(3) заміщений C_2 - C_{10} -алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

$-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} і R^{14} вибирають з групи, що складається з водню і C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO_2CH_3 ,

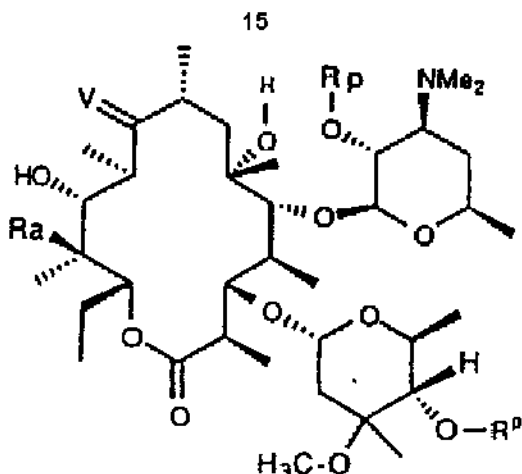
$-\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$, де R^{10} - водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

$-\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, де група R^{10} визначена раніше,

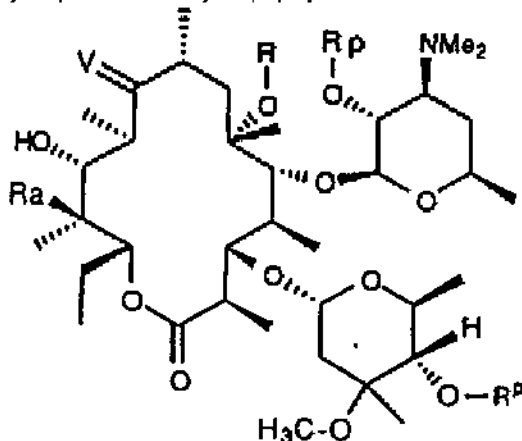
(4) C_3 -алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,

(5) C_3 -алкініл, і

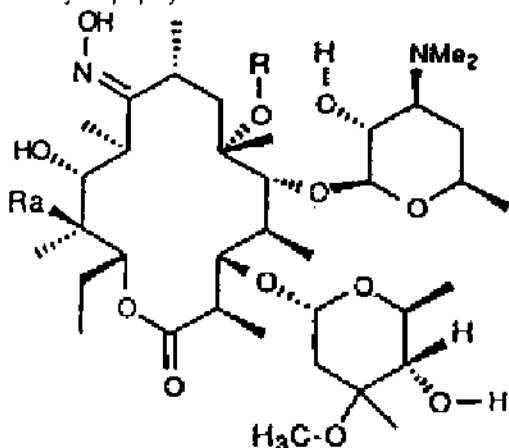
(6) C_3 -алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу і заміщеного гетероарилу, який відрізняється тим, що сполуку формули



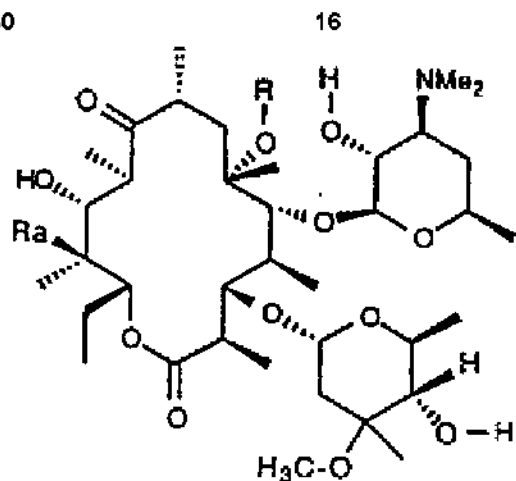
де R^p - захисна група гідроксилу, а $V = \text{N-O-R}^1$ або $\text{N-O-C(R}^5\text{)(R}^6\text{)-O-R}^1$, обробляють основою в апротонному розчиннику а потім алкілюючим агентом з утворенням сполуки формули



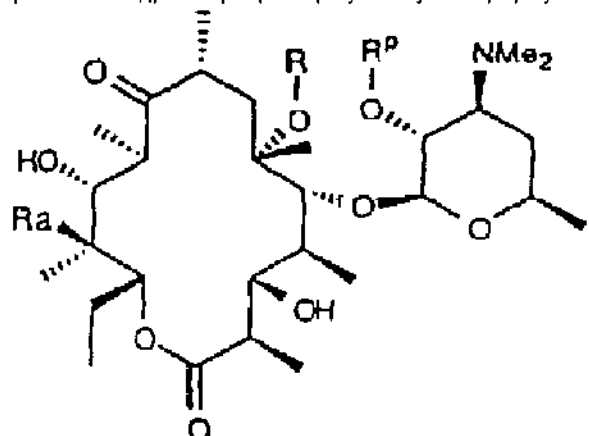
де R^a і R^p визначені раніше, $V = \text{N-O-R}^1$ або $\text{N-O-C(R}^5\text{)(R}^6\text{)-O-R}^1$, де R^1 , R^5 , R^6 визначені раніше, а R - "алкільна група", введена за допомогою зазначеного алкілюючого агента, видаляють захисні групування з 2'- і 4"-гідроксильних груп з утворенням сполуки формули



де R^a визначений раніше, а R - "алкільна група", введена за допомогою зазначеного алкілюючого агента, здійснюють деоксидування в присутності кислоти в придатному розчиннику з утворенням цільової проміжної сполуки формули



відщеплюють залишок кладинози кислотним гідролізом і здійснюють захист 2'-гідроксильної групи шляхом обробки відповідним реагентом з утворенням 3-гідроксеритроміцину наступної формули

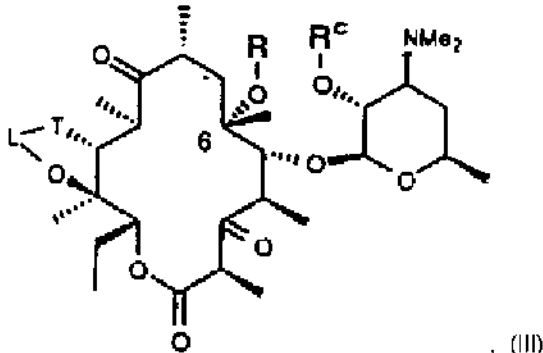


потім окиснюють 3-гідроксильну групу, необов'язково видаляють захист із 2'-гідроксильної групи й виділяють цільовий продукт

20 Спосіб за п. 19, який відрізняється тим, що як основу використовують сполуку з групи, що включає гідроокис калію, гідроокис цезію, гідроокис тетраалкіламонію, гідрид натрію, гідрид калію, ізопропоксид калію, трет-бутоксид калію, ізобутоксид калію, як алкілюючий агент використовують сполуку з групи, що включає бромистий аліл, бромистий пропарпл, бромистий бензил, 4-нітробензилбромід, 4-хлорбензилбромід, 4-метоксибензилбромід, α -бром- p -толуїлтрил, цинамілбромід, 1-бром-2-пентан, 2-піколіл хлорид, 3-піколіл хлорид, 4-піколіл хлорид, 4-бромметилпінолін, бромацетонітрил, бромацетамід, 2-бромацетофенон, 1-бром-2-бутанон, аліл O -тозилат, 3-фенілпропіл- O -трифторметансульфонат, n -бутил- O -метансульфонат, а обробку алкілюючим агентом здійснюють при температурі від -15°C до 50°C за період часу від 0,5 години до 10 діб, видалення захисних груп здійснюють оцтовою кислотою у воді й ацетонітрилі, як деоксидуючий агент використовують неорганічні нітри в присутності кислоти, такі як нітри натрію й калію, а як розчинник використовують воду, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, триметилсилан або їхню суміш, як реагент для захисту гідроксильної групи викорис-

тують триалкілсилілгалоген, анпдриди або ацилгалогеніди карбонових кислот, як окиснювач використовують N-хлорсукцинімід-диметилсульфід і карбодіімід-диметилсульфоксид, а видалення захисту здійснюють шляхом перемішування в метанолі

21 Спосіб одержання 6-О-заміщених похідних еритроміцину формули III



де R^c є воднем або гідроксил-захисною групою, L - карбоніл, T є -O-,

R вибирають з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C₂-C₁₀-алкіл,

(3) заміщений C₂-C₁₀-алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

-NR¹³R¹⁴, де R¹³ і R¹⁴ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO₂CH₃,

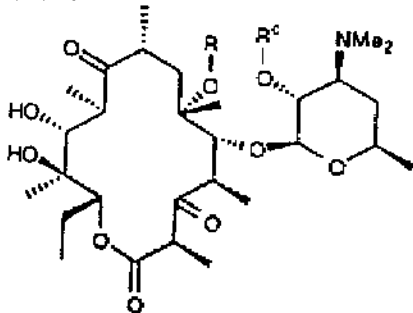
-N-O-R¹⁰, де R¹⁰ - водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

-NNHC(O)R¹⁰, де група R¹⁰ визначена раніше,

(4) C₃-алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,

(5) C₃-алкініл, і

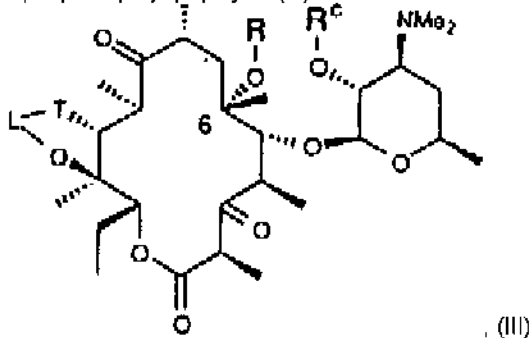
(6) C₃-алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу, який відрізняється тим, що сполуку формули



де R визначений раніше, R^c - гідроксил-захисна група, обробляють карбонілдімідазолом і гексаметилсилазидом натрію з одержанням цільової

сполуки, в якій R^c є гідроксил-захисною групою, необов'язково відщеплюють захисну групу й виділяють цільову сполуку

22 Спосіб одержання 6-О-заміщених похідних еритроміцину формули (III)



де R^c є воднем або гідроксил-захисною групою, L - карбоніл,

T вибирають з таких груп -NH- і -N(W-R^d)-, де W відсутній або являє собою -NH-,

R^d вибирають з групи, що включає

(1) водень,

(2) C₁-C₆-алкільну групу, яка може бути заміщена NR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ незалежно являють собою водень або C₁-C₆ алкіл,

R вибирають з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C₂-C₁₀-алкіл,

(3) заміщений C₂-C₁₀-алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

-NR¹³R¹⁴, де R¹³ і R¹⁴ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO₂CH₃,

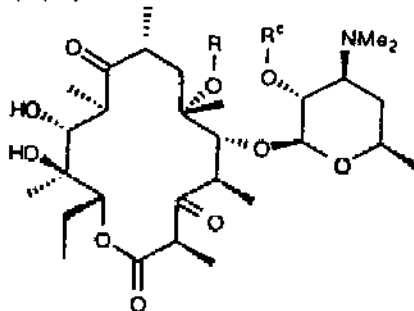
-N-O-R¹⁰, де R¹⁰ - водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

-NNHC(O)R¹⁰, де група R¹⁰ визначена раніше,

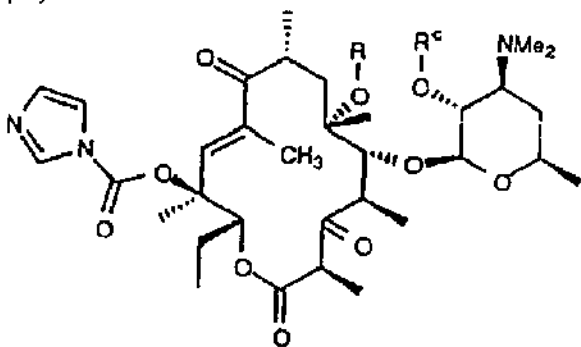
(4) C₃-алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,

(5) C₃-алкініл, і

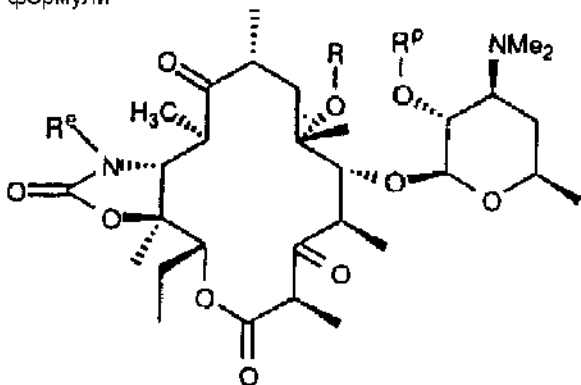
(6) C₃-алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу, який відрізняється тим, що сполуку формули



де R визначений раніше, R^c - гідроксил-захисна група, обробляють гексаметилдисилазидом натрію і карбонілдімідазолом з утворенням сполуки формули

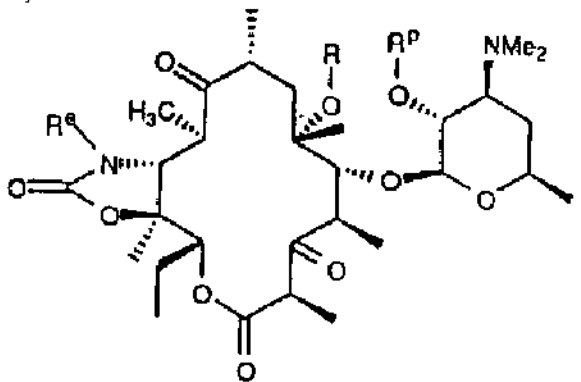


отриману сполуку обробляють реагентом, який вибирають з групи, що включає аміак, R^e-NH_2 , гідразин, заміщений гідразин, з утворенням сполуки формули



де R^e - H або $W-R^d$, причому W відсутній або представлений $-NH-$, а R^d визначений раніше, останню отриману сполуку необов'язково піддають одній з наступних взаємодій, а саме, якщо W відсутній або являє собою $-NH-$, то сполуку обробляють алкілюючим агентом, вибраним з групи R^d -галоген, з утворенням сполуки, де W відсутній або являє собою $-NH-$, а R^d визначений вище, потім необов'язково видаляють захисні групи й виділяють цільову сполуку

23 Спосіб одержання похідної еритромицину формули



де R вибирають з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C_2-C_{10} -алкіл,

(3) заміщений C_2-C_{10} -алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

$-NR^{13}R^{14}$, де R^{13} і R^{14} вибирають з групи, що складається з водню і C_1-C_{12} -алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO_2CH_3 ,

$-N-O-R^{10}$, де R^{10} - водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

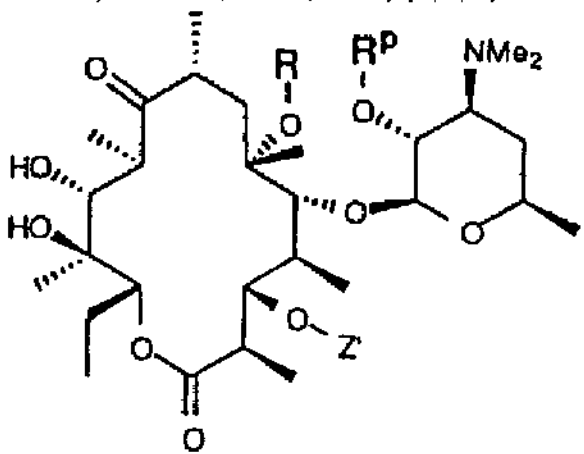
$-NNHC(O)R^{10}$, де група R^{10} визначена раніше,

(4) C_3 -алкенил, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероариллом або заміщеним гетероариллом,

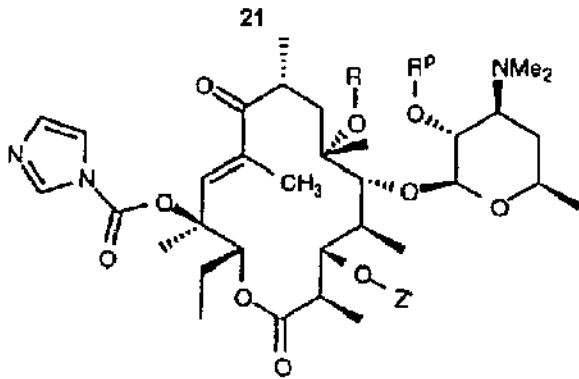
(5) C_3 -алкініл, і

(6) C_3 -алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу,

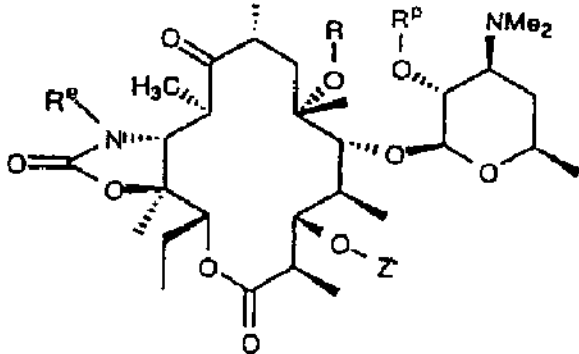
R^e є H або $W-R^d$, причому W відсутній або являє собою $-NH-$, а R^d вибирають з групи, що включає водень, C_1-C_6 -алкільну групу, яка може бути заміщена NR^7R^8 , де R^7 і R^8 являють собою C_1-C_6 -алкіл, який відрізняється, тим що сполуку формули



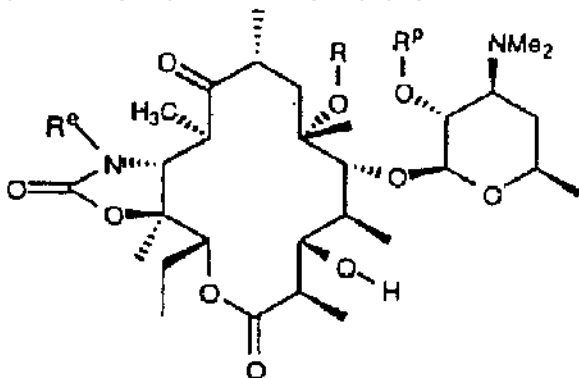
де R визначений раніше, R^p - гідроксил-захисна група, а Z' - залишок кладинози з захищеною 4''-гідроксигрупою, обробляють гексаметилдисилазидом натрію і карбонілдімідазолом з утворенням сполуки формули



яку обробляють реагентом, вибраним з групи аміак, R^e-NH_2 , гідразин, заміщений гідразин, з утворенням сполуки формули



де $R^e = H$ або $W-R^d$, причому W відсутній або представлений $-NH-$, а R^d визначений раніше, останню отриману сполуку необов'язково піддають одній з таких взаємодій якщо $R^e = H$, то сполуку обробляють алкілюючим агентом формули R^d -галоген, де R^d визначений раніше, з утворенням сполуки формули останньої отриманої сполуки, де $R^e = W-R^d$, причому W відсутній, а R^d визначений раніше, якщо $R^e = W-R^d$, а $W = -NH-$, $R^d = H$, то сполуку обробляють алкілюючим агентом формули R^d -галоген, де R^d визначений раніше, з утворенням сполуки формули останньої отриманої сполуки, де $R^e = W-R^d$, $W = -NH-$, а R^d зазначений вище, залишок кладинози відщеплюють кислотним гідролізом з утворенням сполуки формули



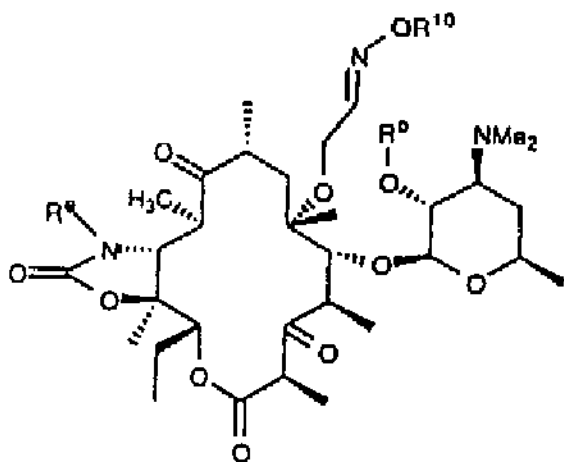
здійснюють окиснювання 3-гідроксильної групи, необов'язково видаляють захисну групу й виділяють цільову сполуку

24 Спосіб за п. 23, який відрізняється тим, що R є заміщеною алільною або пропарпільною групами, замісники в яких вибирають з таких як 2-

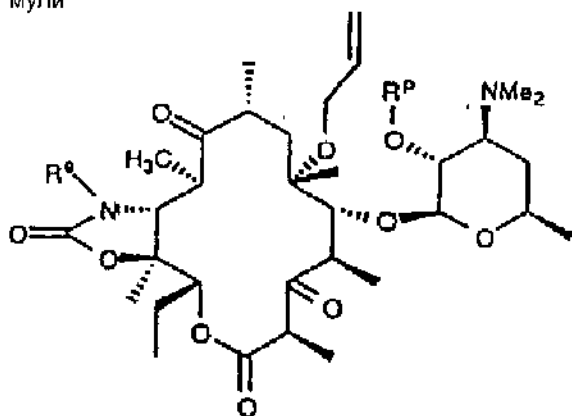
хлорфеніл, 2-флуореніл-(2-фтореніл), 2-метил-6-хіноліл, 2-нафтил, 2-фенілетеніл, 2-хіноліл, 3-(2-фураніл)-6-хіноліл, 3-(2-піридил)-6-хіноліл, 3-хіноліл, 3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл, 3-біфеніл, 3-бром-6-хіноліл, 3-карбазоліл, 3-хлор-6-хіноліл, 3-ціано-6-хіноліл, 3-фтор-6-хіноліл, 3-гідрокси-2-(N-(2-метоксифеніл)амідо)-7-нафтил, 3-йодфеніл, 3-метокси-6-хіноліл, 3-нітрофеніл, 3-феніл-6-хіноліл, 3-хіноліл, 4-бензоксазоліл, 4-карбокси-3-хіноліл, 4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл, 4-хлорфеніл, 4-фторнафтил, 4-фторфеніл, 4-ізохінолініл, 4-метоксифеніл, 4-метилнафтил, 4-піридил, 4-пропілфеніл, 4-хіноліл, 5-(2-піридил)амінокарбоніл-2-фураніл, 5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл, 5-бензimidазоліл, 5-індоліл, 5-ізохіноліл, 5-нітро-3-хіноліл, 5-нітронафтил, 5-(N-(2-піридил)аміно)карбонілфураніл, 5-хіноліл, 6-(ацетиламіно)-3-хіноліл, 6-(2-(тетразоліл)етокси)-2-нафтил, 6-(2-бромометокси)-2-нафтил, 6-аміно-3-хіноліл, 6-амінокарбоніл-3-хіноліл, 6- β -D-галактопіранозил-2-нафтил, 6-бензол-2-нафтил, 6-ціано-3-хіноліл, 6-фтор-3-хіноліл, 6-гідрокси-2-нафтил, 6-гідрокси-3-хіноліл, 6-метокси-2-нафтил, 6-метокси-3-хіноліл, 6-метоксикарбоніл-3-хіноліл, 6-нітрохіноліл, 6-хіноліл, 6-хіноксалініл, 7-метокси-2-нафтил, 7-нітро-6-хіноксалініл, 7-хіноліл, 8-хлор-3-хіноліл, 8-нітро-3-хіноліл, 8-хіноліл, 9-оксофлуорен-2-іл, 1,3-диметил-2,4-діоксо-5-примідиніл, 1,8-нафтиридин-3-іл, 3,4-метилендіоксифеніл, 3,5-дихлорфеніл, нафтил і феніл, як реагент для обробки використовують аміак і R^e-NH_2 , необов'язкові взаємодії не здійснюють, як окиснювач використовують N-хлорсукцинімід-диметилсульфід і карбодимід-диметилсульфоксид, а необов'язкове видалення захисних груп здійснюють при перемішуванні в метанолі

25 Спосіб за п. 24, який відрізняється тим, що R є заміщеними алільними або пропарпільними групами, замісники в яких вибирають з наступної групи, а саме 2-метил-6-хіноліл, 2-хіноліл, 3-(2-фураніл)-6-хіноліл, 3-(2-піридил)-6-хіноліл, 3-хіноліл, 3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл, 3-бром-6-хіноліл, 3-хлор-6-хіноліл, 3-ціано-6-хіноліл, 3-фтор-6-хіноліл, 3-метокси-6-хіноліл, 3-феніл-6-хіноліл, 4-карбокси-3-хіноліл, 4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл, 4-ізохінолініл, 4-хіноліл, 5-ізохіноліл, 5-нітро-3-хіноліл, 5-хіноліл, 6-(ацетиламіно)-3-хіноліл, 6-аміно-3-хіноліл, 6-амінокарбоніл-3-хіноліл, 6-ціано-3-хіноліл, 6-фтор-3-хіноліл, 6-гідрокси-3-хіноліл, 6-метокси-3-хіноліл, 6-метоксикарбоніл-3-хіноліл, 6-нітрохіноліл, 6-хіноліл, 7-хіноліл, 8-хлор-3-хіноліл, 8-нітро-3-хіноліл і 8-хіноліл

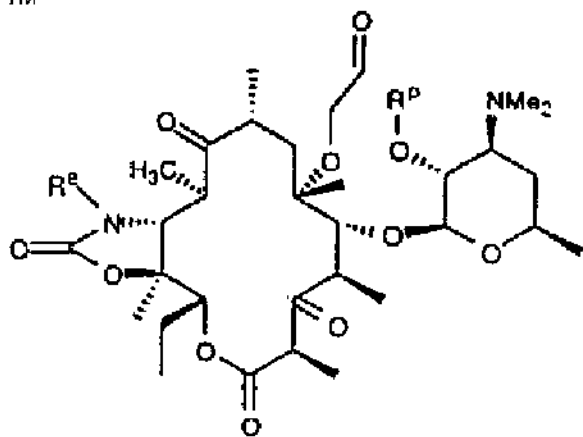
26 Спосіб одержання похідної еритроміцину формули



де $R^e = H$ або $W-R^d$, причому W відсутній або являє собою $-NH-$, а R^d вибирають з групи, що включає водень, C_1-C_6 -алкільну групу, яка може бути заміщена NR^7R^8 , де R^7 і R^8 являють собою C_1-C_6 -алкільну групу, а $R^{10} = H$, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкіл з замісниками у вигляді арилу або гетероарилу, який відрізняється тим, що сполуку формули

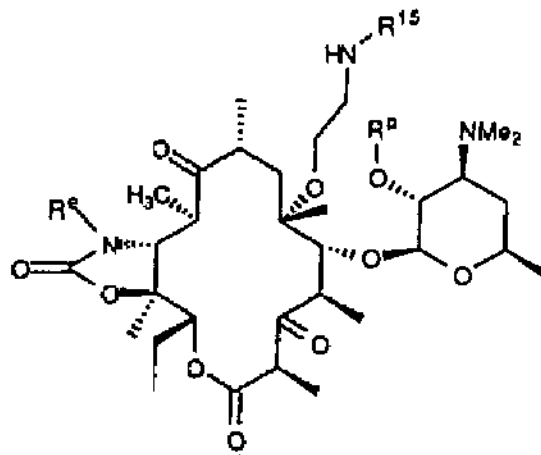


обробляють озonom з утворенням сполуки формули



яку обробляють гідроксиламіном формули NH_2-O-R^{10} , де R^{10} визначений раніше, на вибір видаляють захисну групу й виділяють цільову сполуку 27. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що $R^e = H$.

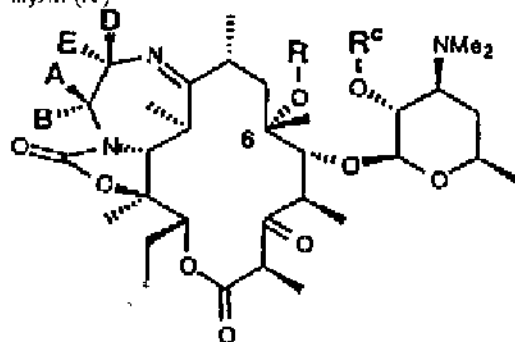
28 Спосіб одержання похідної еритроміцину формули



де $R^e = H$ або $W-R^d$, причому W відсутній або являє собою $-NH-$, R^d вибраний з групи, що включає водень, C_1-C_6 -алкільну групу, яка може бути заміщена NR^7R^8 , де R^7 і R^8 являють собою C_1-C_6 -алкільну групу, а R^{15} вибраний з групи, що включає C_1-C_{12} -алкіл з замісником у вигляді арильної групи й C_1-C_{12} -алкіл з замісником у вигляді гетероарильної групи, який відрізняється тим, що здійснюють відновлююче амінування сполуки формули



шляхом обробки її аміном формули NH_2-R^{15} , де R^{15} визначений раніше, необов'язково видаляють захисну групу й виділяють цільову сполуку 29. Спосіб одержання похідної еритроміцину формули (IV).



(IV)

де R^e - водень або гідроксил-захисна група, R вибирають з групи, що включає (1) заміщений метил, де замісник являє собою CN , арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу, (2) C_2-C_{10} -алкіл,

(3) заміщений C_2 - C_{10} -алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

$-NR^{13}R^{14}$, де R^{13} і R^{14} вибирають з групи, що складається з водню й C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO_2CH_3 ,

$=N-O-R^{10}$, де R^{10} - водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

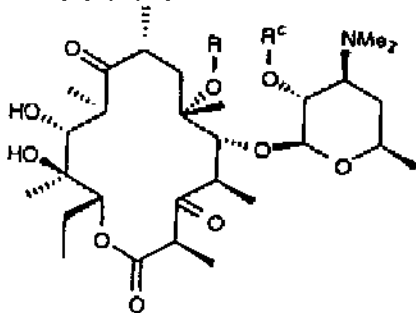
$=NNHC(O)R^{10}$, де група R^{10} визначена раніше,

(4) C_3 -алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилу або заміщеним гетероарилу,

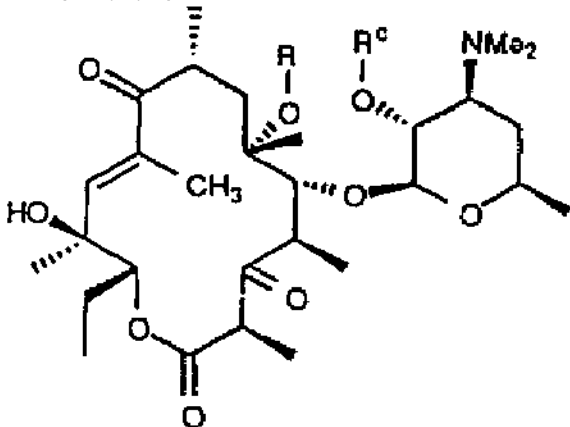
(5) C_3 -алкініл і

(6) C_3 -алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу,

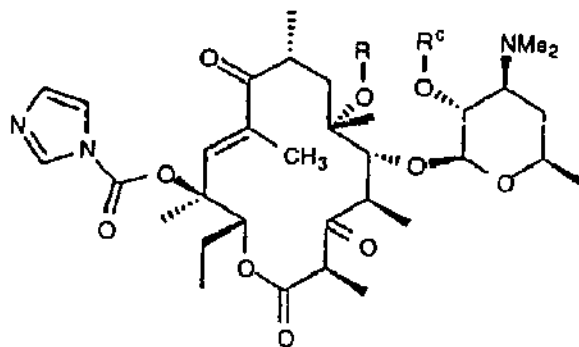
а А, В, D і Е є воднем, який відрізняється тим, що сполуку формули



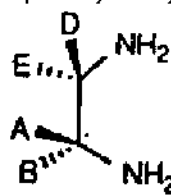
де R визначений раніше, а R^c - гідроксип-захисна група, обробляють ангідром метансульфокислоти в піридині й отриману метансульфонільну похідну обробляють вільним аміном з утворенням сполуку формули



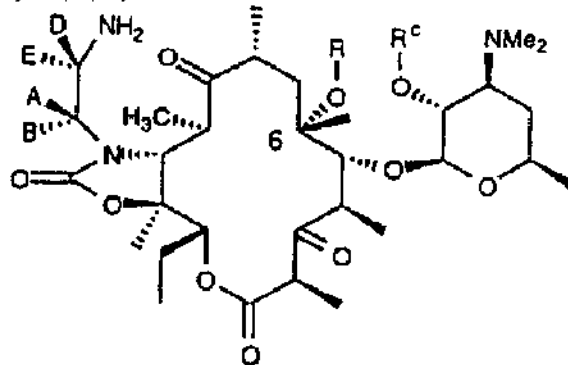
яку обробляють гібридом лужного металу й карбонілдідмідазолу з утворенням сполуку формули



отриману сполуку обробляють діаміном формули

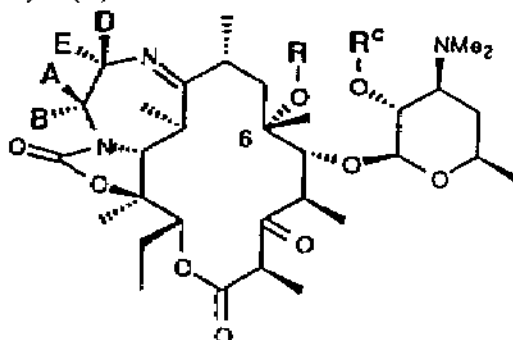


де А, В, D і Е визначені раніше, з утворенням сполуку формули



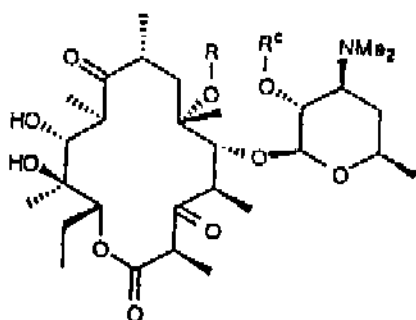
яку піддають циклізації шляхом обробки розведеною мінеральною або органічною кислотою, потім необов'язково видаляють захисну групу і виділяють цільову сполуку

30 Спосіб одержання похідної еритроміцину формули (IV)

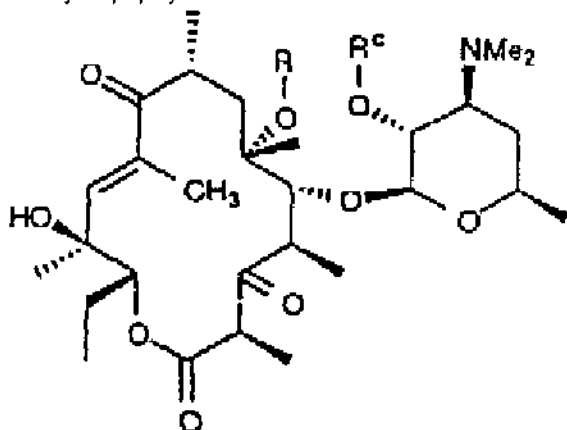


(IV)
визначеного у п. 29, який відрізняється тим, що сполуку формули

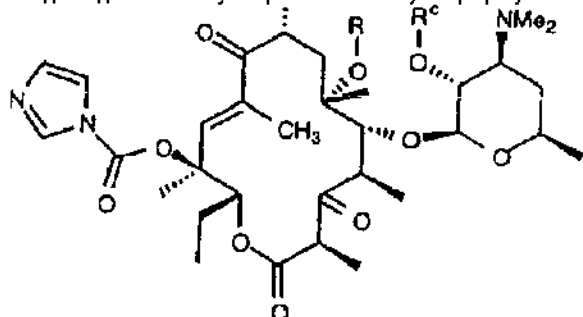
27



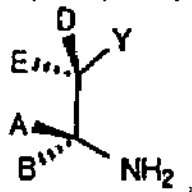
де R визначений у п. 1, а R^c - гідроксил-захисна група, обробляють ангідридом метансульфоїкислоти в піридині й отриману метансульфонільну похідну обробляють вільним аміном з утворенням сполуки формули



яку обробляють гібридом лужного металу й карбонілдїмідазолом з утворенням сполуки формули



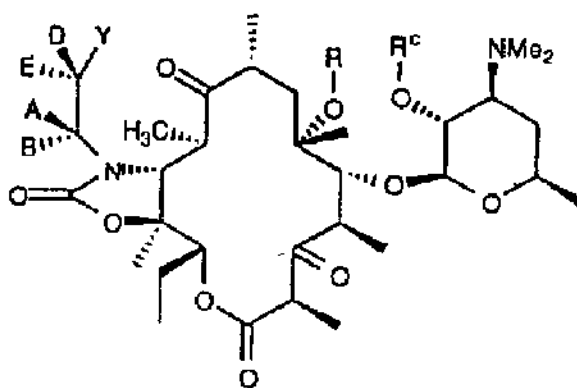
отриману сполуку обробляють аміном формули



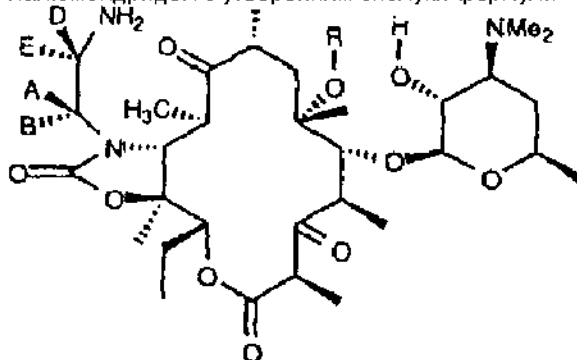
де A, B, D і E зазначені у п. 1, а Y - гідроксильна група, з утворенням сполуки формули

51730

28

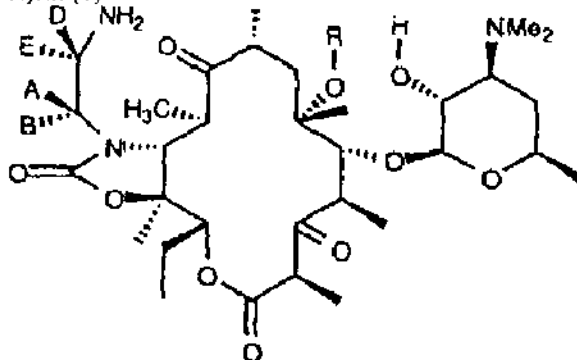


яку піддають взаємодії з трифенілфосфіном, дифенілфосфорилазидом і діетилазодикарбоксилатом у тетрагідрофурані з утворенням сполуки, в якій Y - N_3 , і відщеплюють захисну групу з утворенням сполуки, де Y - N_3 , а R^c - H, отриману сполуку обробляють відновлюючим агентом, діалкілпалюмогідром з утворенням сполуки формули



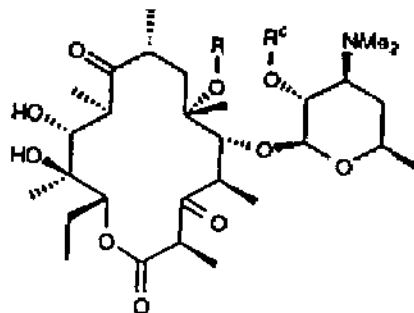
яку піддають циклізації шляхом обробки розведеною мінеральною або органічною кислотою й виділяють цільову сполуку

31 Спосіб одержання похідної еритроміцину формули (V)



(V)
де R^0 - гідроксил або -O-C(O)-імідазоліл,
 R^c - водень або гідроксил-захисна група,
а R вибирають з групи, що включає
(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,
(2) C_2 - C_{10} -алкіл,
(3) заміщений C_2 - C_{10} -алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з
-гідроксиду,

-оксо,
 -арилу,
 -гетероарилу,
 $-NR^{13}R^{14}$, де R^{13} і R^{14} вибирають з групи, що складається з водню і C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO_2CH_3 ,
 $-N-O-R^{10}$, де R^{10} - водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкіл з замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,
 $-NNHC(O)R^{10}$, де група R^{10} визначена раніше,
 (4) C_3 -алкенил, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,
 (5) C_3 -алкініл, і
 (6) C_3 -алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу, який відрізняється тим, що сполуку формули



де R^c гідроксил-захисна група, а R визначений раніше, піддають одній з таких комбінацій реакцій здійснюють обробку пудридом лужного металу й реагентом, що містить фосген, який вибирають з фосгену, дифосгену і трифосгену, у безводному середовищі, а потім водною основою, що каталізує реакцію декарбоксилювання, або здійснюють реакцію з ангидридом метансульфоїксоїди в піридині з наступною обробкою аміном, і одержують сполуку формули V, де R^b = гідроксил, необов'язково обробляють сполуку формули V пудридом лужного металу й карбонілдімідазолом з утворенням сполуки формули V, де R^b = $-O-C(O)-$ імідазоліл, потім необов'язково видаляють захисну групу й виділяють цільову сполуку

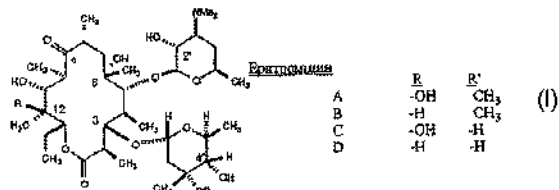
Ця заявка є частковим продовженням заявки США, реєстраційний номер 08/707,776, зареєстрованої 4 вересня 1996 року, яка розкладається односторонньо

Галузь винаходу

Цей винахід стосується нових напівсинтетичних макролідів з антибактеріальною активністю, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, а також способу медичного лікування. Якщо більш конкретно, цей винахід стосується 6-О-заміщених похідних кетоліду еритроміцину, композицій, що містять ці сполуки, а також способу лікування бактеріальних заражень

Рівень техніки

Еритроміцини від А до D, які представлені формулою (I),



Добре відомі як сильнодіючі антибактеріальні агенти, що їх широко застосовують для лікування та запобігання бактеріальному зараженню. Проте, як і з іншими антибактеріальними агентами, було виявлено штами бактерій, які відзначаються опірністю або незначною сприйнятливістю до еритроміцину. Крім того, слабка активність проти грамнегативних бактерій було виявлено лише в еритроміцину А. Таким чином, існує нагальна потреба визначити нові похідні еритроміцину - сполуки з підвищеною антибактеріальною активністю,

опірність бактерій до яких може розвиватися у меншій мірі, які мають потрібну активність до грамнегативних бактерій або мають непередбачену селективність щодо цільових мікроорганізмів. Через це численні дослідники створили різні хімічні похідні еритроміцину, намагаючись одержати аналоги зі зміненими або поліпшеними характеристиками з погляду на застосування їх як антибіотиків

У патенті США 5,444,051 описано похідні 6-О-заміщеного-3-оксоеритроміцину А, в яких замісники вибираються з таких радикалів, як алкіл, $-CONH_2$, $-COMHC(O)алкіл$ та $-CONHSO_2алкіл$. У заявці РСТ WO 97/10251, опублікованій 20 березня 1997 року, описано похідні 6-О-метил 3-декладиноза еритроміцину

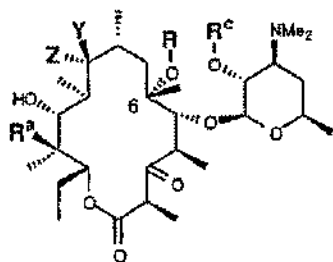
В Європейській патентній заявці 596802, опублікованій 11 травня 1994 року, описано біциклічні похідні 6-О-метил-3-оксоеритроміцину А

У заявці РСТ WO 92/09614, опублікованій 11 червня 1992 року, описано трициклічні похідні 6-О-метилеритроміцину А

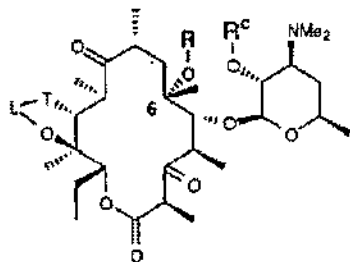
Опис винаходу

Цей винахід стосується нового класу похідних 6-О-заміщеного еритроміцину з підвищеною кислотостійкістю щодо еритроміцину А та 6-О-метил еритроміцину А, а також з підвищеною активністю по відношенню до грамнегативних бактерій і стійких до макролідів грампозитивних бактерій

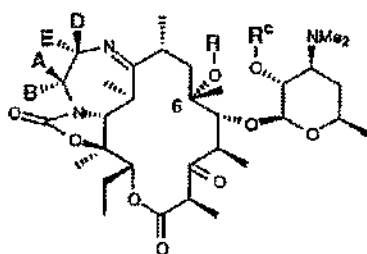
В одному з варіантів реалізації цей винахід стосується сполук, що їх вибирають з групи, до якої належать



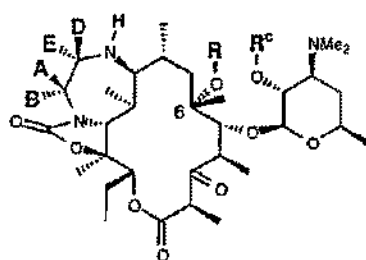
(II)



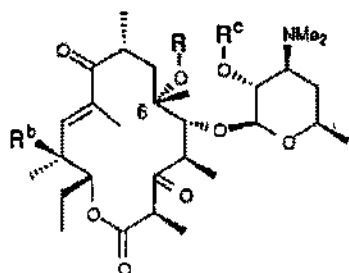
(III)



(IV)



(IV-A)



(V)

або їх фармацевтично прийнятної солі, ефіру чи проліків (лікарських попередників), де

будь-який з радикалів Y та Z, взяті разом, визначають групу X, де X вибирають з групи, до якої належать

(1) =O,

(2) =N-OH,

(3) =N-O-R¹ де R¹ вибирають з групи, до якої належать

(а) незаміщений C₁-C₁₂-алкіл

(б) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений арилом,

(в) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним арилом

(г) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,

(д) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,

(е) C₃-C₁₂-циклоалкіл,

(ж) -Si-(R²)(R³)(R⁴), де кожний з радикалів R², R³ та R⁴ незалежно вибирають з таких радикалів, як C₁-C₁₂-алкіл та арил,

(4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, де R¹ описано вище, і кожний з радикалів R⁵ та R⁶ незалежно вибирають з групи, до якої належать

(а) водень,

(б) не заміщений C₁-C₁₂-алкіл,

(в) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений арилом,

(г) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним арилом,

(д) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,

і

(е) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,

або

R⁵ та R⁶, взяті разом, з атомом, до якого вони приєднуються, утворюють кільце C₃-C₁₂-циклоалкілу,

або,

один з радикалів Y та Z являє собою водень, а інший вибирають з групи, до якої належать

(1) водень,

(2) гідрокси,

(3) захищена група гідрокси,

і

(4) NR⁷R⁸, де R⁷ та R⁸ незалежно вибирають з таких радикалів як водень та C₁-C₆-алкіл, або R⁷ та R⁸ беруть разом із атомом азоту, до якого вони приєднуються, з утворенням 3-7-членного кільця, яке, якщо кільце є 5-7-членним, як варіант містить гетерофункцію, що її вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-, -N(C₁-C₆-алкіл)-, -N(арил)-, -N(арил-C₁-C₆-алкіл)-,

-N(заміщений-арил-C₁-C₆-алкіл)-, -N(гетероарил)-,

-N(гетероарил-C₁-C₆-алкіл)-, -N(заміщений-гетероарил-C₁-C₆-алкіл)-, а також -S- або -S(O)_n, де n дорівнює 1 або 2,

R^a являє собою водень або гідрокси,

R^b вибирають з групи, до якої належать гідрокси, -O-C(O)-NH₂ та O-C(O)-імідазоліл,

R^c являє собою водень гідрокси-захисну групу,

L являє собою метилен або карбоніл, за умови, що коли L являє собою метилен, T являє собою -O-,

T вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-, а також -N(W-R⁹), де

W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-CO-,

-N=CH- та -NH-,

і

R^d вибирають з групи, до якої належать

(1) водень,

(2) C₁-C₆-алкіл, як варіант заміщений, як варіант заміщений одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать

(а) арил,

(б) заміщений-арил,

(в) гетероарил

(г) заміщений-гетероарил,

(д) гідрокси

(е) C₁-C₆-алкокси,

(ж) NR^7R^8 , де R^7 та R^8 є такими, як описано вище,

I

(з) $-\text{CH}_2-\text{M}-\text{R}^9$

де M вибирають з групи, до якої належать

(i) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,

(ii) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$,

(iii) $-\text{NH}-$,

(iv) $-\text{N}=\text{}$,

(x) $-\text{N}(\text{CH}_3)-$,

(vi) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$

(vii) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$

(viii) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$

(ix) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$

(x) $-\text{O}-$,

(xi) $-\text{S}(\text{O})_n-$, де n дорівнює 0, 1 або 2,

(xii) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,

(xiii) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,

I

(xiv) $-\text{C}(\text{O})-$,

I

R^9 вибирають з групи, до якої належать

(i) C_1-C_8 -алкіл, як варіант заміщений замісником, що його вибирають з групи, до якої належать

(aa) арил,

(bb) заміщений-арил,

(vv) гетероарил, а також

(гг) заміщений-гетероарил,

(ii) арил,

(iii) заміщений-арил,

(iv) гетероарил,

(x) заміщений-гетероарил,

та

(vi) гетероциклоалкіл,

(3) C_3-C_7 -циклоалкіл,

(4) арил,

(5) заміщений-арил,

(6) гетероарил, та

(7) заміщений-гетероарил,

R вибирають з групи, до якої належать

(1) метил, заміщений складовою, що її вибирають з групи, до якої належать

(a) CN,

(б) F,

(в) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ де R^{10} являє собою C_1-C_3 -алкіл, або арил, заміщений C_1-C_3 -алкілом, або гетероарил, заміщений C_1-C_3 -алкілом

(г) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} описано вище,

(д) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, де R^{10} описано вище,

(е) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} незалежно вибирають з таких радикалів, як водень, C_1-C_3 -алкіл, C_1-C_3 -алкіл, заміщений арилом, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил,

(ж) арил,

(з) заміщений арил,

(i) гетероарил,

I

(и) заміщений гетероарил,

(2) C_2-C_{10} алкіл,

(3) C_2-C_{10} алкіл, заміщений одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать

(a) галоген,

(б) гідрокси,

(в) C_1-C_3 -алкокси,

(г) C_1-C_3 -алкокси- C_1-C_3 -алкокси,

(д) оксо,

(е) $-\text{N}_3$,

(ж) $-\text{CHO}$,

(з) $\text{O}-\text{SO}_2-$ (заміщений C_1-C_8 -алкіл),

(i) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ де R^{13} та R^{14} вибираються з таких радикалів, як група, до якої належать

(i) водень,

(ii) C_1-C_{12} -алкіл,

(iii) заміщений C_1-C_{12} алкіл,

(iv) C_1-C_{12} -алкеніл,

(v) заміщений C_1-C_{12} -алкент,

(vi) C_1-C_{12} -алкініл

(vii) заміщений C_1-C_{12} -алкініл,

(viii) арил,

(ix) C_3-C_8 -циклоалкіл)

(x) заміщений C_3-C_8 -циклоалкіл,

(xi) заміщений арил,

(xii) гетероциклоалкіл,

(xiii) заміщений гетероциклоалкіл,

(xiv) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений арилом,

(xv) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним арилом,

(xvi) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений гетероциклоалкілом,

(xvii) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним гетероциклоалкілом,

(xviii) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений C_3-C_8 -циклоалкілом,

(xix) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним C_3-C_8 -циклоалкілом

(xx) гетероарил,

(xxi) заміщений гетероарил,

(xxii) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,

I

(xxiii) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,

або

R^{13} та R^{14} are, взяті разом, із атомом, до якого вони приєднуються, утворюють 3-10-членне гетероциклоалкільне кільце, яке може заміщуватися, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх незалежно вибирають з групи, до якої належать

(i) галоген,

(ii) гідрокси,

(iii) C_1-C_3 -алкокси,

(iv) C_1-C_3 -алкокси- C_1-C_3 -алкокси,

(x) оксо,

(vi) C_1-C_3 -алкіл,

(vii) гало- C_1-C_3 -алкіл,

та

(vii) C_1-C_3 -алкокси- C_1-C_3 -алкіл,

(и) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, де R^{10} описано вище,

(к) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,

(п) $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$, де R^{10} описано вище,

(м) $-\text{C}=\text{N}$,

(н) $\text{O}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} є таким, як описано вище,

(о) арил,

(п) заміщений арил,

(р) гетероарил,

(с) заміщений гетероарил,

(т) C_3-C_8 -циклоалкіл,

(у) заміщений C_3-C_8 -циклоалкіл,

(ф) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений гетероарилом,

- (х) гетероциклоалкіл,
 (х) заміщений гетероциклоалкіл,
 (ц) NHC(O)R^{10} , де R^{10} описано вище,
 (ч) $\text{NHC(O)NR}^{10}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (ш) $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} та R^{14} описано вище,
 (аа) $=\text{N-R}^9$, де R^9 описано вище,
 (бб) N-NHC(O)R^{10} , де R^{10} описано вище,
 та,
 (вв) $=\text{N-NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (4) C_3 -алкеніл, заміщений складовою, що її вибирають з групи, до якої належать
 (а) галоген,
 (б) $-\text{CHO}$,
 (в) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (г) $-\text{C(O)-R}^9$, де R^9 описано вище,
 (д) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (е) $-\text{C}\equiv\text{M}$,
 (ж) арил,
 (з) заміщений арил,
 (і) гетероарил,
 (й) заміщений гетероарил,
 (к) C_3 - C_7 -циклоалкіл,
 і
 (л) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений гетероарилом,
 (5) C_4 - C_{10} алкеніл,
 (6) C_4 - C_{10} алкеніл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать
 (а) галоген,
 (б) C_1 - C_3 -алкокси,
 (в) оксо,
 (г) $-\text{CHO}$,
 (д) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (е) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (ж) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} та R^{14} описано вище,
 (з) $=\text{N-O-R}^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (і) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
 (и) $\text{O-S(O)}_n\text{R}^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} описано вище,
 (к) арил,
 (л) заміщений арил,
 (м) гетероарил,
 (н) заміщений гетероарил,
 (о) C_3 - C_7 -циклоалкіл,
 (п) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений гетероарилом,
 (р) NHC(O)R_{10} , де R_{10} описано раніше,
 (с) $\text{NHC(O)NR}_{11}\text{R}_{12}$, де R_{11} та R_{12} описано вище,
 (т) $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} та R^{14} описано вище,
 (у) N-R^9 , де R^9 описано вище,
 (ф) N-NHC(O)R^{10} , де R^{10} описано вище,
 і
 (х) $=\text{N-NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (7) C_3 - C_{10} алкіл,
 і
 (8) C_3 - C_{10} -алкіл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать
 (а) триалкілсиліл,
 (б) арил,
 (в) заміщений арил,
 (г) гетероарил,
 і
 (д) заміщений гетероарил,

і

А, В, D та Е - за умови, що принаймні два з радикалів А, В, D та Е являють собою водень - незалежно вибирають з групи, до якої належать

- (а) водень,
 (б) C_1 - C_6 -алкіл, як варіант заміщений одним чи кількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать
 (і) арил,
 (ii) заміщений-арил,
 (iii) гетероарил,
 (iv) заміщений-гетероарил,
 (х) гетероциклоалкіл,
 (vi) гідрокси,
 (vii) C_1 - C_6 -алкокси,
 (viii) галоген, до якої належать Br, Cl, F або I, і
 (ix) NR^7R^8 , де R^7 та R^8 описано вище,
 (в) C_3 - C_7 -циклоалкіл,
 (г) арил,
 (д) заміщений-арил,
 (е) гетероарил,
 (ж) заміщений гетероарил
 (з) гетероциклоалкіл, і
 (і) група, що її вибирають з варіанту (б) вище у тексті, додатково заміщена $-\text{M-R}^9$, де М та R^9 описано вище,
 або

будь-яку одну пару замісників, яка складається з АВ, AD, AE, BD, BE або DE, беруть разом із атомом або атомами, до яких вони приєднуються, з утворенням 3-7-членного кільця, що, як варіант, містить гетерофункцію, що її вибирають з групи, до якої належать $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})-$, $-\text{N}(\text{аріл-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})-$, $-\text{N}(\text{заміщений-аріл-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})-$, $-\text{N}(\text{гетероарил-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})-$, $-\text{N}(\text{заміщений-гетероарил-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})-$, $-\text{S}-$ або $-\text{S(O)}_n-$, де n дорівнює 1 або 2, $-\text{C(O)-NH}-$, $-\text{C(O)-NR}^{12}-$, де R^{12} описано вище, $-\text{NH-C(O)-}$, $-\text{NR}^{12}\text{-C(O)-}$, де R^{12} описано вище, а також $-\text{C(=NH)-NH}-$

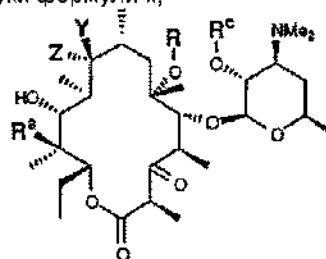
Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять терапевтичне ефективну кількість розглянутої вище (сполуки у комбінації з фармацевтичне прийнятним носієм)

Винахід також стосується способу лікування бактеріальних заражень ссавців, що потребують такого лікування, включаючи введення в організм таких ссавців терапевтично ефективної кількості розглянутої вище сполуки

Інший аспект цього винаходу стосується способів приготування похідних 6-О-заміщеного макропіду Формули (II), (III), (IV), (IV-A) та (V), які наведено вище у тексті

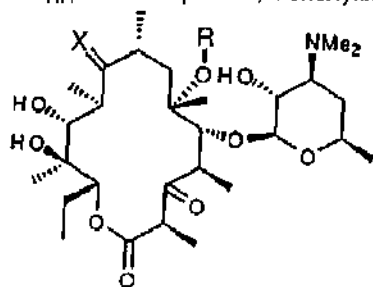
Детальний опис винаходу

Одним з варіантів реалізації цього винаходу є сполуки формули II,



(II)

Варіантом сполук Формули II цього винаходу, яким віддається перевага, є сполуки формули VIII,



сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

являє собою $-CH_2C=CCCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R
 являє собою $-CH_2C=CCCH_2$.

сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2-(2\text{-піридил})$
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2-(3\text{-піридил})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2-(4\text{-піридил})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2-(4\text{-хіноліл})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{NO}_2$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-феніл}$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{Cl}$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{-феніл}$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-хіноліл})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-хіноліл})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-хіноліл})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-хіноліл})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-бензоксазоліл})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-бензімідазоліл})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $\text{CH}_2-(3\text{-йодфеніл})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $\text{CH}_2-(2\text{-нафтил})$,
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-фторфеніл})$, і
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CN}$

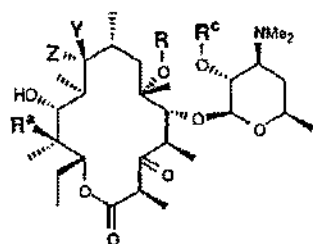
Найбільш прийнятні сполуки Формули VIII вибирають з таких радикалів, як група, до якої належать

сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою аліл,

сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-феніл}$,

і
 сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-хіноліл})$

Одним з варіантів реалізації винаходу є спосіб одержання сполук 6-O-заміщеного макроліду Формули

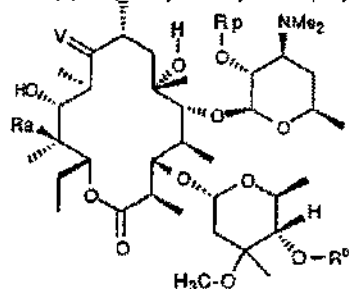


(II)

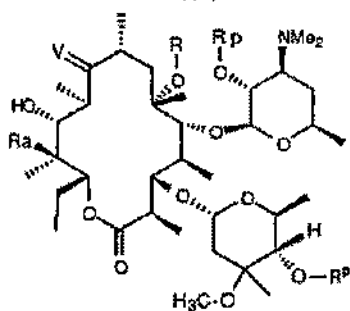
де будь-які з радикалів

Y, Z, R^a, R^c та R описано вище, причому цей спосіб включає

(а) обробку сполуки Формули

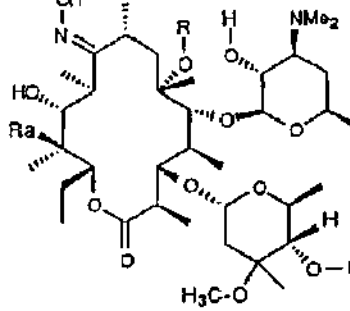


де R^p являє собою гідрокси-захисну групу і V являє собою $=\text{N-O-R}^1$ або $=\text{N-O-C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{-O-R}^1$, де R¹, R⁹ та R¹⁰ описано вище, основою у апротонному розчиннику, після чого її обробляють алкілюючим агентом з одержанням сполуки формули



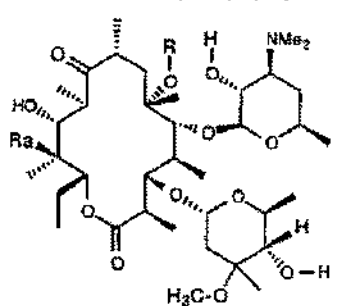
де R^a та R^p описано вище, V являє собою $=\text{N-O-R}^1$ або $=\text{N-O-C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{-O-R}^1$, де R¹, R⁵ та R⁶ описано вище, а R являє собою "алкілюючу групу", яка є похідною відповідного алкілюючого агента,

(б) депротектування 2'- та 4"-гідроксильних груп з одержанням сполуки Формули

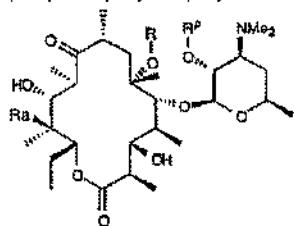


де R^a описано вище, і R являє собою "алкілюючу групу", яку створюють з відповідного алкілюючого агента,

(в) деоксимування у присутності кислоти у відповідному розчиннику з одержанням потрібної проміжної сполуки формули



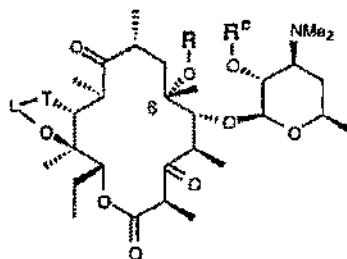
(г) видалення кладинозної складової шляхом гідролізу під дією кислоти, а також захист 2'-гідроксильної групи шляхом обробки гідрокси-захисним реагентом з одержанням сполуки 3-гідрокси еритроміцину Формули



(д) окиснення групи 3-гідрокси, як варіант - депротектування 2'-гідроксильної групи, і виділення потрібної сполуки

В оптимальному варіанті проміжного способу під час виконання стадії (а) основу вибирають з групи, до якої належать гідроксид калію, гідроксид цезію, гідроксид тетрааміламонію, гідрид натрію, гідрид калію, ізопропоксид калію, трет-бутоксид калію та ізобутоксид калію, причому алкілюючий агент вибирають з групи, до якої належать алілбромід, пропаргілбромід, бензилбромід, 2-фторетилбромід, 4-нітробензилбромід, 4-хлорбензилбромід, 4-метоксибензилбромід, а-бром-р-толуїтрил, цинамілбромід, метил 4-бромкротонат, кротилбромід, 1-бром-2-пентен, 3-бром-1-пропенілфенілсульфон, 3-бром-1-триметилсиліл-1-пропіл, 3-бром-2-октин, 1-бром-2-бутин, 2-пікопілхлорид, 3-пікопілхлорид, 4-пікопілхлорид, 4-бромметилхінолін, бромацетонітрил, епіхлоргідрин, бромфторметан, бромнітромацетан, метилбромацетат, метоксиметилхлорид, бромацетамід, 2-бромацетофенон, 1-бром-2-бутанон, бромхлорметан, бромметилфенілсульфон, 1,3-дибром-1-пропен, аліл О-тозилат, 3-фенілпропіл О-трифторметансульфонат, а також n-бутил-О-метансульфонат, причому реакцію виконують при температурі від близько -15°C до близько 50°C протягом часу від 0,5 годин до 10 діб, під час виконання стадії (б), депротектування проводять з використанням оцтової кислоти у воді та ацетонітрилі, і під час виконання стадії (в) деоксидуючий реагент являє собою неорганічну сполуку оксиду сірки, що її вибирають з групи, до якої належать піросульфат натрію, піросульфат натрію, піосульфат натрію, сульфат натрію, сульфат калію, а також метабісульфіт калію, або неорганічний нітрил у присутності кислоти, що його вибирають з групи, до якої належать нітрил натрію та нітрил калію, а також розчинник, що його вибирають з групи, до якої належать вода, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, триметилсиланол або суміш однієї чи декількох цих сполук, під час виконання стадії (г) гідрокси-захисний реагент вибирають з групи, до якої належать триалкілгалогенід, ацилапідрид або ацилгалогенід під час виконання стадії (д), окиснюючий агент вибирають з N-хлорсукцинімід-диметилсульфіду та карбодімід-диметилсульфоксиду, а необов'язкове депротектування виконують шляхом перемішування в метанолі

Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є сполуки Формули III,



де R, R', R'' та T є такими, як описано вище

Найбільш прийнятними сполуками Формули III є ті, що їх вибирають з групи, до якої належать сполука Формули (III), R' являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂,

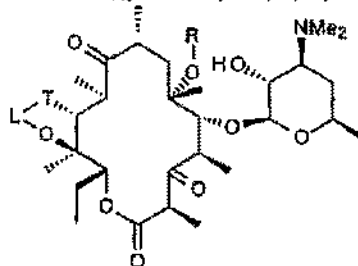
сполука Формули (III) R' являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),

сполука Формули (III) R' являє собою бензоіл, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),

сполука Формули (III) R' являє собою пропаноіл, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл), і

сполука Формули (III) R' являє собою етилсукциноіл, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл)

Найбільш прийнятними сполуками Формули III цього винаходу є сполуки формули IX



(IX)

де L, T, а також R є такими, як описано вище

До сполук, якими представлений цей варіант реалізації винаходу, належать, крім іншого

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH₂,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₃,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂NH₂,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=NOH,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂OH,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂F,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂-феніл,

сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

являє собою NH , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-хінопіл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-циано-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-нафтил

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-(2-фураніл)-6-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(8-хлор-3-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(9-флуоренон-2-іл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-бензоіл-2-нафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(7-метокси-2-нафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-феніл-6-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-(2-піридил)-6-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-метилнафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-R-D-галактопіранозил-2-нафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(7-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-фторнафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-біфеніл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(5-нітронафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-піролілфеніл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-метокси-2-нафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3,5-дихлорфеніл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-йодфеніл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-(2-фураніл)феніл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-гідрокси-2-нафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-(2-бромметокси)-2-нафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-(2-(тетразолілетокси)-2-нафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-нафтил,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(2-фенілетеніл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(1,3-диметил-2,4-діоксо-5-піримідиніл), і

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(5-(2-піридил)амокarbonіл-2-фураніл)

Найбільш прийнятними сполуками Формули IX є ті, що їх вибирають з групи, до якої належать

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH₂,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою N(CH₃), R являє собою -CH₂CH=CH₂,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою N(CH₃), R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R являє собою -CH₂CH=CH₂,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл)

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-піридил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(2-нафтил),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-ізохіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3,4-метилендіоксифеніл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(8-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-хіноліл),

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-нітрохіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-аміно-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(1,8\text{-нафтиридин-3-іл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-(ацетиламіно)-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-хіноксалініл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-гідрокси-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-метокси-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-нітро-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-нітро-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-карбоксил-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-фтор-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-метоксикарбоніл-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-амінокарбоніл-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-ціано-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-бром-6-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2-(2\text{-(3-хіноліл)циклопропіл})$

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{SC}-(6\text{-нітро-3-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{феніл}$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{нафтил}$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-нафтил})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-метокси-2-нафтил})$

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-хлор-2-нафтил})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{NH}_2)$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{NH}_2)$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{NH}_2)$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-хіноліл})$,

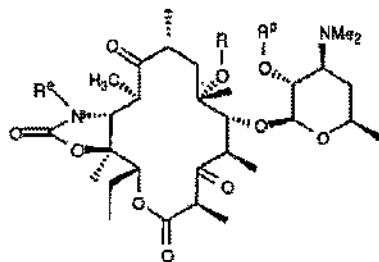
сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{нафтил}$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-(2-пиридил)-6-хіноліл})$,

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-хіноліл})$, і

сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл})$

Іншим варіантом реалізації цього винаходу є спосіб одержання сполук 6-О-заміщеного макроліду формули



де R та R^p

R вибирають з групи, до якої належать

(1) метил, заміщений складовою, що її вибирають з групи, до якої належать

(а) CN,

(б) F,

(в) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, де R¹⁰ являє собою C₁-C₃-алкіл або заміщений арилом C₁-C₃-алкіл, або заміщений гетероарилом C₁-C₃-алкіл,

(г) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R¹⁰ описано вище,

(д) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, де R¹⁰ описано вище,

(е) $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} незалежно вибирають з таких радикалів як водень, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -арил, заміщений арилом, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил,

- (ж) арил,
- (з) заміщений арил,
- (і) гетероарил,

і

(й) заміщений гетероарил,

(2) $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкіл,

(3) $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкіл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать

- (а) галоген,
- (б) гідрокси,
- (в) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси,
- (г) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси,
- (д) оксо,
- (е) $-\text{N}_3$,
- (ж) $-\text{CHO}$,

(з) O-SO_2 -(заміщений $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл),

(і) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} та R^{14} вибираються з таких радикалів, як група до якої належать

- (i) водень,
- (ii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл
- (iii) заміщений $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл,
- (iv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкеніл,
- (v) заміщений $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкеніл,
- (vi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкініл,
- (vii) заміщений $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкініл,
- (viii) арил,
- (ix) $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкіл,
- (x) заміщений $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкіл,
- (xi) заміщений арил,
- (xii) гетероциклоалкіл,
- (xiii) заміщений гетероциклоалкіл,
- (xiv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений арилом,
- (xv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений заміщеним ари-

лом,

(xvi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений гетероциклоалкі-

лом,

(xvii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений заміщеним гетероциклоалкілом,

(xviii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкілом,

(xix) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений заміщеним $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкілом,

(xx) гетероарил,

(xxi) заміщений гетероарил,

(xxii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений гетероарилом,

і

(xxiii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,

або

R^{13} та R^{14} , взяті разом, з атомом, до якого вони приєднуються, утворюють 3-10-членне гетероциклоалкільне кільце, яке може заміщуватися, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх незалежно вибирають з групи, до якої належать

- (i) галоген,
- (ii) гідрокси,
- (iii) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси,
- (iv) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси,
- (x) оксо,
- (vi) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл,
- (vii) гало- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл,

і

(vii) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл,

(и) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, де R^{10} описано вище,

(к) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,

(л) $=\text{N-O-R}^{10}$, де R^{10} описано вище,

(м) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

(н) $\text{O-S(O)}_n\text{R}^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} описано вище,

(о) арил,

(п) заміщений арил,

(р) гетероарил,

(с) заміщений гетероарил,

(т) $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкіл,

(у) заміщений $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкіл,

(ф) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений гетероарилом,

(х) гетероциклоалкіл,

(ц) заміщений гетероциклоалкіл,

(ч) NHC(O)R^{10} , де R^{10} описано вище,

(ш) $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,

(щ) $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} та R^{14} описано вище,

(за) $=\text{N-R}^9$, де R^9 описано вище,

(бб) $=\text{N-NHC(O)R}^{10}$, де R^{10} описано вище,

і

(вв) $=\text{N-NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} є такими як описано вище,

(4) C_3 -алкеніл, заміщений складовою, що її вибирають з групи, до якої належать

(а) галоген,

(б) $-\text{CHO}$,

(в) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, де R^{10} описано вище,

(г) $-\text{C(O)-R}^9$, де R^9 описано вище,

(д) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,

(е) $-\text{C}\equiv\text{M}$,

(ж) арил,

(з) заміщений арил,

(і) гетероарил,

(й) заміщений гетероарил

(к) $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкіл

та (л) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений гетероарилом,

(5) $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ алкеніл,

(6) $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ алкеніл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать

(а) галоген,

(б) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси,

(в) оксо,

(г) $-\text{CHO}$,

(д) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, де R^{10} описано вище,

(е) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,

(ж) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} та R^{14} описано вище,

(з) $=\text{N-O-R}^{10}$, де R^{10} описано вище,

(і) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

(и) $\text{O-S(O)}_n\text{R}^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} описано вище,

(к) арил,

(л) заміщений арил,

(м) гетероарил,

(н) заміщений гетероарил,

(о) $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкіл,

(п) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений гетероарилом,

(р) NHC(O)R^{10} , де R^{10} описано вище,

(с) $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,

(т) $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} та R^{14} описано вище,

(у) $=\text{N-R}^9$, де R^9 описано вище,

(ф) =N-NHC(O)R¹⁰, де R¹⁰ описано вище, і
(х) =N-NHC(O)_nR¹¹R¹², де R¹¹ та R¹² описано вище,

(7) C₃-C₁₀ алкілнл,

(8) C₃-C₁₀-алкілнл заміщений одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать

(а) триалкілсиліл,

(б) арил,

(в) заміщений арил,

(г) гетероарил, і

(д) заміщений гетероарил,

R⁹ являє собою Н або W-R^d, де W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-CO-, -N=CH- та -NH-, а R^d вибирають з групи, до якої належать

(1) водень,

(2) C₁-C₆-алкіл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать

(а) арил,

(б) заміщений арил,

(в) гетероарил,

(г) заміщений гетероарил,

(д) гідрокси,

(е) C₁-C₆-алкокси,

(ж) NR⁷R⁸, де R⁷ та R⁸ незалежно вибирають з таких радикалів, як водень та C₁-C₃-алкіл, або R⁷ та R⁸ беруть разом із атомом азоту, до якого вони приєднуються, з утворенням 3-7-членного кільця, яке, якщо кільце є 5-7-членним, як варіант містить гетерофункцію, що її вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-, -N(C₁-C₃-алкіл)-, -N(арил)-, -N(арил-C₁-C₃-алкіл)-, -N(заміщений-арил-C₁-C₃-алкіл)-, -N(гетероарил)-, -N(гетероарил-C₁-C₃-алкіл)-, -N(заміщений-гетероарил-C₁-C₃-алкіл)-, а також -S-або-S(O)_n, де n дорівнює 1 або 2,

(з) -CH₂-M-R⁹

де M вибирають з групи, до якої належать

(i) -C(O)-NH-,

(ii) -MH-C(O)-,

(iii) -NH-,

(iv) -N=,

(x) -N(CH₃)-,

(vi) -NH-C(O)-O-

(vii) -NH-C(O)-NH-

(viii) -O-C(O)-NH-

(ix) -O-C(O)-O-

(x) -O-

(xi) -SO)_n, де n дорівнює 0, 1 або 2,

(xii) -C(O)-O-,

(xiii) -O-C(O)-,

(xiv) -C(O)-

R⁹ вибирають з групи, до якої належать

(i) C₁-C₆-алкіл, як варіант заміщений замісником, що його вибирають з групи, до якої належать (аа) арил,

(бб) заміщений арил,

(вв) гетероарил, а також

(гг) заміщений-гетероарил,

(ii) арил

(iii) заміщений арил,

(iv) гетероарил,

(х) заміщений-гетероарил,

і

(vi) гетероциклоалкіл,

(3) C₃-C₇-циклоалкіл,

(4) арил,

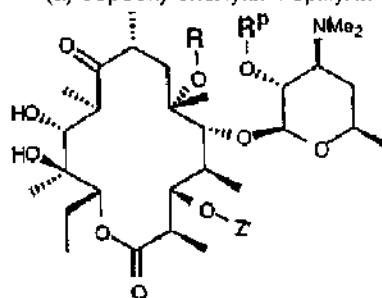
(5) заміщений-арил,

(6) гетероарил, і

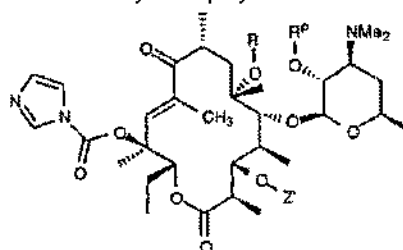
(7) заміщений-гетероарил,

причому цей спосіб включає

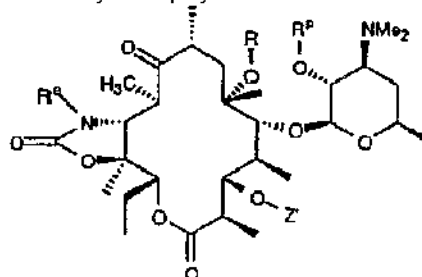
(а) обробку сполуки Формули



де R описано вище, а R^P являє собою гідрокси-захисну групу і Z' являє собою 4'-гідрокси захищену кладінозу, з гексаметилдисилазидом натрію та карбонілдімідазолом для одержання сполуки Формули



(б) обробку сполуки зі стадії (а) реагентом, що його вибирають з групи, до якої належать аміак, RⁿNH₂, гідразин, заміщений гідразин, гідроксиламін, а також заміщений гідроксиламін з одержанням сполуки Формули



де R^e являє собою Н або W-R^d, де W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-CO-, -N=CH- та -NH-, а R^d є таким, як описано вище

(в) як варіант, обробку сполуки зі стадії (б), де R^e являє собою Н, алкілюючим агентом формули R^d - галоген, де R^d є таким, як описано вище, з одержанням сполуки формули, що утворилася під час виконання стадії (б), де R^e являє собою W-R^d, W відсутній і R^d є таким, як описано вище,

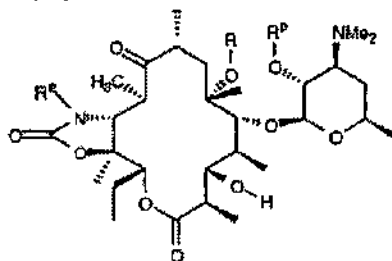
(г) як варіант, обробку сполуки зі стадії (б), де R^e являє собою W-R^d, W являє собою -NH- і R^d являє собою Н, алкілюючим агентом, що його вибирають з групи, до якої належать R^d-галоген, де

R^e є таким, як описано вище, з одержанням сполуки формули, що утворилася під час виконання стадії (б), де R^e являє собою $W-R^d$, W являє собою $-NH-$ і R^d описано вище,

(д) як варіант, обробку сполуки зі стадії (б), де R^e являє собою $W-R^d$, W являє собою $-NH-$ і R^d являє собою H , алкілюючим агентом, що його вибирають з групи, до якої належать $R^dC(CO)-$ галоген або $(R^dC(CO)-O)^2$ з одержанням сполуки, в якій R^e являє собою $W-R^d$, W являє собою $-NH-CO-$ і R^d описано вище,

(е) як варіант, обробку сполуки зі стадії (б), де R^e являє собою $W-R^d$ and W являє собою $-NH-$ і R^d являє собою H , альдегідом формули R^d-CHO , де R^d описано вище, з одержанням сполуки, в якій R^e являє собою $W-R^d$, W являє собою $-N=CH-$ і R^d описано вище,

(ж) видалення кладаинозної складової шляхом гідролізу під дією кислоти з одержанням сполуки Формули



(з) окиснення 3-гідроксильної групи, і

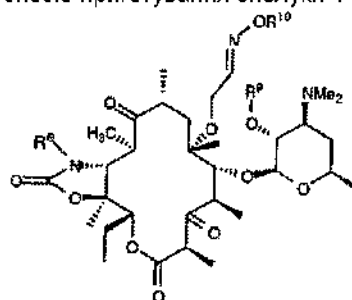
(і) як варіант, депротектування і виділення потрібної сполуки

В оптимальному варіанті проміжного способу R являє собою групу алілу або пропаргілу, заміщену складовою, що її вибирають з групи, до якої належать 1-фенілетеніл, 2-хлорфеніл, 2-фтореніл, 2-метил-6-хіноліл, 2-нафтил, 2-фенілетеніл, 2-хіноліл, 3-(2-фураніл)-6-хіноліл, 3-(2-піридил)-6-хіноліл, 3-хіноліл, 3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл, 3-біфеніл, 3-бром-6-хіноліл, 3-карбазоліл, 3-хлор-6-хіноліл, 3-ціано-6-хіноліл, 3-фтор-6-хіноліл, 3-гідрокси-2-(N-(2-метоксифеніл)амідо)-7-нафтил, 3-йодфеніл, 3-метокси-6-хіноліл, 3-нітрофеніл, 3-феніл-6-хіноліл, 3-хіноліл, 4-бензоксазоліл, 4-карбоксил-3-хіноліл, 4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл, 4-хлорфеніл, 4-фторнафтил, 4-фторфеніл, 4-ізохіноліл, 4-метоксифеніл, 4-метилнафтил, 4-піридил, 4-пропілфеніл, 4-хіноліл, 5-(2-піридил)амінокарбоніл-2-фураніл, 5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл, 5-бензімідазоліл, 5-індопіл, 5-ізохіноліл, 5-нітро-3-хіноліл, 5-нітронафтил, 5-(N-(2-піридил)аміно)карбонілфураніл, 5-хіноліл, 6-(ацетиламіно)-3-хіноліл, 6-(2-(тетразоліл)етокси)-2-нафтил, 6-(2-бромметокси)-2-нафтил, 6-аміно-3-хіноліл, 6-амінокарбоніл-3-хіноліл, 6-β-D-галактопіранозил-2-нафтил, 6-бензол-2-нафтил, 6-ціано-3-хіноліл, 6-фтор-3-хіноліл, 6-гідрокси-2-нафтил, 6-гідрокси-3-хіноліл, 6-метокси-2-нафтил, 6-метокси-3-хіноліл, 6-метоксикарбоніл-3-хіноліл, 6-нітрохіноліл, 6-хіноліл, 6-хіноксалініл, 7-метокси-2-нафтил, 7-нітро-6-хіноксалініл, 7-хіноліл, 8-хлор-3-хіноліл, 8-нітро-3-хіноліл, 8-хіноліл, 9-оксофлуорен-2-іл, 1,3-диметил-2,4-діоксо-5-піримідил, 1,8-нафтиридин-3-іл, 3,4-метилendioксифеніл, 3,5-дихлорфеніл, нафтил, а

також феніл, під час виконання стадії (б) реагент вибирають з групи, до якої належать аміак та R^eNH_2 , необов'язковими стадіями (в), (г) та (д) нехтують, під час виконання стадії (ж) окиснювальний реагент вибирають з N-хлорсукцинімід-диметилсульфіду та карбодімід-диметилсульфоксиду, під час виконання стадії (з) необов'язкове депротектування виконують шляхом перемішування в метанолі

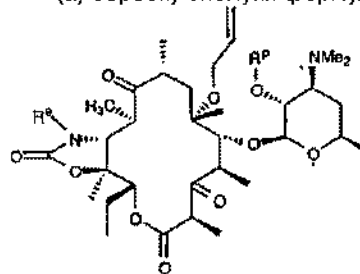
У більш прийнятному варіанті реалізації щойно згаданого способу R являє собою групу алілу або пропаргілу, заміщену складовою, що її вибирають з групи, до якої належать 2-метил-6-хіноліл, 2-хіноліл, 3-(2-фураніл)-6-хіноліл, 3-(2-піридил)-6-хіноліл, 3-хіноліл, 3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл, 3-бром-6-хіноліл, 3-хлор-6-хіноліл, 3-ціано-6-хіноліл, 3-фтор-6-хіноліл, 3-метокси-6-хіноліл, 3-феніл-6-хіноліл, 3-хіноліл, 4-карбоксил-3-хіноліл, 4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл, 4-ізохіноліл, 4-хіноліл, 5-ізохіноліл, 5-нітро-3-хіноліл, 5-хіноліл, 6-(ацетиламіно)-3-хіноліл, 6-аміно-3-хіноліл, 6-амінокарбоніл-3-хіноліл, 6-ціано-3-хіноліл, 6-фтор-3-хіноліл, 6-гідрокси-3-хіноліл, 6-метокси-3-хіноліл, 6-метоксикарбоніл-3-хіноліл, 6-нітрохіноліл, 6-хіноліл, 7-хіноліл, 8-хлор-3-хіноліл, 8-нітро-3-хіноліл та 8-хіноліл

Іншим варіантом реалізації цього винаходу є спосіб приготування сполуки Формули

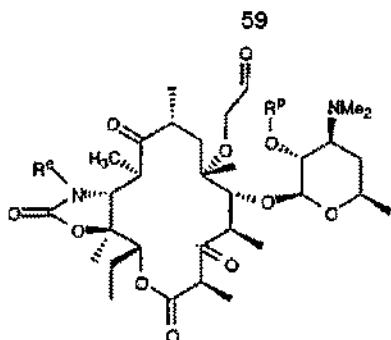


де R^e являє собою H або $W-R^d$, де W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать $-O-$, $-NH-CO-$, $-N=CH-$ та $-NH-$, R^d є таким, як описано вище, а R^{10} являє собою H або C_1-C_3 -алкіл, заміщений арилом C_1-C_3 -алкіл, або заміщений гетероарилем C_1-C_3 -алкіл, причому цей спосіб включає

(а) обробку сполуки формули



озоном з одержанням сполуки Формули

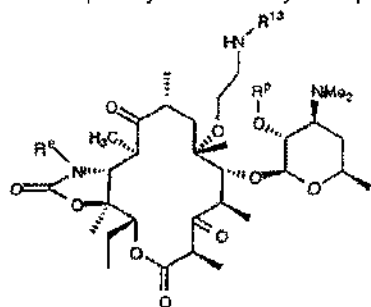


(б) обробку сполуки стадії (а) сполукою гідроксил аміну формули $\text{NH}_2\text{-O-R}^{10}$, де R^{10} описано вище, і

(в) як варіант - депротектування і виділення потрібної сполуки

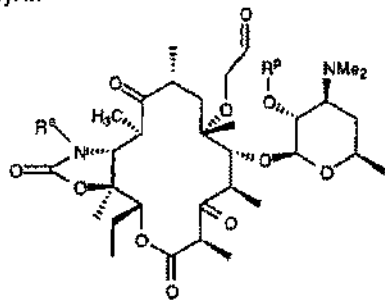
В оптимальному варіанті щойно згаданого способу R^p являє собою Н

Іншим варіантом реалізації цього винаходу є спосіб приготування сполуки Формули



де R^p являє собою Н або W-R^d , де W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-CO-, -N=CH- та -NH-, а R^d описано вище, причому цей спосіб включає

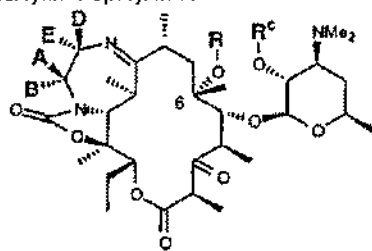
(а) відновлювальне амінування сполуки формули



сполукою аміном формули $\text{NH}_2\text{-R}^{13}$, де R^{13} описано вище, і

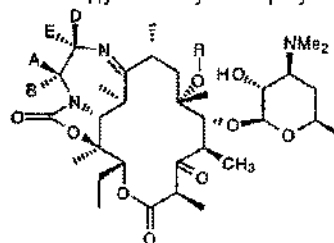
(б) як варіант - депротектування і виділення потрібної сполуки

Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є сполуки Формули IV



де R, R^c , A, B, D та E є такими, як описано вище

Найбільш прийнятними сполуками Формули IV цього винаходу є сполуки Формули VII,



де A, B, D, E і R описано раніше

До сполук, що представляють варіант реалізації Формули VII, належать, крім іншого

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою аліл,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{F}$,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CN}$,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2$ -феніл,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2$ -(4-пиридил),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2$ -(4-хіноліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-пиридил),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-хлорфеніл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-фторфеніл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-метоксифеніл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -феніл,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-пиридил),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-пиридил),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-хіноліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-хіноліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-хіноліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (5-хіноліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-бензоксазоліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-бензімідазоліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (8-хіноліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ феніл,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ (4-піридил),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ (4-хіноліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{-феніл})\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ (2-хлорфеніл),

сполука Формули (VII) A, B та E являють собою H, D являє собою бензил, R являє собою аліл,

сполука Формули (VII) A являє собою бензил, B, D та E являють собою H, R являє собою аліл,

сполука Формули (VII) A та E являють собою феніл, B та D являють собою H, R являє собою аліл,

сполука Формули (VII) A являє собою метил, B, D та E являють собою H, R являє собою аліл,

сполука Формули (VII) A та D являють собою метил, B та E являють собою H, R являє собою аліл,

сполука Формули (VII) A та E, взяті разом, являють собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, B та D являють собою H, R являє собою аліл,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-хіноліл),

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою 3-(3-хіноліл)пропіл

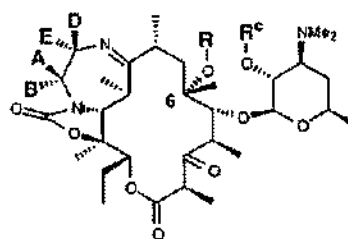
Найбільш прийнятними сполуками Формули VII є сполуки з групи, до якої належать

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою аліл,

сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-хіноліл),

сполука Формули (VII) A, B, D та E являють собою H, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (3-хіноліл)

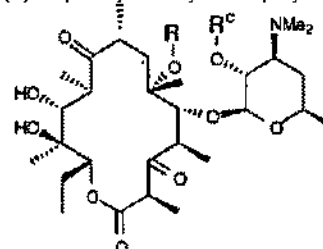
Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є спосіб приготування сполуки формули IV



(IV)

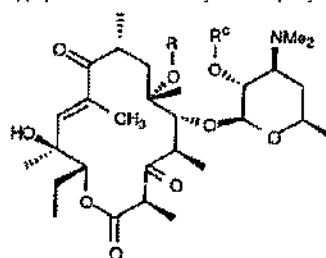
де R^c , A, B, D та E є такими, як описано вище, причому цей спосіб включає

(а) обробку сполуки Формули

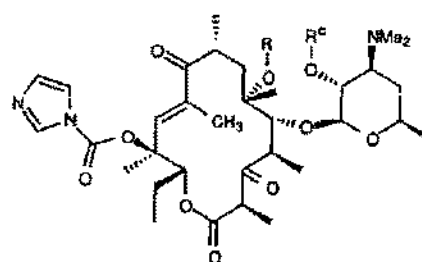


(II)

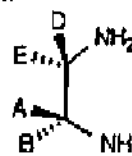
де R є таким, як описано раніше, а R^c являє собою гідрокси - захисну групу, метансульфоновим англідом у піридині, після чого обробку метансульфонільної похідної аміновою основою з одержанням сполуки Формули



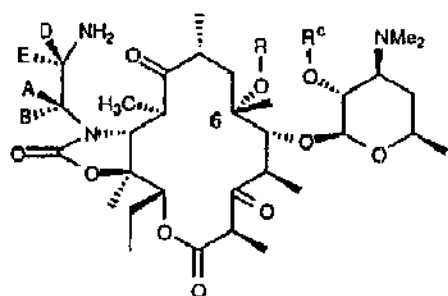
(б) обробку сполуки зі стадії (а) гідридною основою лужного металу та карбонілдіімідазолом з одержанням сполуки Формули



(в) обробку сполуки стадії (б) діаміном Формули



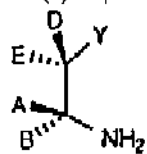
де A, B, D та E є такими, як описано вище, з одержанням сполуки Формули



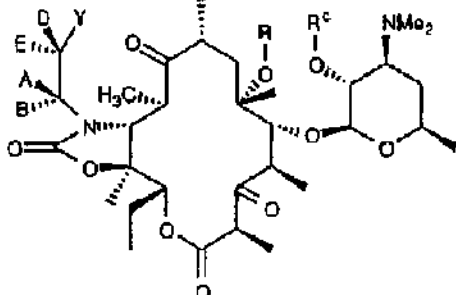
(г) циклізування сполуки стадії (в) розрідженою неорганічною або органічною сіллю, як варіант - депротектування і виділення потрібної сполуки

Способом, альтернативним описаному вище, є такий спосіб, де стадії (в) та (г) замінюються стадіями (в) - (е), причому цей спосіб включає

(в) обробку сполуки стадії (б) аміном Формули

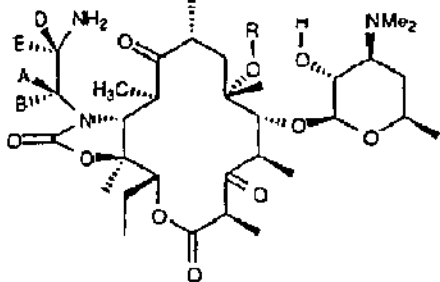


де A, B, D та E є такими, як описано у цьому тексті, а Y являє собою гідрокси, з одержанням сполуки Формули



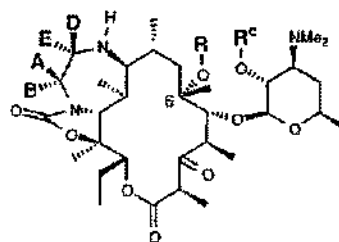
(г) обробку сполуки стадії (в) трифенілфосфіном і дифенілфосфорилазидом та діетилазодикарбоксилатом у тетрагідрофурані з одержанням аналогічної сполуки, в якій Y являє собою N₃, і видалення депротектуючої групи з одержанням аналогічної сполуки, де Y являє собою N₃ і R^c являє собою H,

(д) обробку сполуки стадії (г) відновлюючим агентом, що його вибирають з групи, до якої належать трифенілфосфін-вода, водень з каталізатором, боргідрид натрію, а також ідрид діалкілалюмінію, з одержанням сполуки Формули



(е) циклізування сполуки стадії (д) розрідженою неорганічною або органічною сіллю, і виділення потрібної сполуки

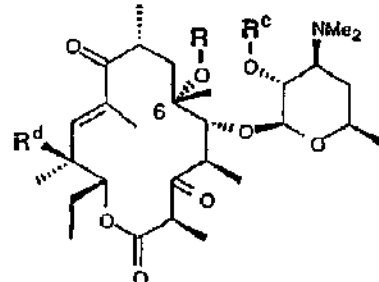
Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є сполуки Формули IV-A



(IV-A)

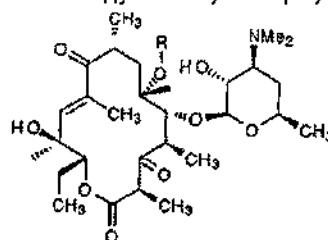
де R, R^c, A, B, D та E є такими, як описано вище. Оптимальним варіантом є сполуки Формули IV-A, де R^c являє собою H, а R, A, B, D та E є такими, як описано вище.

Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є сполуки Формули V



(V)

де R, R^c та R^d є такими, як описано вище. Оптимальним варіантом сполук Формули V цього винаходу є сполуки Формули VI



(VI)

де R є таким, як описано раніше

Формула VI представлена, крім іншого, такими сполуками

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH₂CH₃,

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH=CH,

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH=CH-феніл,

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл,

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH=NOH,

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH₂NH₂,

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-феніл,

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-(4-піридил),

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-(4-хіноліл),

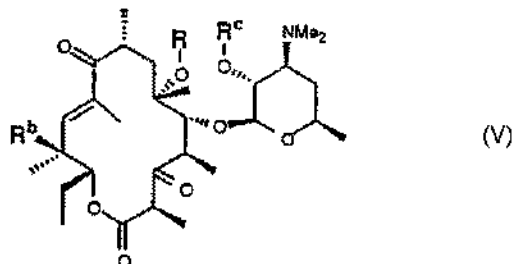
сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH(OH)CN,

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-феніл,

сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CN,

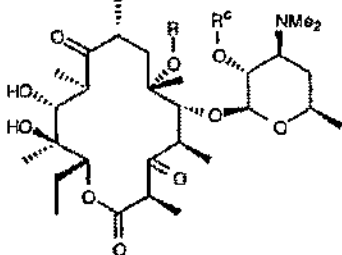
сполука Формули (VI) R являє собою -CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл),

сполука Формули (VI) R являє собою -
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-хлорфеніл),
 сполука Формули (VI) R являє собою -
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-фторфеніл),
 сполука Формули (VI) R являє собою -
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-хіноліл),
 сполука Формули (VI) R являє собою -
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-хіноліл), і
 сполука Формули (VI) R являє собою -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -(2-хлорфеніл)
 Іншим варіантом реалізації цього винаходу є
 спосіб приготування сполуки Формули



де R та R^c є такими, як описано вище, і R^b ви-
 бирають з групи, до якої належать гідрокси, -O-
 $\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ та -O-C(O)-імідазоліл, причому цей спо-
 сіб включає

(а) обробку сполуки Формули



де R^c являє собою гідрокси-захисну групу, а R
 є таким, як описано вище, з комбінацією реагентів,
 що її вибирають з

(1) піриду лужного металу та реагентів групи
 фосгену, що їх вибирають з фосгену, дифосгену та
 трифосгену у безводних умовах, з подальшою
 обробкою шляхом каталізованого основою декар-
 боксильовання, а також

(2) суміші реакції з метансульфоновим ангід-
 ридом у піридині, після чого її обробляють аміно-
 вою основою, з одержанням сполуки Формули V,
 де R^b являє собою гідрокси,

(б) як варіант, обробку сполуки Формули V
 стадії (б), де R^b являє собою гідрокси, піридино
 основою лужного металу та карбонілдіімідазолом
 з одержанням сполуки Формули V, де R^b являє
 собою -O-C(O)-імідазоліл,

(в) як варіант, обробку сполуки Формули V
 стадії (а), де R^b являє собою -O-C(O)-імідазоліл
 аміном з одержанням сполуки Формули V, де R^b
 являє собою -O-C(O)- NH_2 ,

(г) як варіант - депротектування і виділення
 потрібної сполуки

Визначення

Для всього тексту цього опису та пунктів дода-
 ної формули винаходу терміни, що їх наведено
 нижче, мають такі значення

Терміни "C₁-C₃-алкіл", "C₁-C₃-алкіл", а також
 "C₁-C₁₂-алкіл" у цьому тексті стосуються насиче-

них, з простим чи розгалуженим ланцюгом, вугле-
 водневих радикалів, що їх створюють з вуглевод-
 невої складової, що містить відповідно від одного
 до трьох, від одного до шести, а також від одного
 до дванадцяти атомів вуглецю, шляхом видалення
 єдиного атома водню. Прикладами C₁-C₃-
 алкільних радикалів є метил, етил, пропіл та ізо-
 пропіл, прикладами C₁-C₆-алкільних радикалів є,
 крім іншого, метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-
 бутил, трет-бутил, неопентил та n-гексил. Прикла-
 дами C₁-C₁₂-алкільних радикалів є, крім іншого, усі
 попередні приклади, а також n-гептил, n-октил, n-
 ноніл, n-децил, n-ундецил and n-додецил

Термін "C₁-C₆-алкокси" у цьому тексті стосу-
 ється C₁-C₆-алкільної групи, описаної вище, при-
 єднаної до батьківської молекулярної складової
 через атом кисню. Прикладами C₁-C₆-алкокси, крім
 іншого, є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси,
 n-бутокси, трет-бутокси, неопентокси та n-
 гексокси

Термін "C₁-C₁₂-алкеніл" означає моновалентну
 групу, яку створюють з вуглеводневої складової,
 що містить від двох до дванадцяти атомів вуглецю
 і має принаймні один подвійний зв'язок вуглець-
 вуглець, шляхом видалення єдиного атома водню.
 До алкенільних груп належать, наприклад, етеніл,
 пропеніл, бутеніл, 1-метил-2-бутен-1-іл і т.п.

Термін "C₁-C₁₂-алкініл" у цьому тексті стосу-
 ється моновалентної групи, яку створюють з вуг-
 леводної, що містить від двох до дванадцяти ато-
 мів вуглецю і має принаймні один потрійний
 зв'язок вуглець-вуглець, шляхом видалення єди-
 ного атома водню. До головних алкінільних груп
 належать етиніл, 2-пропініл (пропаргіл), 1-пропініл
 і т.п.

Термін "алкілен" означає дивалентну групу,
 яку створюють з насиченого вуглеводню з простим
 або розгалуженим ланцюгом, шляхом видалення
 двох атомів водню, наприклад, метилен, 1,2-
 етилен, 1,1-етилен, 1,3-пропілен, 2,2-
 диметилпропілен, і т.п.

Термін "C₁-C₃-алкіламіно" у цьому тексті сто-
 сується однієї чи двох C₁-C₃-алкільних груп, опи-
 саних вище, приєднаних до батьківської молеку-
 лярної складової через атом азоту. Прикладами
 C₁-C₃-алкіламіно є, крім іншого, метиламіно, диме-
 тиламіно, етиламіно, діетиламіно, а також пропі-
 ламіно

Термін "оксо" означає групу, де два атоми во-
 дню на єдиному атомі вуглецю в алкільній групі,
 описаній вище, заміщуються єдиним атомом кис-
 ня (тобто карбонільну групу)

Термін "апротонний розчинник" у цьому тексті
 стосується розчинника, що є відносно інертним до
 активності протонів, тобто не діє як протонний до-
 нор. Прикладами є, крім іншого, вуглеводні, такі як
 гексан і толуол, наприклад, галогенізовані вугле-
 водні, такі як метиленхлорид, етиленхлорид, хло-
 роформ і т.п., гетероарильні сполуки, такі як тетра-
 гідрофуран та N-метилпіролідінон, а також ефіри,
 такі як діетиловий ефір, біметоксиметилловий ефір.
 Такі сполуки є добре відомими фахівцям, і для
 фахівців очевидно, що окремі їх розчинники або
 суміші є більш прийнятними для конкретних сполук
 та умов проведення реакції, в залежності від таких
 факторів, як, наприклад, розчинність реагентів,

реактивність реагентів та оптимальні діапазони температур. Додатковий розгляд апротонних розчинників можна знайти у підручниках з органічної хімії або у спеціалізованих монографіях, наприклад *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification* 4-е вид., під редакцією John A. Riddick et al., Vol. II, у *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1986р.

Термін "арил" у цьому тексті стосується системи моно- або біциклічних карбоциклічних кілець з одним чи двома ароматичними кільцями, включаючи, крім іншого, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, інденіл і т.п. Арильні групи (включаючи біциклічні арильні групи) бувають незаміщеними або заміщеними одним, двома або трьома замісниками, що їх незалежно вибирають з групи таких радикалів, як нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, галоалкіл, алкокси, тіоалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, ціано, гідрокси, гапо, меркапто, нітро, карбоксальдегід, карбокси, алкоксикарбоніл та карбоксамід. Крім того, заміщені арильні групи включають тетрафторфеніл та пентафторфеніл.

Термін "C₃-C₁₂-циклоалкіл" означає моновалентну групу, яку створюють зі сполуки, представленої моноциклічним або біциклічним насиченим карбоциклічним кільцем, шляхом видалення єдиного атома водню. Прикладами є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біцикло[2,2,1]гептил, а також біцикло[2,2,2]октил.

Терміни "галоген" та "галоген" у цьому тексті стосуються атома, що його вибирають з групи таких елементів, як фтор, хлор, бром та йод.

Термін "алкіламіно" стосується групи, що має структуру -NHR', де R' являє собою алкіл, описаний вище. Прикладами алкіламіно є метиламіно, етиламіно, ізо-пропіламіно і т.п.

Термін "діалкіламіно" стосується групи, що має структуру -NR'R'', де R' та R'' незалежно вибирають з таких радикалів як алкіл, описаний вище. До того ж R' та R'', взяті разом, як варіант можуть являти собою -(CH₂)_k, де k є цілим числом від 2 до 6. До прикладів діалкіламіно належать диметиламіно, діетиламінокарбоніл, метилетиламіно, піперидино і т.п.

Термін "галоалкіл" означає алкільну групу, описану вище, яка має один, два або три атоми галогену, приєднаних до неї, і представлену такими групами, як хлорметил, бромметил, трифторметил і т.п.

Термін "алкоксикарбоніл" характеризує групу естеру, тобто групу алкокси, приєднану до батьківської молекулярної складової через карбонільну групу, таку як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і т.п.

Термін "тіоалкокси" стосується описаної вище алкільної групи, приєднаної до батьківської молекулярної складової через атом сірки.

Термін "карбоксальдегід" у цьому тексті стосується групи формули -CHO.

Термін "карбокси" у цьому тексті стосується групи формули -CO₂H.

Термін "карбоксамід" у цьому тексті стосується групи формули -CONHR'', де R' та R'' незалежно вибирають з таких радикалів, як водень або алкіл, або R' та R'', взяті разом, як варіант можуть являти

собойо -(CH₂)_k, де k є цілим числом у діапазоні від 2 до 6.

Термін "гетероарил" у цьому тексті стосується циклічного ароматичного радикалу, що має від п'яти до десяти розташованих на кільці атомів, один з яких вибирають з групи S, O та N, нуль, один чи два розташованих на кільці атомів є додатковими гетероатомами, що їх незалежно вибирають з групи S, O та N, решта розташованих на кільці атомів є атомами вуглецю, при цьому радикал приєднується до решти молекули через будь-який з розташованих на кільці атомів, наприклад, радикал піридил, піразиніл, піримідиніл, пропіл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізооксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, фураніл, хінолініл, ізохінолініл і т.п.

Термін "гетероциклоалкіл" у цьому тексті стосується системи неароматичних, частково насичених або повністю насичених 3- 10-членних кілець, яка включає прості кільця розміром 3 - 8 атомів і бі- або трициклічні системи кілець, які можуть включати ароматичні шестичленні арильні або гетероарильні кільця, злиті з неароматичним кільцем. До цих гетероциклоалкільних кілець належать такі, які мають від одного до трьох гетероатомів, що їх незалежно вибирають з групи таких елементів, як кисень, сірка та азот, в яких гетероатоми азоту та сірки, як варіант, бувають окисненими, а гетероатом азоту, як варіант, буває кватернізованим (катионним).

До характерних гетероциклів, належать, крім іншого, піролідиніл, піразолініл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксазолідиніл, ізооксазолідиніл, морфолініл, тiazолідиніл, ізотiazолідиніл, а також тетрагідрофурил.

До конкретних гетероциклоалкільних кілець, що їх вважають корисними для приготування сполук цього винаходу, належать 3-метил-4-(3-метилфеніл)піперазин, 3-метилпіперидин, 4-(біс-(4-фторфеніл)метил)піперазин, 4-(дифенілметил)піперазин, 4-(етоксикарбоніл)піперазин, 4-(етоксикарбонілметил)піперазин, 4-(фенілметил)піперазин, 4-(1-фенілетил)піперазин, 4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперазин, 4-(2-(біс-(2-пропеніл)аміно)етил)піперазин, 4-(2-(діетиламіно)етил)піперазин, 4-(2-хлорфеніл)піперазин, 4-(2-ціанофеніл)піперазин, 4-(2-етоксифеніл)піперазин, 4-(2-етилфеніл)піперазин, 4-(2-фторфеніл)піперазин, 4-(2-гідроксиетил)піперазин, 4-(2-метоксиетил)піперазин, 4-(2-метоксифеніл)піперазин, 4-(2-метилфеніл)піперазин, 4-(2-метилтіофеніл)піперазин, 4-(2-нітрофеніл)піперазин, 4-(2-нітрофеніл)піперазин, 4-(2-фенілетил)піперазин, 4-(2-піридиніл)піперазин, 4-(2-піримідиніл)піперазин, 4-(2,3-диметилфеніл)піперазин, 4-(2,4-дифторфеніл)піперазин, 4-(2,4-диметоксифеніл)піперазин, 4-(2,4-диметилфеніл)піперазин, 4-(2,5-диметилфеніл)піперазин, 4-(2,6-диметилфеніл)піперазин, 4-(3-хлорфеніл)піперазин, 4-(3-метилфеніл)піперазин, 4-(3-трифторметилфеніл)піперазин, 4-(3,4-

дихлорфеніл)піперазин, 4-(3,4-
диметоксифеніл)піперазин, 4-(3,4-
диметилфеніл)піперазин, 4-(3,4-
метилпендіоксифеніл)піперазин, 4-(3,4,5-
триметоксифеніл)піперазин, 4-(3,5-
дихлорфеніл)піперазин, 4-(3,5-
диметоксифеніл)піперазин, 4-(4-
(фенілметокси)феніл)піперазин, 4-(4-(1,1-
диметилетил)фенілметил)піперазин, 4-(4-хлор-3-
трифторметилфеніл)піперазин, 4-(4-хлорфеніл)-3-
метилпіперазин, 4-(4-хлорфеніл)піперазин, 4-(4-
хлорфеніл)піперазин, 4-(4-
хлорфенілметил)піперазин, 4-(4-
фторфеніл)піперазин, 4-(4-
метоксифеніл)піперазин, 4-(4-
метилфеніл)піперазин, 4-(4-нітрофеніл)піперазин,
4-(4-трифторметилфеніл)піперазин, 4-
циклогексилпіперазин, 4-етилпіперазин, 4-
гідрокси-4-(4-хлорфеніл)метилпіперидин, 4-
гідрокси-4-фенілпіперидин, 4-гідроксипіропідин, 4-
метилпіперазин, 4-фенілпіперазин, 4-
піперидинілпіперазин, 4-((2-
фураніл)карбоніл)піперазин, 4-((1,3-діоксолан-5-
ил)метил)піперазин, 6-фтор-1,2,3,4-тетрагідро-2-
метилпінолін, 1,4-діазаціклопентан, 2,3-
дигідроіндоліл, 3,3-диметилпіперидин, 4,4-
етилендіоксипіперидин, 1,2,3,4-
тетрагідроізохінолін, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін,
азаціклооктан, декагідрохінолін, піперазин, піпе-
ридин, піролідин, тіоморфолін, а також триазол

Термін "гетероарилалкіл" у цьому тексті стосується описаної вище гетероарильної групи, приєднаної до батьківської молекулярної складової через алкіленову групу, де алкіленова група включає від одного до чотирьох атомів вуглецю

Термін "гідрокси - захисна група" у цьому тексті стосується групи, що легко видаляється, про яку відомо, що вона захищає гідроксильну групу від непотрібної реакції під час проведення процедур синтезування і підлягає вибірковоmu видаленню. Фахівцям добре відоме використання гідрокси - захисних груп з метою захисту груп від непотрібних реакцій під час проведення процедури синтезування, і відомо багато таких захисних груп, наприклад, за даними T H Greene та P G M Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2-е видання, John Wiley & Sons, Нью-Йорк (1991). Прикладами гідрокси - захисних груп є, крім іншого, метилтіометил, трет-диметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, ефіри - такі як метоксиметил, а також естери, включаючи ацетилбензоіл і т.п.

Термін "кетон - захисна група" у цьому тексті стосується групи, що легко видаляється, яку застосовують у галузі для захисту кетонної групи від непотрібних реакцій під час проведення процедур синтезування і яка підлягає вибірковоmu видаленню. Використання кетон - захисних груп добре відомо фахівцям з погляду на захист груп від непотрібних реакцій під час проведення процедури синтезування, і таких захисних груп відомо багато, наприклад, T H Greene and P G M Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2-е видання, John Wiley & Sons, Нью-Йорк (1991). Прикладами кетон-захисних груп є, крім іншого, кетали, оксими, O-заміщені оксими, наприклад, O-бензилоксим, O-

фенілтіометилоксим, 1-ізопропоксициклогексилоксим і т.п.

Термін "захисний гідрокси" стосується групи гідрокси, захищеної гідрокси-захисною групою, описаною вище, включаючи, наприклад, групи бензоїлу, ацетилу, триметилсилілу, тріетилсилілу, метоксиметилу.

Термін "протоногенний органічний розчинник" у цьому тексті стосується розчинника, який сприяє утворенню протонів, такого як спирт, наприклад, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, t-бутанол і т.п. Такі розчинники добре відомі фахівцям, і для фахівців очевидно, що окремі розчинники або суміші є більш прийнятними для конкретних сполук та умов проведення реакції, в залежності від таких факторів, як, наприклад, розчинність реагентів, реактивність реагентів та оптимальні діапазони температур. Додатковий розгляд протоногенних розчинників можна знайти у підручниках з органічної хімії або у спеціалізованих монографіях, наприклад

Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4-е вид., під редакцією John A. Riddick et al., Vol II, у *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1986р.

Термін "заміщений арил" у цьому тексті стосується описаної в цьому тексті арильної групи, заміщеної шляхом незалежної заміни в ній одного, двох або трьох атомів водню Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-алкілом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-злкокси, заміщеними арилом, галоалкілом, тіоалкокси, зміно, алкіламіно, діалкіламіно, меркапто, нітро, карбоксальдегідом, карбокси, алкоксикарбонілом та карбоксамідом. Крім того, будь-який замісник може бути арильною, гетероарильною або гетероциклоалкільною групою. До заміщених арильних груп належать також тетрафторфеніл та пентафторфеніл.

Термін "заміщений гетероарил" у цьому тексті стосується описаної в цьому тексті гетероарильної групи, заміщеної шляхом незалежної заміни в ній одного, двох або трьох атомів водню Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-алкілом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси, заміщеними арилом, галоалкілом, тіоалкокси, зміно, алкіламіно, діалкіламіно, меркапто, нітро, карбоксальдегідом, карбокси, алкоксикарбонілом та карбоксамідом. Крім того, будь-який замісник може бути арильною, гетероарильною або гетероциклоалкільною групою.

Термін "заміщений гетероциклоалкіл" у цьому тексті стосується а описаної вище гетероциклоалкільної групи, заміщеної шляхом незалежної заміни в ній одного, двох або трьох атомів водню Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси, заміщеними арилом, галоалкілом, тіоалкокси, зміно, алкіламіно, діалкіламіно, меркапто, нітро, карбоксальдегідом, карбокси, алкоксикарбонілом та карбоксамідом. Крім того, будь-який замісник може бути арильною, гетероарильною або гетероциклоалкільною групою.

У сполуках цього винаходу можуть існувати численні асиметричні центри. За винятком окремо зазначених випадків, цей винахід стосується різних стереоізомерів та їх сумішей. Отже у тих випадках, коли зв'язок відображено хвилястою лінією, слід розуміти, що може бути присутня суміш

стереоорієнтацій або окремих ізомер визначено або невизначено (заданої або незаданої) орієнтації

Термін "фармацевтичне прийнятна сіль" у цьому тексті стосується тих солей, які на підставі поглиблених медичних досліджень можна вважати прийнятними для застосування в умовах безпосереднього контактування з тканинами організму людини та нижчих тварин без викликання надмірної токсичності, подразнень, алергічних реакцій і т.п., а також задовольняють допустимому співвідношенню користь/ризик. Фармацевтичне прийнятні солі є добре відомими в галузі. Наприклад, S. M. Berge et al., детально описують фармацевтично прийнятні солі у публікації *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1 - 19 (1977), посилання на яку наведено у цьому тексті. Солі приготують *in situ* під час остаточного виділення та очищення сполук цього винаходу, або окремо шляхом проведення реакції функції вільної основи з відповідною органічною кислотою. Прикладами фармацевтично прийнятних, нетоксичних кислотно-адитивних солей є солі аміногрупи, що створюються з використанням неорганічних кислот, таких як хлористоводнева (соляна) кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота та хлорна кислота, або з використанням органічних кислот, таких як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна (цитринова) кислота, бурштинова кислота або малінова кислота, шляхом використання інших застосовуваних у галузі способів, таких як іонний обмін. До інших фармацевтичних прийнятних солей належать адипат, альпінат, аскорбат, аспарат, бензенсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропанат, диглюконат, додецил сульфат, етансульфонат, формат, фумарат, глюконеоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідроксид, 2-гідроксипентансульфонат, лактобонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, палмітат, паноат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропанат, фосфат, пікрат, півалат, пропанат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоціанат, р-толуолсульфонат, ундеканат, валерат і т.п. До головних солей лужних або лужноземельних металів належать солі натрію, літію, кальцію, магнію і т.п. Додатковими фармацевтично прийнятними солями можуть бути - за необхідністю - нетоксичні солі амонію, четвертинні солі амонію, а також амінокатіони, створювані за допомогою протионів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат або арилсульфонат.

У цьому тексті термін "фармацевтичне прийнятний естер" стосується естерів, які гідролізуються *in vivo*, включаючи такі, що легко розщеплюються в організмі людини з відщепленням початкової сполуки або її солі. До відповідної групи естерів належать, наприклад, такі, які створюють з фармацевтично прийнятних аліфатичних карбонових кислот, зокрема алканові, алкенові, циклоалканові та алкандієві кислоти, в яких кожна алкілова або алкенілова складова переважно має не більше,

ніж 6 атомів вуглецю. Конкретними прикладами естерів є форми, ацетати, пропанати, бутирати, акрилати та етилсукцинати.

Термін "фармацевтично прийнятні проліки" у цьому тексті стосується тих сполук-проліків цього винаходу, які на підставі поглиблених медичних досліджень можна вважати прийнятними для застосування в умовах безпосереднього контактування з тканинами організму людини та нижчих тварин без викликання надмірної токсичності, подразнень, алергічних реакцій і т.п., а також задовольняють допустимому співвідношенню користь/ризик, є ефективними, а також цитеріонними формами - де це можливо - сполук цього винаходу. Термін "проліки" стосується сполук, які швидко перетворюються *in vivo* з одержанням вихідної сполуки описаної вище формули, наприклад, шляхом гідролізування в крові. Докладний огляд цієї проблеми наведено у T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as New Delivery Systems*, Vol. 14, опублікований у A.C.S. Symposium Series, а також у Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, причому посилання на кожну з них наведено у цьому тексті.

Антибактеріальна активність

Типові сполуки цього винаходу випробовували *in vitro* на предмет антибактеріальної активності у такий спосіб. Готували дванадцять чашок Петрі, що містили послідовні водні розбавлення тестової сполуки, змішаної з 10 мл стерилізованого агару (Difco 0418-01-5) для мозково-серцевої інфузії (BHI). Кожний планшет інюкулювали розбавленнями 1:100 (або 1:10 для штамів з уповільненим ростом, таких як *Micrococcus* та *Streptococcus*) до 32 різноманітних мікроорганізмів, з використанням реплікаторного блоку Steers. Інюкульовані планшети інкубували при 35 - 37°C протягом часу від 20 до 24 годин. Крім того, контрольний планшет, з використанням агару BHI, який не містив тестової сполуки, приготували та інкубували на початку та наприкінці кожного тесту.

Додатковий планшет, що містив сполуки, які мали відомі характеристики сприйнятливості для тестованих організмів і належали до того ж самого класу антибіотиків, що і тестові сполуки, також приготували та інкубували як додатковий контроль, забезпечуючи до того ж співставність (роз «сопоставимость» - прим ред) тестів. З цією метою використовували еритроміцин.

Після інкубування кожний планшет піддавали візуальному аналізу. Мінімальну дозу антибіотика, що пригнічує ріст бактерій *in vitro* (MIC), визначали як найнижчу концентрацію ліків, яка пригнічує ріст, розрізняє щільність або розриває масив інюкуляту на окремі колонії, у порівнянні з контрольним інюкулятом з нормальним ростом. Результати цього тесту, наведені нижче у Таблиці 2, відображають антибактеріальну активність сполук цього винаходу.

Таблиця 1

Антибактеріальна активність (MIC) вибраних сполук

Мікроорганізм	Код організму	Едирт. А. стандартн.
Staphylococcus aureus ATCC 6538P	AA	0,2
Staphylococcus aureus A5177	BB	3,1
Staphylococcus aureus A-5278	BB	>100
Staphylococcus aureus CMX 642A	ГГ	0,39
Staphylococcus aureus NCTC10649M	ДД	0,39
Staphylococcus aureus CMX 553	ЕЕ	0,39
Staphylococcus aureus 1775	ЖЖ	>100
Staphylococcus epidermidis 3519	ЗЗ	0,39
Enterococcus faecium ATCC 6043	ИИ	0,05
Streptococcus bovis A-5169	ИИ	0,02
Streptococcus agalactiae CMX 506	КК	0,05
Streptococcus pyogenes EES61	ЛЛ	0,05
Streptococcus pyogenes 930	ММ	>100
Streptococcus pyogenes PIU 2548	НН	6,2
Micrococcus luteus ATCC 9341	ОО	0,05
Micrococcus luteus ATCC 4696	ПП	0,2
Escherichia coli JHHL	РР	>100
Escherichia coli SS	СС	0,78
Escherichia coli DC-2	ТТ	>100
Candida albicans CCH 442	УУ	>100
Mycobacterium smegmatis ATCC 114	ФФ	3,1
Nocardia Asteroides ATCC9970	ХХ	0,1
Haemophilis influenzae DILL AMP R	ЦЦ	4
Streptococcus Pneumonia ATCC6303	ЧЧ	0,06
Streptococcus Pneumonia GYR 1171	ШШ	0,06
Streptococcus Pneumonia 5979	ЩЩ	>128
Streptococcus Pneumonia 5648	ЩЩА	16

Продовження Таблиці 1

Код органа	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6	Приклад 7
AA	12,5	3,1	25	6,2	8,1	25	3,1
BB	50	3,1	>100	6,2	3,1	25	1,56
BB	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	50	3,1	100	12,5	3,1	6,2	6,2
ДД	6,2	1,56	25	12,5	3,1	6,2	0,78
ЕЕ	25	3,1	25	12,5	3,1	50	3,1
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	50	6,2	50	6,2	3,1	100	3,1
ИИ	12,5	6,2	25	6,2	1,56	6,2	0,78
ИИ	25	3,1	25	1,56	0,78	3,1	0,05
КК	6,2	1,56	25	1,56	0,78	6,2	0,39
ЛЛ	-*	3,1	100	3,1	1,56	6,2	0,39
ММ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
НН	12,5	3,1	100	6,2	3,1	12,5	0,78
ОО	3,1	1,56	12,5	0,78	0,39	6,2	0,2
ПП	6,2	3,1	100	6,2	1,56	12,5	0,78
РР	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25
СС	12,5	3,1	50	6,2	3,1	6,2	0,88
ТТ	>100	>100	>100	>100	100	>100	25
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	>100	25	100	>100	100	100	6,2
ХХ	6,2	0,2	12,5	6,2	0,78	12,5	0,2
ЦЦ	>128	-	-	>128	-	-	16
ЧЧ	4	-	-	8	-	-	0,25
ШШ	4	-	-	4	-	-	0,25
ЩЩ	>128	-	-	>128	-	-	>64
ЩЩА	8	-	-	16	-	-	4

* пропущені дані позначено "-"

Продовження Таблиці 1

Код органа	Приклад 10	Приклад 12	Приклад 14	Приклад 15	Приклад 16	Приклад 17	Приклад 18
AA	6,2	6,2	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
BB	6,2	3,1	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
BB	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
ГГ	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
ДД	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
ЕЕ	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
ЗЗ	6,2	12,5	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
ИИ	6,2	1,56	0,78	1,56	0,78	1,56	0,2
ИИ	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,39	-
КК	1,56	0,78	0,2	0,2	0,39	0,78	0,2
ЛЛ	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78	0,2
ММ	>100	>100	50	100	>100	25	100
НН	1,56	1,56	0,78	3,1	0,78	0,78	0,1
ОО	0,2	0,39	0,39	0,78	0,2	0,39	-
ПП	1,56	0,78	0,78	3,1	0,78	0,78	0,2
РР	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
СС	1,56	0,39	6,2	6,2	6,2	12,5	0,39
ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
ФФ	12,5	-	3,1	6,2	3,2	3,1	-
ХХ	1,56	0,39	3,1	1,56	1,56	3,1	0,1
ЦЦ	64	32	128	>64	128	64	16
ЧЧ	2	0,25	1	1	1	1	0,03
ШШ	2	-	0,25	1	0,25	0,5	-
ЩЩ	>128	>128	128	32	128	32	128
ЩЩА	4	2	2	1	2	2	0,25

Продовження Таблиці 1

Код органа	Приклад 71	Приклад 72	Приклад 73	Приклад 74	Приклад 75	Приклад 102	Приклад 103
AA	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1
BB	0,39	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
BB	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
ГГ	1,56	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
ДД	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1
ЕЕ	3,1	0,2	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
ЖЖ	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	3,1	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
ИИ	1,56	0,05	0,1	0,1	0,1	0,78	0,05
ИИ	0,2	0,01	0,05	0,05	<0,005	0,2	0,01
КК	0,2	0,01	0,05	0,05	0,01	0,2	0,02
ЛЛ	0,39	<0,005	0,05	0,05	0,02	0,2	0,02
ММ	>100	50	12,5	50	3,1	>100	100
НН	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1
ОО	-	0,01	0,1	0,05	0,02	0,2	0,01
ПП	0,78	0,1	0,2	0,2	0,2	0,78	0,1
РР	>100	-	>100	>100	50	>100	100
СС	3,1	0,78	3,1	3,1	0,39	1,56	0,39
ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
УУ	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100
ФФ	25	0,78	0,78	0,39	0,39	25	0,2
ХХ	0,39	0,1	0,39	0,39	0,05	1,56	0,02
ЦЦ	64	8	16	4	3	64	4
ЧЧ	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,5	0,03
ШШ	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,25	0,03
ЩЩ	>128	64	64	32	64	>64	128
ЩЩА	1	0,5	1	0,5	0,5	0,25	0,25

Продолжения Таблиц 1

Код	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад
организм	104	171	172	173	174	175	176
АА	0,05	0,1	100	12,5	3,1	0,2	1,56
ББ	0,05	0,05	100	50	3,1	0,39	0,78
ВВ	>100	>100	100	100	>100	25	>100
ГГ	0,05	0,05	100	12,5	3,1	0,78	1,56
ДД	0,1	0,02	100	12,5	3,1	0,78	0,78
ЕЕ	0,1	0,05	>100	12,5	3,1	0,78	0,78
ЖЖ	>100	>100	100	100	>100	12,5	100
ЗЗ	0,05	0,2	100	12,5	3,1	0,78	0,78
ИИ	0,05	0,05	100	1,56	3,1	0,02	0,2
ИИ	0,01	<=0,005	25	0,78	0,2	0,02	0,05
КК	0,01	0,02	50	0,78	0,39	0,02	0,05
ЛЛ	<=0,005	<=0,005	50	0,78	0,39	0,01	0,05
ММ	1,66	25	50	50	>100	3,1	50
НН	0,1	0,2	25	3,1	1,56	0,39	0,2
ОО	<=0,005	0,01	50	0,78	0,39	0,05	0,05
ПП	0,05	0,39	100	3,1	0,78	0,1	0,2
РР	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
СС	0,39	0,39	>100	50	12,5	0,78	3,1
ТТ	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
УУ	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
ФФ	0,39	0,78	50	3,1	3,1	0,78	0,78
ХХ	0,01	0,05	25	6,2	0,78	0,39	1,56
ЦЦ	2	2	>128	128	128	64	64
ЧЧ	0,03	0,03	16	2	1	0,03	0,25
ШШ	0,03	0,03	16	2	1	0,03	0,25
ЩЩ	16	>16	64	32	>128	8	64
ЩЩА	0,25	1	32	4	2	2	0,25

Продолжения Таблиц 1

Код	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад
организм	179	180	181	182	183	184	185
АА	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1
ББ	6,2	0,1	6,2	0,2	25	1,56	0,1
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1
ДД	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1
ЕЕ	6,2	0,1	6,2	0,39	25	1,56	0,1
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	12,5	0,1	12,5	0,78	25	3,1	0,1
ИИ	1,56	0,05	0,78	0,1	3,1	0,2	0,05
ИИ	0,39	0,02	0,1	0,01	0,78	0,1	<=0,005
КК	0,39	0,05	0,2	0,05	1,56	0,1	0,01
ЛЛ	0,39	0,02	0,1	0,01	1,56	0,1	0,01
ММ	>100	25	>100	100	>100	25	>100
НН	0,78	0,2	0,78	0,39	3,1	1,56	0,2
ОО	1,56	0,02	0,78	0,02	6,2	0,39	0,01
ПП	3,1	0,1	1,56	0,39	25	0,78	0,1
РР	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
СС	6,2	0,2	1,56	0,39	25	12,5	0,39
ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	12,5	0,2	12,5	0,39	>100	6,2	3,1
ХХ	3,1	0,1	0,39	0,2	1,56	3,1	0,1
ЦЦ	>128	4	64	8	>128	>128	8
ЧЧ	0,5	0,03	1	0,125	2	1	0,03
ШШ	0,5	0,03	1	0,25	2	0,5	0,03
ЩЩ	>128	128	>128	>128	>128	32	>128
ЩЩА	0,5	0,25	2	2	2	2	0,5

Продолжения Таблиц 1

Код	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад
организм	186	187	188	189	190	191	192
АА	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
ББ	0,01	0,1	0,1	0,1	0,05	0,05	0,1
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
ДД	0,1	0,1	0,2	0,1	0,02	0,1	0,2
ЕЕ	0,01	0,1	0,1	0,1	0,02	0,05	0,1
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	0,1	0,1	0,2	0,2	0,05	0,05	0,1
ИИ	0,05	0,02	0,05	0,05	0,02	0,05	0,02
ИИ	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	-	0,01
КК	0,01	0,02	<=0,005	<=0,005	<=0,005	0,05	0,01
ЛЛ	0,01	0,01	0,01	<=0,005	<=0,005	0,02	0,01
ММ	3,1	25	25	50	12,5	3,1	50
НН	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
ОО	<=0,005	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01
ПП	0,1	0,02	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
РР	>100	100	>100	100	100	50	>100
СС	0,39	0,39	0,78	0,39	0,2	0,2	0,2
ТТ	>100	>100	>100	50	100	100	100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	0,2	0,78	0,78	0,78	0,78	0,39	3,1
ХХ	0,1	0,1	0,39	0,05	0,1	0,02	0,1
ЦЦ	16	2	8	8	4	2	4
ЧЧ	0,03	0,03	0,03	0,125	0,06	0,03	0,03
ШШ	0,015	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ЩЩ	>128	>16	>64	>32	>128	2	>128
ЩЩА	1	0,25	1	0,5	0,5	0,25	0,25

Продолжения Таблиц 1

Код	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад	Приклад
организм	193	194	195	196	197	198	199
АА	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1
ББ	0,1	0,05	-	-	0,1	0,05	0,1
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,1	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1
ДД	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	0,1
ЕЕ	0,1	0,05	0,05	0,1	0,2	0,02	0,1
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	0,1	0,05	0,05	0,2	0,1	0,1	0,1
ИИ	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05	0,02	<=0,05
ИИ	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,05
КК	0,01	0,01	0,05	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,05
ЛЛ	<=0,005	0,01	0,02	<=0,005	<=0,005	<=0,005	-
ММ	25	0,78	1,56	>100	100	0,39	50
НН	0,05	0,05	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
ОО	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	<=0,005	0,05
ПП	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
РР	100	50	50	>100	100	50	100
СС	0,2	0,39	0,2	0,39	0,2	0,1	0,39
ТТ	>100	100	50	>100	100	50	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	0,39	0,78	0,39	0,2	1,56	0,39	0,78
ХХ	0,05	<=0,005	0,05	0,1	0,1	0,02	0,1
ЦЦ	4		1	8	2	1	4
ЧЧ	0,03	<=0,004	0,03	0,03	0,03	<=0,004	0,008
ШШ	0,015	<=0,004	0,015	0,03	0,03	<=0,004	0,008
ЩЩ	>128	64	4	>128	64	4	>128
ЩЩА	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,125	0,25

Продолжения Таблицы 1

Код органа.	Приклад 200	Приклад 201	Приклад 202	Приклад 203	Приклад 204	Приклад 205	Приклад 206
АА	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
ББ	0,1	0,1	-	0,39	0,1	-	0,39
ВВ	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
ГГ	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
ДД	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
ЕЕ	0,1	0,1	-	0,39	0,1	-	0,78
ЖЖ	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
ЗЗ	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
ИИ	0,02	0,05	-	0,2	0,05	-	0,39
ИИ	0,01	0,01	-	<=0,005	0,01	-	0,1
КК	0,02	0,01	-	0,01	0,01	-	0,39
ЛЛ	-	0,01	-	0,01	0,01	-	0,39
ММ	50	1,56	-	1,56	3,1	-	>100
НН	0,2	0,2	-	0,39	0,2	-	1,56
ОО	0,01	0,05	-	0,02	0,02	-	0,2
ПП	0,2	0,1	-	0,39	0,1	-	1,56
РР	50	50	-	100	>100	-	>100
СС	0,39	0,2	-	0,39	0,78	-	25
ТТ	12,5	50	-	100	>100	-	>100
УУ	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
ФФ	0,78	6,2	-	6,2	0,78	-	3,1
ХХ	0,1	0,2	-	0,39	0,1	-	3,1
ЦЦ	2	2	-	4	4	-	>128
ЧЧ	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,06	0,03	0,5
ШШ	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,06	0,06	0,5
ЩЩ	>128	16	32	16	8	>64	>128
ЩЩА	0,25	1	2	2	0,5	4	4

Продолжения Таблицы 1

Код органа.	Приклад 207	Приклад 208	Приклад 209	Приклад 210	Приклад 211	Приклад 212	Приклад 213
АА	0,1	0,1	0,05	0,1	0,05	0,39	0,2
ББ	0,1	0,39	-	-	0,05	0,39	0,2
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
ДД	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
ЕЕ	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	0,1	0,2	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2
ИИ	0,02	0,1	0,02	0,02	0,01	0,1	0,1
ИИ	<=0,005	0,01	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	0,05
КК	<=0,005	0,01	0,01	<=0,005	0,01	0,1	0,05
ЛЛ	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05	0,02
ММ	1,56	0,78	3,1	0,78	3,1	25	100
НН	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1	0,39	0,39
ОО	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,05	0,05
ПП	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39	0,2
РР	25	25	100	50	25	>100	100
СС	0,2	0,39	0,2	0,2	0,2	0,39	0,39
ТТ	50	50	>100	>100	50	>100	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	0,39	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	0,39
ХХ	0,02	0,2	0,02	0,02	0,05	0,2	0,39
ЦЦ	2	2	2	2	-	8	4
ЧЧ	0,015	0,03	0,03	0,015	<=0,004	0,125	0,03
ШШ	0,015	0,03	0,03	<=0,004	<=0,004	0,25	0,03
ЩЩ	64	4	4	4	16	128	>128
ЩЩА	0,5	1	0,5	0,25	0,25	1	1

Продолжения Таблицы 1

Код органа.	Приклад 214	Приклад 215	Приклад 216	Приклад 217	Приклад 218	Приклад 219	Приклад 221
АА	6,2	0,05	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
ББ	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
ГГ	12,5	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
ДД	12,5	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
ЕЕ	12,5	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
ЗЗ	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,2
ИИ	25	0,05	0,05	0,2	0,05	0,05	0,05
ИИ	6,2	0,01	0,01	0,02	0,01	<=0,005	<=0,005
КК	3,1	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
ЛЛ	1,56	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01
ММ	12,5	0,78	0,78	0,78	6,2	3,1	>100
НН	25	0,1	0,2	0,78	0,2	0,2	0,39
ОО	12,5	0,01	0,05	0,1	0,05	0,05	0,02
ПП	12,5	0,2	0,1	0,39	0,05	0,2	0,2
РР	>100	25	100	50	50	100	12,5
СС	3,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78	0,1
ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12,5
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	100	0,78	0,78	12,5	0,78	0,39	3,1
ХХ	50	0,02	0,1	0,78	0,05	0,05	0,2
ЦЦ	64	2	2	2	2	2	2
ЧЧ	1	0,015	0,015	0,03	0,015	0,03	0,03
ШШ	1	<=0,004	0,015	0,03	0,015	0,03	0,06
ЩЩ	>128	16	0,5	2	4	2	>128
ЩЩА	32	0,25	0,25	2	0,25	0,25	2

Продолжения Таблицы 1

Код органа.	Приклад 222	Приклад 223	Приклад 224	Приклад 225	Приклад 226	Приклад 227	Приклад 228
АА	0,2	0,2	0,39	0,2	0,1	0,2	0,39
ББ	0,1	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
ДД	0,2	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
ЕЕ	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	0,2	0,39	0,39	0,2	0,1	0,2	0,78
ИИ	0,02	0,05	0,01	0,05	0,05	0,05	0,1
ИИ	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	<=0,005	0,02
КК	0,02	<=0,005	<=0,005	0,01	0,02	0,05	<=0,005
ЛЛ	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
ММ	>100	>100	>100	>100	6,2	50	25
НН	0,39	0,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78
ОО	0,01	0,05	0,02	0,02	0,02	0,05	0,2
ПП	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,39	0,39
РР	25	50	25	12,5	6,2	6,2	>100
СС	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,78
ТТ	25	100	25	12,5	12,5	25	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	0,78	3,1	3,1	3,1	0,78	1,56	3,1
ХХ	0,2	0,2	0,1	0,2	0,05	0,05	0,78
ЦЦ	4	4	4	4	2	2	8
ЧЧ	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,125
ШШ	0,06	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,125
ЩЩ	>128	>128	>128	>128	>128	>64	>128
ЩЩА	2	0,5	-	-	2	2	1

Продолжения Таблиц 1

Код органа.	Приклад 229	Приклад 230	Приклад 231	Приклад 232	Приклад 233	Приклад 234	Приклад 235
АА	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
ББ	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
ДД	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
ЕЕ	0,2	0,2	0,05	0,1	0,1	0,1	0,2
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
ИИ	0,05	0,05	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05
ИИ	<=0,005	<=0,005	0,02	0,02	0,02	<=0,005	0,01
КК	0,02	<=0,005	0,02	0,02	0,02	0,05	0,01
ЛЛ	0,01	<=0,005	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
ММ	50	>100	100	>100	100	100	25
НН	0,2	0,05	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2
ОО	0,02	0,05	0,02	0,02	0,02	0,01	0,05
ПП	0,05	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39
РР	>100	100	100	25	50	50	>100
СС	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78
ТТ	>100	>100	100	>100	50	50	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	1,56	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78	0,78
ХХ	0,2	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	3,1
ЦЦ	2	2	2	2	2	2	4
ЧЧ	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ШШ	<=0,004	0,015	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ЩЩ	>128	128	>128	>128	64	>128	32
ЩЩА	0,125	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5

Продолжения Таблиц 1

Код органа.	Приклад 236	Приклад 237	Приклад 238	Приклад 239	Приклад 240	Приклад 241	Приклад 242
АА	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1	3,1	0,2
ББ	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1	-	-
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,2	0,39	0,39	6,2	6,2	6,2	0,2
ДД	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2
ЕЕ	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2
ЖЖ	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,39
ИИ	0,05	0,1	0,05	1,56	0,78	1,56	0,1
ИИ	0,05	0,05	0,02	0,39	0,39	0,39	0,02
КК	0,05	0,05	0,02	0,39	0,39	1,56	0,05
ЛЛ	0,01	0,05	0,02	0,39	0,39	0,78	0,01
ММ	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100
НН	0,2	0,2	0,2	1,56	0,78	6,2	0,2
ОО	0,05	0,05	0,05	0,39	0,39	0,78	0,05
ПП	0,2	0,39	0,2	1,56	1,56	3,1	0,39
РР	50	>100	100	>100	>100	>100	>100
СС	0,39	0,39	0,39	6,2	3,1	1,56	0,78
ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	0,39	0,78	0,2	50	6,2	100	0,78
ХХ	0,2	0,39	0,1	3,1	1,56	6,2	0,39
ЦЦ	4	16	8	64	32	16	8
ЧЧ	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,5	0,03
ШШ	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,25	0,03
ЩЩ	32	>128	>64	>128	>128	>128	>128
ЩЩА	0	0,5	0,25	1	1	4	0,25

Продолжения Таблиц 1

Код органа.	Приклад 243	Приклад 244	Приклад 245	Приклад 246	Приклад 247	Приклад 248	Приклад 249
АА	0,05	0,1	0,1	0,78	0,05	0,05	0,1
ББ	0,05	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05	0,1
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,05	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05	0,2
ДД	0,1	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05	0,2
ЕЕ	0,05	0,1	0,2	0,78	0,05	0,02	0,1
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	0,1	0,2	0,1	0,78	0,05	0,05	0,1
ИИ	0,02	0,05	0,05	0,2	0,02	0,02	0,05
ИИ	0,02	0,01	0,05	0,1	<=0,005	0,02	0,01
КК	0,02	<=0,005	0,02	0,2	0,01	<=0,005	0,02
ЛЛ	0,02	0,02	0,02	0,2	0,01	<=0,005	0,02
ММ	6,2	1,56	0,78	>100	0,39	0,39	100
НН	0,1	0,2	0,1	0,39	0,1	0,1	0,1
ОО	0,02	0,02	0,05	0,2	0,01	0,02	0,01
ПП	0,02	0,2	0,2	0,78	0,02	0,1	0,1
РР	50	50	50	>100	25	50	100
СС	0,2	0,1	0,05	0,78	0,2	0,39	0,39
ТТ	50	25	25	>100	25	50	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	0,39	0,78	0,78	50	0,39	0,39	0,39
ХХ	0,05	0,02	0,05	0,78	0,01	0,02	0,1
ЦЦ	4	2	2	16	1	1	4
ЧЧ	0,03	0,03	0,03	0,25	<=0,004	0,03	0,03
ШШ	0,03	0,03	0,03	0,125	<=0,004	0,03	0,03
ЩЩ	128	64	64	>128	4	4	>128
ЩЩА	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25

Продолжения Таблиц 1

Код органа.	Приклад 250	Приклад 251	Приклад 252	Приклад 253	Приклад 254	Приклад 255	Приклад 256
АА	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,05
ББ	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05
ДД	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05
ЕЕ	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,02
ЖЖ	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,1
ИИ	0,05	0,1	0,05	0,05	0,02	0,05	0,02
ИИ	0,01	0,02	0,02	0,02	<=0,005	0,02	0,01
КК	0,01	0,05	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
ЛЛ	0,01	0,05	0,05	0,01	0,01	0,02	0,01
ММ	6,2	6,2	3,1	0,78	0,78	50	25
НН	0,2	0,2	0,1	0,05	0,1	0,2	0,2
ОО	0,1	0,02	0,02	0,01	0,02	0,05	0,01
ПП	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1
РР	100	>100	>100	50	25	100	100
СС	0,39	1,56	0,78	0,2	0,2	0,2	0,2
ТТ	>100	>100	>100	50	100	>100	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	0,78	0,2	0,2	0,2	0,78	3,1	1,56
ХХ	0,1	0,05	0,05	0,02	0,01	0,05	0,05
ЦЦ	4	16	2	2	2	2	2
ЧЧ	0,03	0,125	0,03	0,015	<=0,004	0,03	0,03
ШШ	0,03	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03	0,03
ЩЩ	16	>128	4	1	2	16	16
ЩЩА	0,5	1	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

Продолжения Таблицы 1

Код органа	Приклад 257	Приклад 258	Приклад 259	Приклад 260	Приклад 261А	Приклад 261В	Приклад 262
АА	0,2	0,78	6,2	25	6,2	3,1	0,78
ББ	0,2	0,39	6,2	25	6,2	3,1	0,78
ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,2	0,78	12,5	25	12,5	6,2	0,78
ДД	0,2	0,39	6,2	25	12,5	3,1	0,78
ЕЕ	0,2	0,78	6,2	25	12,5	3,1	0,78
ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ЗЗ	0,2	0,78	6,2	25	6,2	6,2	0,78
ИИ	0,1	0,39	0,78	3,1	1,56	0,78	0,39
ИИ	0,01	0,05	0,39	0,78	0,39	0,39	<=0,005
КК	0,05	0,1	0,78	0,78	0,39	0,39	0,05
ЛЛ	0,01	0,05	0,39	0,78	0,39	0,39	0,1
ММ	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
НН	0,2	0,2	1,56	12,5	1,56	0,78	0,78
ОО	0,05	0,1	0,78	1,56	0,78	0,39	0,1
ПП	0,2	0,39	1,56	3,1	3,1	1,56	0,39
РР	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
СС	0,78	0,78	1,56	6,2	6,2	6,2	1,56
ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	0,39	12,5	12,5	>100	25	25	6,2
ХХ	0,2	0,39	3,1	30	6,2	6,2	0,39
ЦЦ	8	32	128	64	64	32	16
ЧЧ	0,125	0,03	1	2	1	0,5	0,03
ШШ	0,125	0,03	1	1	1	0,5	0,03
ЩЩ	128	>128	>128	>64	>128	>128	>128
ЩЩА	0,5	0,125	4	16	2	1	0,5

Продолжения Таблицы 1

Код органа	Приклад 263	Приклад 264	Приклад 265	Приклад 266	Приклад 267	Приклад 268	Приклад 269
АА	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
ББ	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
ВВ	>100	>100	50	>100	>100	25	-
ГГ	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
ДД	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
ЕЕ	0,05	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
ЖЖ	>100	>100	25	>100	>100	25	-
ЗЗ	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	0,39	-
ИИ	0,02	0,01	0,05	0,1	0,05	0,2	-
ИИ	0,01	<=0,005	<=0,005	0,01	<=0,005	0,1	-
КК	0,02	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	0,1	-
ЛЛ	0,02	0,01	0,01	0,01	<=0,005	0,1	-
ММ	50	3,1	6,2	6,2	1,56	25	-
НН	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,39	-
ОО	0,02	<=0,005	0,01	0,02	<=0,005	0,1	-
ПП	0,2	0,2	0,05	0,2	0,05	0,39	-
РР	>100	100	>100	>100	25	>100	-
СС	0,78	0,1	0,78	0,78	0,2	3,1	-
ТТ	>100	100	>100	>100	25	>100	-
УУ	>100	>100	50	>100	>100	>100	-
ФФ	0,78	0,78	0,2	0,39	0,39	0,39	-
ХХ	0,2	0,01	0,2	0,1	0,02	0,39	-
ЦЦ	4	2	4	4	2	16	-
ЧЧ	0,015	0,03	0,015	0,06	0,03	0,125	0,06
ШШ	0,015	0,015	0,015	0,03	0,03	0,125	0,06
ЩЩ	>128	>128	32	2	8	8	2
ЩЩА	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	1	0,5

Продолжения Таблицы 1

Код органа	Приклад 270	Приклад 271	Приклад 272	Приклад 273	Приклад 274	Приклад 275	Приклад 276
АА	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
ББ	0,1	0,78	0,1	0,2	0,1	0,2	0,78
ВВ	>100	>100	100	>100	>100	>100	50
ГГ	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
ДД	0,2	0,78	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
ЕЕ	0,1	0,39	0,1	0,2	0,05	0,2	0,78
ЖЖ	>100	100	50	>100	>100	>100	25
ЗЗ	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
ИИ	0,05	0,39	0,05	0,1	0,05	0,1	0,2
ИИ	0,05	0,1	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02
КК	0,05	0,2	0,02	0,02	0,01	0,05	0,1
ЛЛ	0,05	0,1	0,05	0,05	0,01	0,02	0,02
ММ	3,1	6,2	3,1	12,5	6,2	12,5	25
НН	0,2	0,39	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
ОО	0,02	0,2	0,05	0,05	0,01	0,02	0,1
ПП	0,2	0,78	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
РР	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
СС	0,39	3,1	0,78	0,78	0,2	0,78	6,2
ТТ	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
ФФ	0,39	1,56	0,2	0,78	0,78	0,39	0,78
ХХ	0,1	0,78	0,2	0,39	0,05	0,2	1,56
ЦЦ	16	64	32	8	4	8	8
ЧЧ	0,03	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03	0,125
ШШ	0,03	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03	0,125
ЩЩ	2	8	16	16	8	4	16
ЩЩА	0,25	1	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5

Продолжения Таблицы 1

Код органа	Приклад 277	Приклад 278	Приклад 279	Приклад 280	Приклад 281	Приклад 282	Приклад 283
АА	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1
ББ	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1
ВВ	>100	>100	50	50	>100	100	100
ГГ	1,56	0,05	0,78	0,39	0,78	0,2	0,1
ДД	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1
ЕЕ	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1
ЖЖ	>100	>100	50	25	>100	100	50
ЗЗ	1,56	0,1	0,39	0,39	0,78	0,2	0,2
ИИ	0,78	0,05	0,2	0,2	0,39	0,05	0,05
ИИ	0,39	0,01	0,05	0,05	0,05	0,01	0,01
КК	0,2	0,01	0,02	0,05	0,1	<=0,005	0,02
ЛЛ	0,2	<=0,005	-	0,1	0,1	<=0,005	<=0,005
ММ	50	1,56	25	12,5	50	25	3,1
НН	1,56	0,2	0,39	0,39	0,39	0,1	0,2
ОО	0,39	0,01	0,05	0,1	0,2	0,05	0,01
ПП	3,1	0,1	0,39	0,78	0,78	0,2	0,2
РР	>100	25	>100	>100	>100	>100	>100
СС	6,2	0,39	1,56	1,56	3,1	0,78	0,78
ТТ	>100	12,5	>100	>100	>100	>100	>100
УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	3,1	0,78	0,78	3,1	3,1	1,56	0,39
ХХ	3,1	0,02	0,78	6,2	3,1	0,2	0,2
ЦЦ	>128	4	8	8	32	8	2
ЧЧ	0,5	0,03	0,03	0,06	0,25	0,03	<=0,004
ШШ	0,5	0,03	0,03	0,06	0,25	0,03	<=0,004
ЩЩ	32	128	32	16	64	16	4
ЩЩА	4	0,5	0,5	1	1	0,25	0,125

Продовження Таблиці 1

Код організм	Приклад 284	Приклад 285	Приклад 286	Приклад 282	Приклад 288	Приклад 289
АА	0,2	3,1	6,2	0,1	0,1	0,2
ББ	0,2	3,1	6,2	0,1	0,2	0,2
ВВ	50	>100	>100	>100	>100	>100
ГГ	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
ДД	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
ЕЕ	0,2	3,1	6,2	0,02	0,39	0,2
ЖЖ	50	>100	>100	>100	100	>100
ЗЗ	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
ИИ	0,05	0,39	1,56	0,05	0,39	0,2
ИИ	0,02	0,2	0,39	0,02	0,01	0,02
КК	0,02	0,2	0,2	0,02	0,02	0,1
ЛЛ	<=0,005	0,05	0,78	0,02	0,1	0,1
ММ	25	100	100	3,1	12,5	>100
НН	0,2	0,78	1,56	0,1	0,39	0,39
ОО	0,05	0,39	1,56	0,02	0,02	0,05
ПП	0,2	0,39	3,1	0,2	0,39	0,39
РР	>100	>100	>100	50	>100	>100
СС	1,56	12,5	12,5	0,39	3,1	3,1
ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
УУ	50	>100	>100	>100	>100	>100
ФФ	0,2	6,2	25	0,39	0,39	1,56
ХХ	0,78	1,56	12,5	0,05	0,39	0,39
ЦЦ	4	>128	128	2	8	64
ЧЧ	0,03	0,25	1	0,03	0,125	0,25
ШШ	0,03	0,25	0,5	0,03	0,125	0,25
ЩЩ	32	64	64	4	16	>128
ЩЩА	0,25	1	2	0,5	1	1

Продовження Таблиці 1

Код організм	Приклад 290	Приклад 291	Приклад 292	Приклад 293
АА	0,1	0,05	0,1	0,39
ББ	0,1	0,05	0,1	0,39
ВВ	50	>100	>100	>100
ГГ	0,1	0,05	0,1	0,39
ДД	0,1	0,05	0,1	0,39
ЕЕ	0,1	0,05	0,1	0,39
ЖЖ	25	>100	>100	>100
ЗЗ	0,1	0,05	0,05	0,39
ИИ	0,05	0,02	0,02	0,1
ИИ	<=0,005	<=0,005	<=0,005	0,02
КК	<=0,005	<=0,005	0,02	0,05
ЛЛ	0,01	<=0,005	0,01	0,02
ММ	6,2	3,1	12,5	>100
НН	0,1	0,1	0,05	0,78
ОО	0,01	<=0,005	0,02	0,05
ПП	0,05	0,05	0,1	0,2
РР	>100	25	50	>100
СС	0,78	0,1	0,2	0,78
ТТ	>100	50	100	>100
УУ	50	>100	>100	>100
ФФ	0,2	0,39	0,78	12,5
ХХ	0,2	0,01	0,02	0,78
ЦЦ	4	2	2	16
ЧЧ	0,015	<=0,004	0,03	0,03
ШШ	0,015	<=0,004	0,03	0,03
ЩЩ	32	1	16	>128
ЩЩА	0,25	0,125	0,25	0,5

Фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції цього винаходу містять терапевтичне ефективну кількість сполуки цього винаходу, приготовленої разом з одним чи кількома фармацевтичне прийнятними носіями. У цьому тексті термін "фармацевтичне прийнятний носій" означає нетоксичний, інертний твердий, напівтвердий або рідкий наповнювач, розріджувач, речовина для інкапсуляції або допоміжна композиція будь-якого типу. Деякими прикладами речовин, які можуть служити фармацевтичне прийнятними носіями, є цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза, крохмаль, такі як зерновий крохмаль та картопляний крохмаль, целюлоза та її похідні, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та ацетатцелюлоза, порошкоподібний трагакант, мальт, желатин, тальк, наповнювачі, такі як какао-масло і парафін для супозиторіїв, олії, такі як арахісова олія, олія насіння бавовни, соняшникова олія, кунжутова олія, маслинна олія, кукурудзяна олія та олія сої, гліколи, такі як пропіленгліколь, естери, такі як етилолеат та етиллаурат, агар, буферні агенти, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію, алгінова кислота, вода без пірогену, ізотонічний соляний розчин, розчин Рінгера, етиловий спирт, крім того, фосфатні буферні розчини, як і інші нетоксичні сумісні змащувачі, такі як лаурилсульфат натрію та стеарат магнію, а також забарвлюючі агенти, вивільнюючі агенти, агенти для створення покриття, підсолоджувальні агенти,

агенти для створення приємного смаку та запаху, консерванти та антиоксиданти можуть також бути присутніми у композиції, на розсуд того, хто створює композицію. Фармацевтичні композиції цього винаходу вводять в організм людини та інших тварин оральним, ректальним, парентеральним, внутрішньоцистернальним, внутрішньоматочним, внутрішньочеревним, поверхнево-місцевим (тобто за допомогою порошоків, мазі або краплини), букально або у вигляді вприскування через ротову або носову порожнину.

До рідких дозованих форм для орального введення належать фармацевтичне прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. Крім активних сполук, рідкі дозовані форми містять інертні розріджувачі, які зазвичай використовують у галузі, такі як, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олія (зокрема, олія бавовни, земляних горіхів, кукурудзи, олія з зародків, маслинова, касторова, а також кунжутова олія), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленові гліколи та естери жирної кислоти або сорбіт, а також їх суміші. Крім інертних розріджувачів, композиції для орального введення можуть також включати допоміжні компоненти, такі як зволожувальні агенти, емульгуючі та суспензуючі агенти, підсолодку

вальні агенти, агенти для створення приємного смаку, а також запаху

Препарати для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні розчини та масляні суспензії приготують згідно з відомими в галузі способами, з використанням відповідних диспергуючих або зволожуючих агентів, а також суспендуючих агентів. Стерильною композицією для ін'єкцій може також бути стерильний розчин, суспензія або емульсія у нетоксичному, прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, такому як розчин у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв та розчинників, які можуть використовуватися у цьому винаході, є вода, розчин Рінгера, U S P та ізотонічного розчину хлориду натрію. Крім того, стерильні, стабілізовані олії звичайно використовують як розчинник або суспендуюче середовище. З цією метою можуть застосовувати будь-яку м'яку стабілізовану олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для приготування композицій для ін'єкції використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Композиції для ін'єкції стерилізують, наприклад, шляхом фільтрування через фільтр, що затримує бактерії, або шляхом введення стерилізуючих агентів у вигляді стерильних твердих композицій, які перед використанням розчиняють або диспергують у стерильній воді або іншому стерильному придатному для ін'єкції середовищі.

З метою продовження терміну дії препарату часто потрібно сповільнити поглинання препарату після виконання підшкірної або внутрішньої м'язової ін'єкції. Цього можна досягти шляхом використання рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини зі слабкою розчинністю у воді. Швидкість поглинання препарату у такому разі залежить від швидкості його розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від розмірів та форми кристалів. Як варіант, уповільнення поглинання препарату, що його вводять парентеральним шляхом, досягається шляхом розчинення або перетворення препарату на суспензію у олійному носії. Придатні для ін'єкцій форми препаратів виготовляють шляхом запаювання серії мікрокапсул препарату у біорозщеплюваних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення кількості препарату та кількості полімеру і від природи конкретного застосованого полімеру швидкість вивільнення препарату можна контролювати. До прикладів інших біорозщеплюваних полімерів належать полі(ортоестери) та полі(ангідриди). Придатні для ін'єкцій композиції уповільненої дії приготують також шляхом "уповільнення" препарату у ліпосомах або мікроемульсіях, які є сумісними зі тканинами організму.

Композиції для ректального або вагінального введення представлені переважно супозиторіями, які приготують шляхом змішування сполук цього винаходу з відповідними не подразнюючими наповнювачами або носіями, такими як какао-масло, поліетиленгліколь або парафін для супозиторіїв, які є твердими при температурі оточуючого середовища, але стають рідкими при температурі тіла, і, таким чином, розплавляються у ректальній

чи вагінальній порожнині та вивільнюють активну сполуку.

До твердих лікарських форм препарату для орального введення належать капсули, таблетки, драже, порошки, а також гранули. У таких твердих формах дозування активну сполуку змішують з принаймні одним інертним, фармацевтичне прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або дикальцій фосфат та/або а) наповнювачі або додаткові речовини, такі як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт, а також кремнієва кислота, б) зв'язувачі, такі як карбоксиметилцелюлоза, альбумін, желатин, полівинілпіролідон, сахароза, а також акація, в) зволожувальні агенти, такі як гліцерин, г) розщеплюючі агенти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, крохмаль з картоплі або тапіоки, алінова кислота, деякі силікати, а також карбонат натрію, д) агенти для сповільнення розчинення, такі як парафін, е) прискорювачі поглинання, такі як четвертинні солі амонію, ж) зволожуючі агенти, такі як цетиловий спирт та моностеарат гліцерину, з) абсорбенти, такі як каолінова та бентонітова глина, а також і) змащувачі, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколи, лаурилсульфат натрію, а також їх суміші. У разі застосування капсул, таблеток та драже у формі дозування також використовують буферні агенти.

Тверді композиції аналогічного типу також застосовують як наповнювачі у м'яких та твердих заповнених желатином капсулах з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколей з високою молекулярною вагою і т.п.

Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок, а також гранул приготують у покритті та у оболонках, таких як покриття, розраховане для розчинення у кишечнику, та іншому покритті, добре відомому у галузі приготування фармацевтичних композицій. Вони, як варіант, містять агенти, що роблять покриття непрозорим, і їх виготовляють з композицій, які вивільнюють лише активний компонент(и), або в оптимальному варіанті у певних частинах шлунково-кишкового тракту, як варіант, з продовженою у часі дією. До прикладів варіантів реалізації композицій, які можуть застосовувати для цього, належать полімерні речовини та парафіни.

Тверді композиції аналогічного типу також застосовують як наповнювачі у м'яких та твердих заповнених желатином капсулах з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколей з високою молекулярною вагою і т.п.

Активні сполуки можуть також бути у мікроінкапсульованій формі з одним чи кількома наповнювачами, описаними вище. Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок, а також гранул приготують у покритті та у оболонках, таких як покриття, розраховане для розчинення у кишечнику, вивільнення контрольного покриття, і іншому покритті, добре відомому у галузі приготування фармацевтичних композицій. У таких твердих формах дозування активну сполуку змішують з принаймні одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль.

Такі лікарські форми можуть також включати, за звичайних умов, додаткові речовини, інші, ніж інертні розріджувачі, наприклад, введені до складу таблетки змащувачі та інші додані до складу таблеток допоміжні агенти, такі як стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза. У разі застосування капсул, таблеток та драже у формі дозування також використовують буферні агенти. Вони, як варіант, містять агенти, що роблять покриття непрозорим, і їх виготовляють з композицій, які вивільнюють лише активний компонент(и), або в оптимальному варіанті у певних частинах шлунково-кишкового тракту, як варіант, з продовженням у часі дією. До прикладів композицій, які можуть застосовувати для цього, належать полімерні речовини та парафіни.

До лікарських форм, для місцевого - поверхневого або трансдермального введення сполуки цього винаходу належать мазі, пасти, креми, посьйони, гелі, порошки, розчини, аерозолі, лікарські форми для інгаляції або пластирі. Активний компонент змішують в умовах стерильності з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими потрібними консервантами або буферами, якщо у цьому виникає необхідність. Препарати для лікування очей, краплі для закапування у вухо, стандартні дози для лікування очей також мають бути включені до об'єму цього винаходу.

Мазі, пасти, креми та гелі містять, на додачу до активної сполуки цього винаходу, наповнювачі, такі як тваринні та рослинні жири, олії, віск, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколи, сполуки кремнію, бентоніти, кремнієва кислота, тальк та оксид цинку або їх суміші.

Порошки та аерозолі можуть містити, на додачу до сполук цього винаходу, наповнювачі, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію та поліамідний порошок або суміші цих речовин. Аерозолі можуть додатково містити побутові пропеланти (легкі речовини), такі як хлорфторуглеводні.

Трансдермальні пластирі мають додаткову перевагу у тому розумінні, що дозволяють здійснювати контрольоване введення сполуки до організму. Такі лікарські форми можна приготувати шляхом розчинення або диспергування сполуки у нормальному середовищі. Підсилювачі потинання також використовують для збільшення проникнення сполуки крізь шкіру. Швидкість проникнення контролюють або шляхом встановлення контрольної мембрани, або шляхом диспергування сполуки у полімерному каркасі або гелі.

Згідно зі способами лікування цього винаходу від бактеріальних заражень лікують або їх виникненню запобігають - в організмі таких пацієнтів, як людина або нижчий ссавець - шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу, у таких кількостях і протягом такого часу, який є необхідним для досягнення потрібного результату. Під "терапевтично ефективною кількістю" сполуки цього винаходу слід розуміти необхідну та достатню кількість сполуки для лікування бактеріальних заражень, при обґрунтованому співвідношенні користь/ризик, прийнятному для будь-якого способу медичного лікування. Проте слід розуміти, що сумарну дозу введення на

добу сполук та композицій цього винаходу має визначати на свій розсуд лікар-куратор. Конкретний рівень терапевтично ефективної дози для будь-якого конкретного пацієнта залежить від багатьох різних факторів, включаючи характер та тяжкість захворювання, активності конкретної застосовуваної сполуки, конкретної застосовуваної композиції, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі та режиму харчування пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості виділення конкретної застосовуваної сполуки, тривалості лікування, ліків, застосовуваних у комбінації з препаратом цього винаходу або тих ліків, що випадково вживалися паралельно з конкретною застосовуваною сполукою, а також від інших факторів, добре відомих у галузі.

Сумарна доза сполук цього винаходу на добу, що її вводять людині або іншому ссавцеві у єдиний чи у окремих дозах, може становити, наприклад, від 0,01 до 50 мг/кг ваги тіла або більше, зазвичай від 0,1 до 25 мг/кг ваги тіла. Єдина доза може містити таку кількість композиції або кратних цій кількості частин, щоб вона могла дорівнювати сумарній дозі на добу. Зазвичай схеми лікування згідно з цим винаходом передбачають введення в організм хворого від близько 10 мг до близько 2000 мг сполуки(сполук) цього винаходу на добу в єдиний або кількох дозах.

Скорочення

Скорочення, які використано у описах схеми та наведених нижче Прикладах, є такими: AIBN означає азобісізобутиронітрил, Bu₃SnH означає трибутилгидрид, CDI означає карбонілдіімідазол, DBU означає 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен, DEAD означає діетипазодикарбоксилат, DMF означає диметилформамід, DMSO означає диметилсульфоксид, DPPA означає дифенілфосфорілазид, Et₃N означає третиламін, EtOAc означає етилацетат, Et₂O означає діетиловий ефір, EtOH означає етанол, HOAc означає оцтову кислоту, MeOH означає метанол, NaN(TMS)₂ означає біс(триметилсиліл)амід натрію, NMMO означає N-метилморфолін N-оксид, TEA означає третиламін, THF означає тетрагідрофуран, і TPP означає трифенілфосфін.

Синтетичні способи

Сполуки та способи цього винаходу можна краще зрозуміти у зв'язку з наведеними нижче синтетичними схемами I-VI (їх слід шукати у тексті одразу після опису схем), які ілюструють способи, за допомогою яких приготували сполуки цього винаходу. Сполуки цього винаходу приготували стандартними способами, описаними нижче. Групи A, B, D, E, W, X, Y, Z, R^a, R^b, R^c та R^d є такими, як описано вище, за винятком спеціально зазначених випадків.

Приготування сполук цього винаходу. Формули VIII з еритроміцину A відображено на Схемах Ia та Ib. Приготування захищеного еритроміцину A описано у таких патентах США, як US 4,990,602, US 4,331,803, US 4,680,368, а також US 4,670,549, посилання на які наведено у цьому тексті.

Також наведено посилання на Європейську патентну заяву EP 260,938. У загальному випадку C-9-карбонільна група сполуки 1 захищена як оксим, (V являє собою =N-O-R³ або =N-O-C(R³)(R⁴)-

$O-R^3$, де R^3 описано вище і R^8 та R^9 незалежно вибирають з групи, до якої належать (а) водень, (б) незаміщений C_1-C_{12} -алкіл, (в) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений арилом, а також (г) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений арилом, або R^9 та R^{10} , взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднуються, утворюють C_3-C_{12} -циклоалкільне кільце. Найкращою карбоніл-захисною групою V є $O-(1\text{-ізопропоксициклогексил})$ оксим.

Групи 2'- та 4''-гідрокси з 2 захищені шляхом реакції з відповідним

гідрокси-захисним реагентом, таким як ті, що їх описали T W Greene та P G M Wuts у роботі *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2-е вид., John Wiley & Son, Inc., 1991, на яку у цьому тексті наведено посилання. До гідрокси-захисних груп належать, наприклад, оцтовий ангідрид, бензойний ангідрид, бензилхлороформат, гексаметилдисипазан або триалкілсилілхлорид у апротонному розчиннику. Прикладами апротонних розчинників є дихлорметан, хлороформ, ДМФ, тетрагідрофуран (THF), N-метил піролідінон, диметилсульфоксид, діетилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, гексаметилфосфорний триамід, їх суміш або суміш одного з цих розчинників з ефіром, тетрагідрофураном, 1,2-диметоксетаном, ацетонітрилом, етилацетатом, ацетоном і т.п. Апротонні розчинники не справляють шкідливого впливу на реакцію і у оптимальному варіанті являють собою дихлорметан, хлороформ, ДМФ, тетрагідрофуран (THF), N-метилпіролідінон або їх суміш. Захист груп 2'- та 4''-гідрокси з 2 виконують послідовно або одночасно з одержанням сполуки 3, де RP являє собою гідрокси-захисну групу. Оптимальною захисною групою RP є триметилсиліл.

Групу 6-гідрокси сполуки 3 після цього алкілювали шляхом реакції з алкілюючим агентом у присутності основи з одержанням сполуки 4. До алкілюючих агентів належать алкілхлориди, броміди, йодиди або алкілсульфонати. Конкретними прикладами алкілюючих агентів є аліл бромід, пропаріл бромід, бензил бромід, 2-фторетил бромід, 4-нїтробензил бромід, 4-хлорбензил бромід, 4-метокси бензил бромід, α -бром-р-толуїлтрил, цинаміл бромід, метил 4-бромкротонат, кротил бромід, 1-бром-2-пентен, 3-бром-1-пропеніл фенілсульфон, 3-бром-1-триметилсиліл-1-пропін, 3-бром-2-октин, 1-бром-2-бутин, 2-піколілхлорид, 3-піколілхлорид, 4-піколілхлорид, 4-бромметилхінолін, бромацетонітрил, епіхлоргідрин, бромфторметан, бромніторметан, метилбромацетат, метоксиметилхлорид, бромацетамід, 2-бромацетофенон, 1-бром-2-бутанон, бромхлорметан, бромметилфенілсульфон, 1,3-дибром-1-пропін і т.п. Прикладами алкілсульфонатів є аліл O-тозилат, 3-фенілпропіл-O-трифторметансульфонат, n-бутил -O-метансульфонат і т.п. Прикладами застосовуваних розчинників є апротонні розчинники, такі як диметилсульфоксид, діетилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метил-2-піролідон, гексаметилфосфорний триамід, їх суміш або суміш одного з тих розчинників з ефіром, тетрагідрофураном, 1,2-диметоксетаном, ацетонітрилом, етилацетатом, ацетоном і т.п. Прикладами застосовуваних основ є гідроксид калію,

гідроксид цезію, гідроксид тетраалкіламонію, гідрид натрію, гідрид калію, ізопропоксид калію, калію трет-бутоксид, калію ізобутоксид і т.п.

1 Депротектування 2'- та 4''-гідроксильних груп після цього виконують згідно з описаними у спеціальній літературі способами, наприклад, у T W Greene та P G M Wuts у *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2-е вид., John Wiley & Son, Inc., 1991, посилання на яку наведено у цьому тексті. Умови, в яких проводили депротектування 2'- та 4''-гідроксильних груп, зазвичай призводили до перетворення X на $=N-OH$ (Наприклад, використання оцтової кислоти у ацетонітрилі та воді призводило до депротектування 2'- та 4''-гідроксильних груп і перетворення X з $=N-O-R^3$ або $=N-O-C(R^8)(R^9)-O-R^3$, де R^3 , R^8 та R^9 є такими, як описано вище, на $=N-OH$). В інших випадках конверсії проводять як окрему стадію.

Реакцію деоксидування проводять згідно зі способами, описаними у спеціальній літературі, наприклад, у Greene (op cit) та ін. Прикладами деоксидуючого агента є неорганічні сполуки оксидів сірки, такі як піросульфат натрію, піросульфат натрію, тиосульфат натрію, сульфат натрію, сульфат натрію, піросульфат натрію, метабісульфіт натрію, дитіонат натрію, тиосульфат калію, метабісульфіт калію і т.п. Прикладами застосовуваних розчинників є протонні розчинники, такі як вода, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, триметилсіланол або суміш одного чи декількох зазначених розчинників і т.п. Реакцію деоксидування краще виконувати у присутності органічної кислоти, такої як мурашина кислота, оцтова кислота та трифтороцтова кислота. Кількість застосовуваної кислоти складає від близько 1 до близько 10 еквівалентів застосовуваної кількості сполуки 5. У оптимальному варіанті деоксидування виконують з використанням органічної кислоти, такої як мурашина кислота, у етанолі та воді з одержанням потрібного продукту 6.

Перетворення 6-6-заміщеної похідної еритроміцину на 6-заміщений кетолід описано у схемі 16. Кладинозну складову макролідів 6 видаляють або за допомогою гідролізу з використанням слабкої водної розчину кислоти, або за допомогою ферментного гідролізу з одержанням 7. До типових кислот належать розбавлена хлористоводнева (соляна) кислота, сірчана кислота, хлорна кислота, хлороцтова кислота, дихлороцтова кислота або трифтороцтова кислота. До відповідних розчинників для реакції належать метанол, етанол, ізопропанол, бутанол і т.п. Час проведення реакції зазвичай становить від 0,5 до 24 годин. Температура реакції в оптимальному варіанті становить від -10 до 35°C . Група 2'-гідрокси 7 є захищеною з використанням відповідного гідрокси-захисного реагента, такого як оцтовий ангідрид, бензоїл ангідрид, бензилхлороформат або триалкілсиліл хлорид у апротонному розчиннику, описаному вище, у оптимальному варіанті у дихлорметані, хлороформі, ДМФ (DMF), тетрагідрофурані (THF), N-метилпіролідініні або їх суміші. Найкращою захисною групою Rp є бензоат. Можна поміняти місцями стадії видалення кладинози і захисту груп гідрокси без впливу на результат.

Групу 3-гідрокси з 8 окиснюють до утворення кетону 9 з використанням модифікованої процедури окиснення (Swern oxidation procedure). Прийнятими агентами окиснення є N-хлорсукцинімід-диметилсульфід або карбодіімід-диметилсульфоксид. У типовому Прикладі, 8 додають у заздалегідь приготувану комплексну сполуку N-хлорсукциніміду та диметилсульфіду у хлорованому розчиннику, такому як метиленхлорид, при температурі від -10 до 25°C. Після перемішування протягом 0,5 - 4 годин додають третинний амін, такий як третиламін або основа Хюніга (Hunig's base), з одержанням відповідного кетону 2'-гідрокси-захисну групу з 9 після цього видаляють стандартними способами, з одержанням потрібного кетоліду VIII. Якщо R^p являє собою естер, такий як ацетат або бензоат, сполуки депротектують шляхом обробки метанолом або етанолом. Якщо R^p являє собою триалкілсилільну групу, сполуки депротектують шляхом обробки фторидом у THF або ацетонітрилі.

Оксимну похідну після цього приготувають шляхом реакції сполуки VIII, де X являє собою O, з гідроксиламіном гідрохлоридом у присутності основи, або гідроксиламіном у присутності кислоти, як описано у Пат. США №5,274,085 з утворенням сполук, де R¹ являє собою H. Реакція із заміщеним гідроксиламіном R¹ONH₂ призводить до утворення сполук, в яких R¹ є іншим, ніж H. Як варіант сполуки, де R¹ є іншим, ніж H, приготувають шляхом створення спочатку незаміщеного оксиму, описаного вище, який далі піддають реакції з R¹X', де X' являє собою відповідну відщеплювану групу, наприклад, галоген.

Приготування сполук цього винаходу. Формули (IX), де L являє собою CO і T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- відображено на Схемах 1в та 4. Згідно зі схемою 1в 6-О-заміщену сполуку 6 перше захищають відповідною гідрокси-захисною групою з одержанням сполуки 6А, за допомогою процедур, згаданих вище. Сполуку 6А після цього обробляють гексаметилдисилазидом натрію та карбонілдіімідазолом з одержанням сполуки 6В. Зокрема, обробка сполуки 6В водним розчином аміаку призводить до утворення циклічного карбамату 6В, де R^e являє собою H. Аналогічним чином реакція сполуки 6В зі сполукою змінює Формули H²N-W-Rd призводить до утворення циклічного карбамату, в якому R^e являє собою -W-Rd.

Інші або додаткові процедури використовують для приготування сполуки Формули (IX), де L являє собою CO і T являє собою -N(W-R^d)-. Наприклад, обробка сполуки 6В, де R^e являє собою H, алкілюючим агентом формули R^d-галоген, де R^d є таким, як описано вище, дає сполуки 6В, в яких R^e являє собою W-R^d, W відсутній і R^d є таким, як описано вище.

Реакція сполуки 6В з гідразинем формули H₂N-NH-R^d призводить до утворення циклічного карбамату і дає сполуку 6В, де R^e являє собою W-R^d, W являє собою -NH- і R^d є такими, як описано вище. Якщо незаміщений гідразин являє собою реагент, остаточним продуктом є сполука 6В, де R^e являє собою -N(W-R^d)-, де (W-R^d) являє собою (NH₂).

Обробка сполуки 6В, де R^e являє собою -N(W-R^d)-, де (W-R^d) являє собою (NH₂), з алкілюючим агентом формули R^d-галоген, де R^d є таким, як описано вище, дає сполуку 6В, де R^e являє собою W-R^d, W являє собою -NH- і R^d є таким, як описано вище.

Обробка сполуки 6В алкілюючим агентом, що його вибирають з групи, до якої належать R^d-C(CO)-галоген або (R^d-C(CO)-O)₂ дає сполуку 6В, де R^e являє собою W, тобто -NH-CO-, і R^d є таким, як описано вище.

Обробка сполуки 6В, де R^e являє собою -N(W-R^d)-, де (W-R^d) являє собою (NH₂), альдегидом R^d-CHO, де R^d є таким, як описано вище, дає сполуку 6В, де W являє собою -N=CH- і R^d є таким, як описано вище.

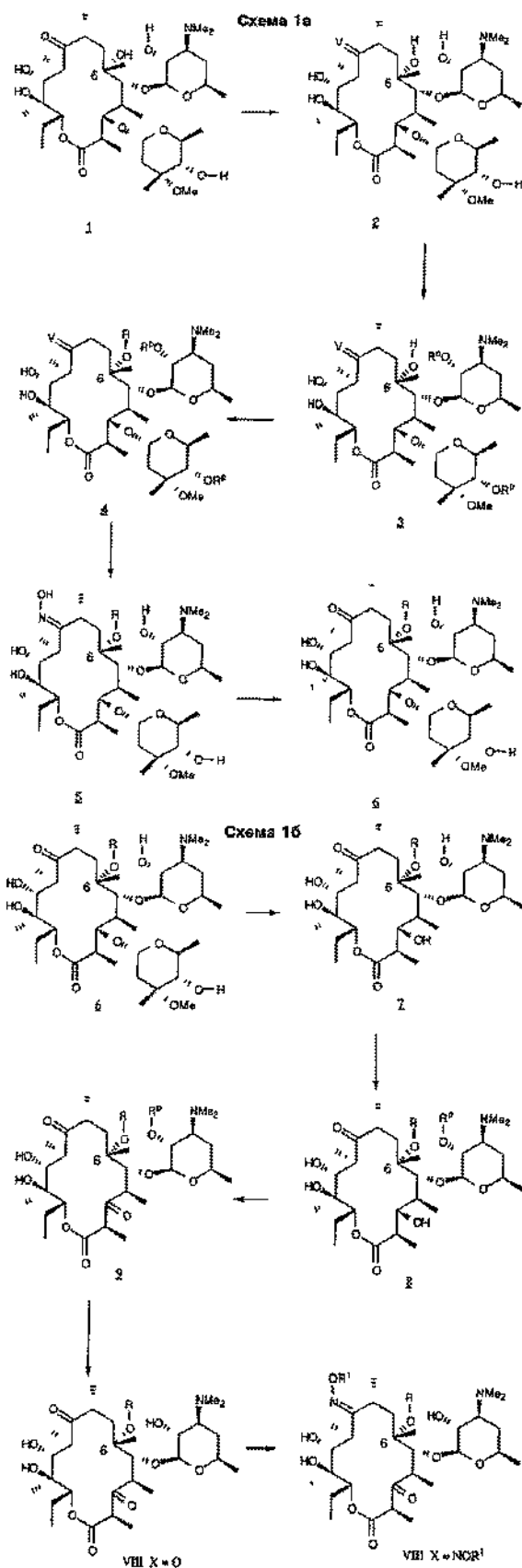
Обробка сполуки формули (IX), де L являє собою CO і T являє собою -N(W-R^d)-, де (W-R^d) являє собою (NH₂), алкілюючим агентом формули R^d-галоген, де R^d є таким, як описано вище, дає сполуку формули (IX), де L являє собою CO, T являє собою -N(W-R^d)-, W відсутній і R^d є таким, як описано вище.

Реакція сполуки 6В зі сполукою гідроксиламіном формули H₂N-O-R^d призводить до утворення циклічного карбамату, в якому R^e являє собою -O-R^d.

Видалення кладинозної складової шляхом гідролізу з використанням кислоти, як описано вище, дає сполуки 6D, де Z' являє собою H. Сполуку 6D після цього окиснюють до 6E за допомогою модифікованої процедури окиснення (Swern oxidation procedure), описаної для Схеми 16 вище у тексті щодо перетворення сполуки 8 на кетон 9.

Депротектування групи 2'-гідрокси, описаної вище, призводить до створення потрібного кетоліду IX.

Згідно з альтернативною процедурою, показаною у схемі 1г, сполуку 2А, яка являє собою сполуку 9-оксим еритроміцину А, піддають кислотному гідролізу розрідженою неорганічною або органічною сіллю, як описано вище, з видаленням кладинозної складової і одержанням сполуки 7А. Оксим 7А після цього перетворюють на захищений оксим 7Б, де V являє собою =N-O-R¹ (показано) або =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, де R¹, R⁵ та R⁶ є такими, як описано вище, шляхом реакції з відповідно заміщеним оксим-захисним реагентом 3- та 2'-гідрокси групи 7Б захищають після цього, як описано вище, у оптимальному варіанті триметилсилільною захисною групою, з одержанням сполуки 7В. Сполуку 7В після цього алкілювали, як описано вище для Схеми 1а, з одержанням сполуки 7Г, а сполуку 7Г спочатку деоксимували, як описано вище для Схеми 1а, після чого деоксимований продукт перетворюють на сполуку 7Д за допомогою процедури, описаної для приготування сполуки 6В зі сполуки 6А у схемі 1в. Сполуку 7Д після цього депротектують та окиснюють до похідної 3-кетоліду Формули EX, де X являє собою O, L являє собою CO і T являє собою -NH- або -N(W-R^d)-, за допомогою процедури, описаної вище.



лання на яку наведено у цьому тексті. Зокрема, похідну 2'-захисненого кетоліду 9, що її приготувляли так, як описано у Схемі 1 вище у тексті, перетворюють на циклічний карбонат 10 шляхом реакції з карбонілдіімідазолом тагексаметилдисилазидом натрію. Депротектування, описане вище, дає сполуку IX, де L являє собою CO і T являє собою O.

Сполуки Формули VI приготувляють з 9 шляхом реакції згідридом натрію або літію та фосгеном, дифосгеном або трифосгеном у безводних умовах, після чого розводять у водному розчині (шляхом каталізованого основою декарбоксилування). Як варіант 9 перетворюють на відповідний мезилат (метилсульфонат) шляхом реакції з метансульфоновим ангідридом у піридині. Мезилат (метилсульфонат) після цього перетворюють на 11 шляхом обробки аміновою основою, такою як DBU або диметиламінопіридин у ацетоні або ацетонітрилі. Захисну групу 2' видаляють, як описано вище, з одержанням сполуки VI.

Сполуки Формули VI приготувляють також з 10 шляхом обробки аміновою основою, такою як 1,8-діазобіцикло[5,5,0]ундек-7-ен (DBU) або 4-диметиламінопіридин (DMAP) у розчиннику, такому як бензен або ацетонітрил, або шляхом реакції згідридом натрію або літію у тетрагідрофурані або N,N-диметилформаміді (DMF) з одержанням 11, яку після цього депротектують, як описано вище, з одержанням потрібної сполуки.

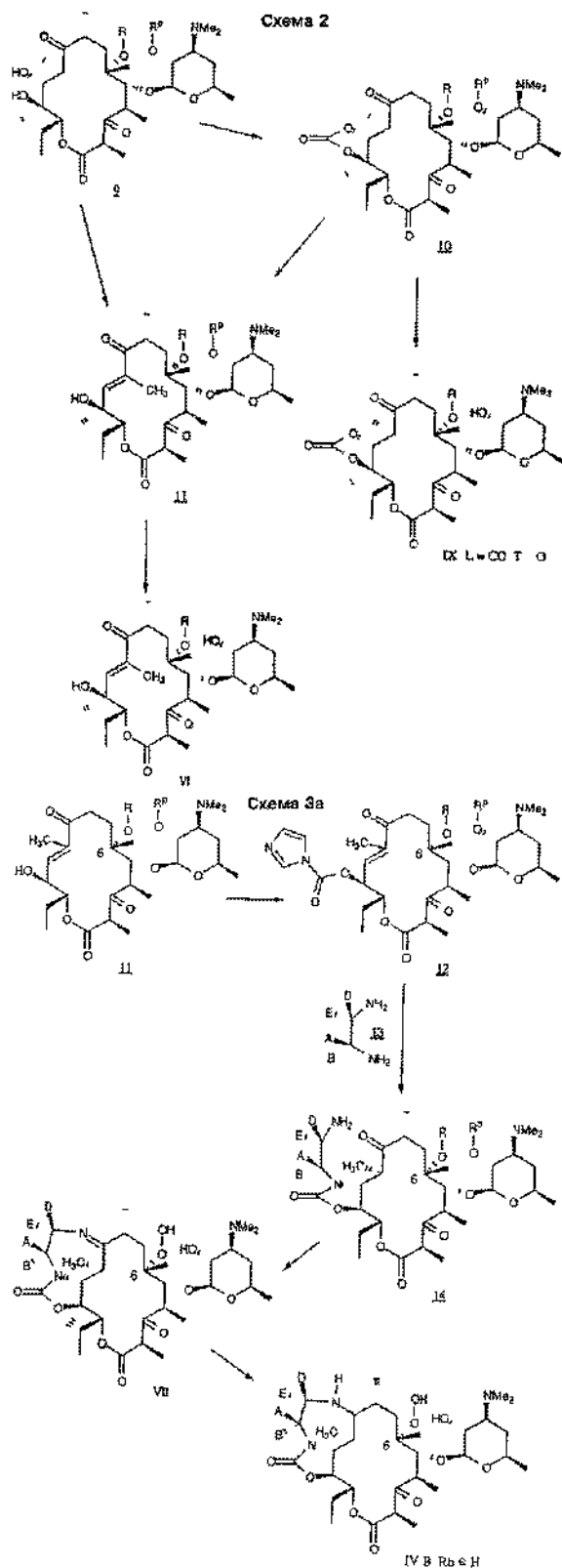
Сполуки Формули VII приготувляють, як описано у Схемах 3а та 3б. Згідно зі Схемою 3а кетолід 11, що його приготувляють як у Схемі 2, перетворюють на 12 шляхом реакції з карбонілдіімідазолом тагідридною основою лужного металу, такою як гідрид натрію, гідрид літію або гідрид калію у відповідному апротонному розчиннику при температурі від близько 0°C до температури оточуючого середовища. Сполуку 12 також приготувляють шляхом реакції діолу 9, або циклічного карбонату 10, що його приготувляють як описано у схемі 2 вище у тексті, з карбонілдіімідазолом ігідридом натрію або літію в аналогічних умовах. Сполуку 12 після цього піддають реакції з діаміном 13, що має замісники A, B, D та E, описані вище, у відповідному розчиннику, такому як водний розчин ацетонітрилу, DMF або водний розчин DMF, з одержанням біциклічної сполуки 14. Сполуку 14 далі циклізують шляхом обробки розбавленою кислотою, такою як оцтова кислота або HCl, у відповідному органічному розчиннику, такому як етанол або пропанол, і депротектують, як описано вище, з одержанням трициклічного кетоліду VII. Як варіант 2'-захисну групу біциклічного кетоліду 14 можуть видаляти перед циклізуванням, з використанням способів, описаними у Схемі 1. Сполуку Формули IV або VII відновляють до сполуки Формули IV-A шляхом обробки відновлюючим агентом, а саме воднем, у присутності паладію як каталізатора, алкілборгідриду тагідриду літію алюмінію у відповідному органічному розчиннику.

На Схемі 3б показано альтернативний спосіб приготування сполук Формули VII. Вихідний (початковий) матеріал 12 піддають реакції з бета-аміноспиртом 15 (Y=OH) у відповідному розчинни-

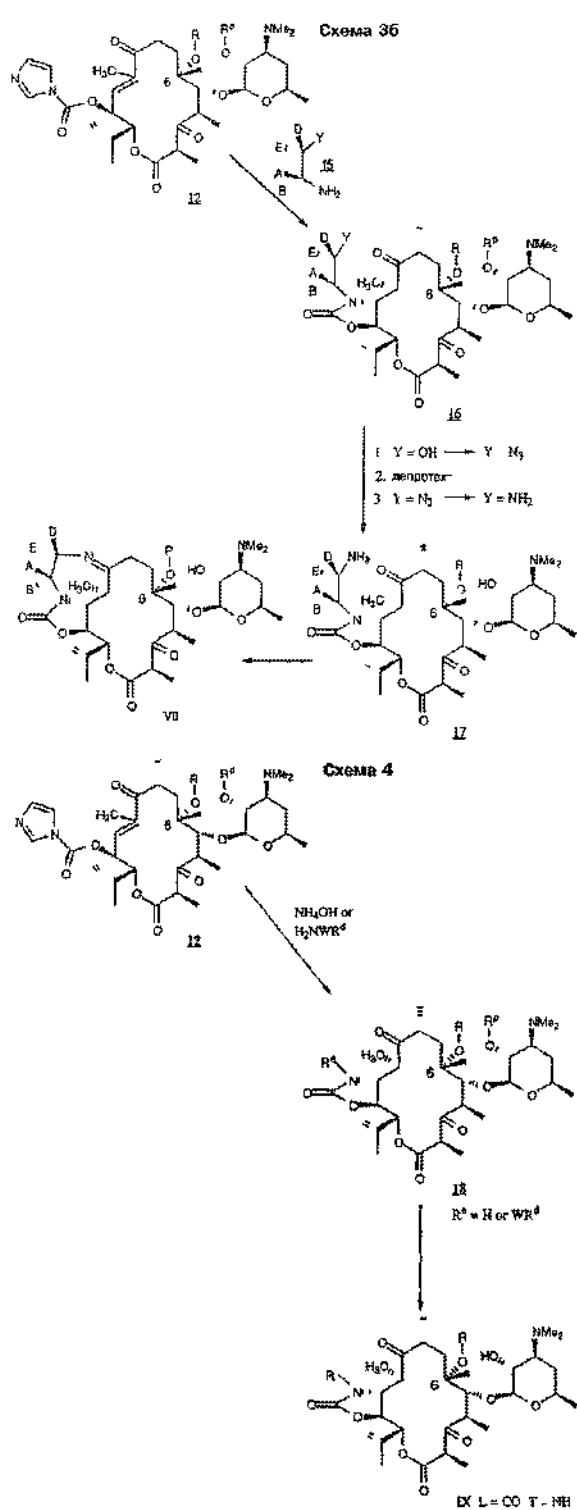
ку, такому як водний розчин ацетонітрилу, DMF або водний розчин DMF при температурі 0 - 70°C з одержанням 16, яку перетворюють на азид шляхом проведення реакції Міцунобу (Mitsunobu) з використанням трифенілфосфіну та дифенілфосфорилазиду і DEAD у тетрагідрофурані. Як варіант, групи гідрокси у 16 активують шляхом обробки сульфонілхлоридом, алкілом або арилсульфоновим ангідридом або трифторметансульфоновим ангідридом у апротонному розчиннику. Активовані групи гідрокси після цього перетворюють на відповідний азид шляхом реакції з азидом літію або натрію азид у апротонному розчиннику. 2'-захисну групу після цього видаляють, як описано вище, і азид відновлюють до аміну 17. Придатними відновлюючими реагентами є трифенілфосфін-вода, водень із каталізатором, боргідрид натрію або гідрид діалкілалюмінію у підходящому для таких реакцій розчиннику, який є добре відомим угалузі. Сполуку 17 далі циклізують, як описано у схемі 3а вище у тексті.

Сполуки Формули IX, де L являє собою CO і T являє собою NH або N-W-R^d, приготувляють як показано у Схемі 4. Приготування слідує за процедурою, описаною у публікації Baker et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 2340, посилання на яку наведено у цьому тексті. Зокрема, обробка сполуки 12, що його приготувляють як описано у Схемі 3 вище у тексті, водним розчином аміаку призводить до утворення циклічного карбамату 18, де R^e являє собою H. Аналогічним чином реакція сполуки 12 зі сполукою аміно формули H₂N-W-R^d призводить до утворення циклічного карбамату, в якому R^e являє собою -W-R^d.

Депротектування групи 2'-гідрокси, що його описано вище, призводить до створення потрібного кетоліду IX. Зокрема, обробка сполуки 6B водним розчином аміаку призводить до утворення циклічного карбамату 6B, де R^e являє собою H. Аналогічним чином реакція сполуки 6B зі сполукою аміно Формули H₂N-W-R^d призводить до утворення циклічного карбамату, в якому R^e являє собою -W-R^d.



Потрібну 6-О-заміщену сполуку приготують безпосередньо так як описано вище або одержують з хімічної модифікації первісно приготовленої 6-О-заміщеної сполуки. Типові приклади подальших розробок у справі застосування положення 6 показано у схемі 5. Наприклад, зі сполуки 20 де R



являє собою 6-О-CH₂CH=CH₂ і M' представляє систему макролідних кілець, можна одержати додаткові похідні. Подвійний зв'язок аліфатичної сполуки можна (а) каталітично відновлювати з одержанням сполуки 6-О-пропілу 21 (б) обробляти тетроксидом осмію з одержанням 2,3-дигідроксипропілу 31 який у свою чергу функціоналізують, наприклад

шляхом естерифікації (перетворення на складний ефір) алкілюючим агентом, таким як ацилгалогенід або ацилангідрид, на кожному з атомів кисню, з одержанням **32**, (в) окиснювати m-хлорпероксибензойною кислотою у апротонному розчиннику з одержанням епоксिमетилу **29**, який можна розімкнути нуклеофільними сполуками, наприклад, амінами або N-вміснимигетероарильними сполуками, з одержанням сполук з N-вмісними боковими ланцюгами **30**, (г) окиснювати у Wacker-умовах як описано Henry у монографії "Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons", Reidel Publishing Co, Дордрехт, голландія (1980), з одержанням сполуки 6-O-CH₂-C(O)-CH₃ **28**, і (д) озонувати з одержанням альдепду **21**, який у свою чергу можна (1) перетворювати на оксими **22** та **24** шляхом реакції з H₂NOR³ або H₂NOH, відповідно, або (2) аминувати з відновленням, наприклад, відповідним аміном у присутності відновлюючого агента боргідриду або шляхом створення іміну та подальшого каталітичного відновлення, з одержанням аміну **23** Реакція оксиму **24** з діізопропілкарбодімідом в апротонному розчиннику у присутності CuCl дає нітрил **25** Реакція **20** з арилгалогенідом в Неск-умовах (Pd(II) або Pd(O), фосфін і амин або неорганічна основа, див Organic Reactions, 1982, 27, 345-390) дає **26** Відновлення подвійного зв'язку в **26**, наприклад, з використанням H₂ та паладію на вугіллі дає сполуку **33**

Схема 6 відображає альтернативні процедури приготування сполук Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- і R являє собою заміщений алкеніл 6-O-алільну сполуку еритроміцину **33** перетворюють на сполуки Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або N(W-R^d)- і R являє собою аліл, шляхом видалення кладинози і окиснення групи 3-гідрокси, як описано для більш ранніх схем Подальша реакція сполуки Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- і R являє собою аліл, зі сполукою формули R^{**}-галоген, де R^{**} являє собою арил, заміщений арил,гетероарил або заміщенийгетероарил, в Неск-умовах із (Pd(II) або Pd(O), фосфіном і аміном або неорганічною основою (див Organic Reactions, 1982, 27, 345 - 390) дає потрібний продукт Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою N(R^d) і R являє собою заміщений алкеніл

Як варіант, сполуку **33** перетворюють на сполуку 6-O-(заміщений алкеніл) Формули **34**, шляхом реакції з арилгалогенідом, заміщеним арилгалогенідом,гетероарилгалогенідом або заміщеним/гетероарилгалогенідом в Неск-умовах з Pd(II) або Pd(o), фосфіном і аміном або неорганічною основою, вже описаними вище Сполуку **34** після цього перетворюють на потрібний продукт Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)-, а R являє собою заміщений алкеніл, шляхом видалення кладинози та окиснення (оксидаци)групи 3-гідрокси, як описано у більш ранніх схемах

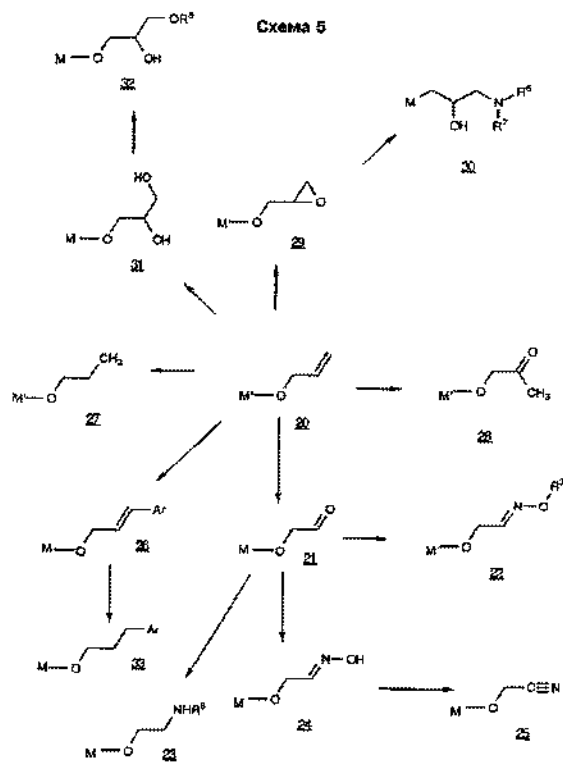
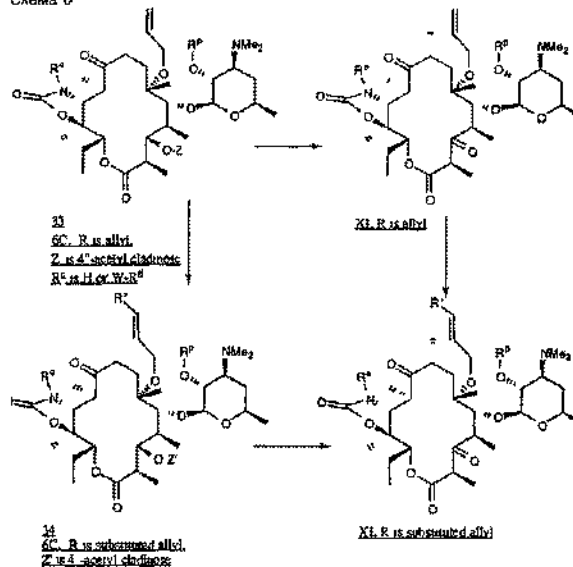


Схема 6



6B, R являє собою аліл

Z' являє собою 4"-алетилкладинозу

R являє собою H або W-R^d

XI, R являє собою аліл

6B, R являє собою заміщений аліл

Z' являє собою 4"-ацетил-кладиноза,

XI, R являє собою заміщений аліл

Типові приклади додаткових подальших розробок щодо застосування положення 6 показано у схемі 7 Потрібну 6-O-заміщену сполуку приготують шляхом хімічної модифікації початково пригтовленої сполуки 6-O-пропаргіл Наприклад, зі сполуки **35**, де R являє собою 6-O-CH₂-C≡CH і M' представляє систему макролідних кілець, можна одержати додаткові похідні Потрійний зв'язок алкінової сполуки **35** обробляють арилгалогенідом,

заміщеним арилгалогенідом, гетероарилгалогенідом або заміщеним гетероарилгалогенідом у присутності $\text{Pd}(\text{трифенілфосфін})_2\text{Cl}_2$ і CuI у присутності органічного аміну, наприклад, тріетиламіну, з одержанням сполуки 36. Сполуку 35 також обробляють похідною борної кислоти $\text{HB}(\text{OR}^{\text{ZZ}})_3$, де R^{ZZ} являє собою H або $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл, у апротонному розчиннику при температурі від 0°C до кімнатної температури з одержанням сполук 37, які після цього обробляють $\text{Pd}(\text{трифенілфосфін})_4$ та арилгалогенідом, гетероарилгалогенідом або заміщеним гетероарилгалогенідом в умовах реакції Сузукі (Suzuki reaction conditions) з одержанням сполук 38. Сполуку 35 також обробляють N-галосукцинімідом у оцтовій кислоті з одержанням сполук 39. До того ж сполуку 35 обробляють заміщеним алкенилгалогенідом, наприклад Ar-CH=CH-галоген , де Ar являє собою арил, заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил, у присутності $\text{Pd}(\text{трифенілфосфін})_2\text{Cl}_2$ і CuI у присутності органічного аміну, наприклад, тріетиламіну, з одержанням відповідним чином заміщених сполук 41. Крім того, сполуку 36 вибірково відновлюють до відповідної цис-олефінової сполуки 40 каталітичною ідродогенізацією в етанолі в умовах атмосферного тиску у присутності 5%-ого Pd/BaSO_4 та хіноліну (Rao et al, J. Org. Chem., (1986), 51 4158 - 4159).

Схема 8 відображає альтернативні процедури приготування сполук Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- і R являє собою заміщений алкіл. Сполуку еритроміцину 6-O-пропаргіл (42) перетворюють на сполуку Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою N(R^d) і R являє собою пропаргіл, шляхом видалення кладинози та окиснення (оксидаци) групи 3-гідрокси, як описано у більш ранніх схемах. Подальша реакція сполуки Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою N(R^d) і R являє собою пропаргіл, зі сполукою формули R^{**}-галоген, де R^{**} являє собою арил, заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил, у присутності $\text{Pd}(\text{трифенілфосфін})_2\text{Cl}_2$ і CuI у присутності органічного аміну, наприклад, тріетиламіну, дає потрібний продукт Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)-, а R являє собою заміщений алкіл.

Сполуку 42 перетворюють на сполуку 6-O-(заміщений алкіл) Формули 43 шляхом реакції зі сполукою формули R^{**}-галоген, де R^{**} являє собою арил, заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил, у присутності $\text{Pd}(\text{трифенілфосфін})_2\text{Cl}_2$ і CuI у присутності органічного аміну, наприклад, тріетиламіну, вже описаних вище. Сполуку 43 після цього перетворюють на потрібний продукт Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- і R являє собою заміщений алкіл, шляхом видалення кладинози та окиснення (оксидаци) групи 3-гідрокси, як описано у більш ранніх схемах.

Схема 7

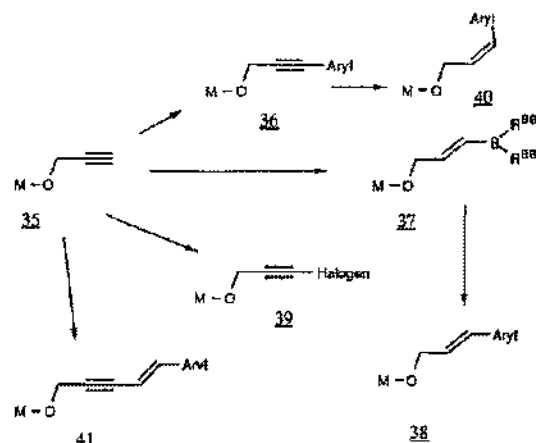
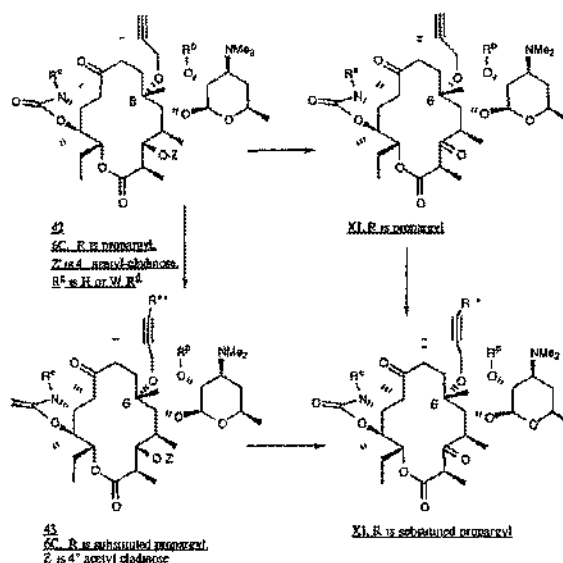


Схема 8



XI, R являє собою пропаргіл

42

6B, R являє собою пропаргіл,

Z' являє собою 4"-ацетилкладинозу

R^d являє собою H або W-R^d

43

6B, R являє собою заміщений пропаргіл

Z' являє собою 4"-ацетилкладинозу

XI, R являє собою заміщений пропаргіл

З метою більш детального пояснення цього опису автори наводять приклади, які слугують для ілюстрації, але жодним чином не обмежують об'єму ідеї винаходу.

Приклад 1

Сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою аліл

Стадія 1a Сполука 4 зі Схеми 1a V являє собою N-O-(1-ізопропоксициклогексил), R являє собою аліл, R являє собою триметилсиліл

До розчину (0°C) 2',4'-біс-O-триметилсилілеритроміцину А 9-[O-(1-ізопропоксициклогексил)оксиму] (1,032г, 1,00ммоль), приготовленого за способом по Пат США №4,990,602 у 5мл ДМСО та 5мл тетрагідрофурану, додавали щойно розведений аліл бромід (0,73мл, 2,00ммоль). Приблизно через 5хвилин

протягом 4 годин по краплинах додавали розчин трет-бутоксид капію (1М 2,0мл, 2,0мл) у 5мл ДМСО та 5мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водою та розчином солі. Органічну фазу концентрували у вакуумі з одержанням потрібної сполуки (1,062г) у вигляді білої пінки.

Стадія 1б. Сполука 5 зі Схеми 1а, V являє собою NOH, R являє собою аліл.

До розчину сполуки, одержаної після виконання Стадії 1а (1,7г) у 17мл ацетонітрилу і 8,5мл води додавали 9мл оцтової кислоти при кімнатній температурі. Через декілька годин знаходження при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли 200мл толуолу і концентрували у вакуумі. Виявилось, що одержаний залишок містив непрореагований початковий матеріал, через що додавали ще ацетонітрилу (15мл), води (70мл) та HOAc (2мл). Через 2 години додавали ще 1мл HOAc. Приблизно через три години реакційну суміш поміщали на ніч у морозильник. Суміш реакції давали нагрітись до кімнатної температури, розбавляли 200мл толуолу і концентрували у вакуумі. Осад двічі промивали толуолом і висушували до утворення постійної маси (1,524г).

Стадія 1в. Сполука 6 зі Схеми 1а. R являє собою аліл.

Сполуку, одержану після виконання Стадії 1б (1,225г) у 16мл суміші етанол-вода у співвідношенні 1 : 1, обробляли NaHSO₃ (700мг) та мурашиною кислотою (141л) і нагрівали при 86°C протягом 2,5 годин. Суміш реакції давали охолонути до кімнатної температури, розбавляли 5 - 6мл води, підгужували 1 N NaOH до pH 9 - 10 і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти органічного матеріалу промивали розчином солі (2х), висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Напівфабрикат очищали за допомогою колонкової хроматографії шляхом елювання з 1%-им MeOH у метилентхлориді, що містив 1%-ий гідроксид амонію з одержанням 686мг (57%) головної сполуки ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 219,3 (C-9), 174,8 (C-1), 135,5 (C-17), 118,3 (C-18), 101,9 (C-1'), 95,9 (C-1''), 79,7 (C-5), 78,8 (C-6), 78,5 (C-3), 74,1 (C-12), 72,4 (C-3'), 70,6 (C-11), 68,1 (C-5'), 65,5 (C-16), 65,1 (C-2'), 49,0 (C-3'' O-CH₃), 45,0 (C-2), 44,1 (C-8), 39,7 (NMe₂), 37,9 (C-4), 37,1 (C-10), 34,6 (C-2''), 28,4 (C-4'), 21,0, 20,6 (C-3'' CH₃, C-6' CH₃), 20,8 (C-14), 18,3 (C-6''), 18,1 (C-8 CH₃), 15,7, 15,6 (C-2 CH₃, C-6 CH₃), 11,9 (C-10 CH₃), 10,1 (C-15), 8,9 (C-4 CH₃). MS (FAB)+m/e 774 (M+H)⁺, 812 (M+K)⁺.

Стадія 1г. Сполука 7 зі Схеми 1б, R являє собою аліл.

До суспензії сполуки, приготовленої на Стадії 1в (7,73г, 10,0ммоль) в етанолі (25мл) та воді (75мл), протягом 10хв додавали водний розчин 1 M HCl (18мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 9 годин при кімнатній температурі і після цього залишали відстоюватися у холодильнику на ніч. Додавали водний розчин 2 M NaOH (9мл, 18ммоль), що призводило до утворення білого осаду. Суміш розбавляли водою та фільтрували. Твердий матеріал промивали водою та висушували у вакуумі з одержанням сполуки декладинозилу I (3,11г).

Стадія 1д. Сполука 8 зі Схеми 1б, R являє собою аліл, R⁹ являє собою бензол.

До розчину продукту Стадії 1г (2,49г, 4,05ммоль) у дихлорметані (20мл) додавали бензойний ангідрид (98%, 1,46г, 6,48ммоль) та третиламін (0,90мл, 6,48ммоль), і білу суспензію перемішували протягом 26 годин при кімнатній температурі. Додавали водний розчин 5%-го карбонату натрію, і суміш перемішували впродовж 20хв. Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої пінкоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержати головну сполуку (2,46г) у вигляді твердої маси білого кольору.

Стадія 1е. Сполука 9 зі Схеми 1б. R являє собою аліл, R являє собою бензол.

Така сама, як сполука Формули (II), R⁹ являє собою OH, R^c являє собою бензол.

До розчину (при - 10°C, у штучній атмосфері азоту (N₂)) N-хлорсукциніміду (0,68г, 5,07ммоль) у дихлорметані (20мл) додавали диметилсульфід (0,43мл, 5,92ммоль) впродовж 5хв. Одержану білу завись перемішували впродовж 20хв при температурі - 10°C і далі додавали розчин сполуки, одержаної після виконання Стадії 1д (2,43г, 3,38ммоль), у дихлорметані (20мл), і реакційну суміш перемішували впродовж 30хв при температурі від - 10 до - 5°C. Третиламін (0,47мл, 3,38ммоль) додавали по краплинах впродовж 5хв, і реакційну суміш перемішували протягом 30хв при температурі 0°C. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу двічі промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію і один раз розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої пінкоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержати головну сполуку (2,27г) у вигляді білої пінки.

Стадія 1ж. Сполука формули (VIII). X являє собою O, R являє собою аліл.

Розчин сполуки, одержаної після виконання Стадії 1е (719мг, 1,0ммоль), у метанолі (20мл) перемішували зі зворотним охолодженням протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (95 : 5 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) з одержанням потрібної сполуки (577мг) у вигляді білої пінки. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 219,2 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 135,3, 117,5, 102,8, 78,4, 78,0, 75,9, 74,4, 70,3, 69,5, 69,0, 65,9, 64,8, 50,6, 45,4, 45,1, 40,2, 38,6, 37,8, 31,6, 28,4, 21,8, 21,3, 20,3, 18,1, 16,5, 14,7, 12,8, 12,3, 10,6 MS (FAB) + m/e 614 (M+H)⁺.

Приклад 2

Сполука Формули (VIII). X являє собою NOH, R являє собою аліл.

До розчину сполуки, одержаної за Прикладом 1 (122мг, 0,2ммоль), в етанолі додавали гідроксиламінгідрохлорид (76мг, 1,1ммоль) та третиламін (56мкл, 0,4ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі 80°C. Реакційну суміш концентрували, і залишок розводили у ети-

лацетати Органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі Хроматографія на силікагелі (95 5 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержати оксим Е (42мг) та оксим Z (38мг) у вигляді білої пінкоподібної речовини ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 206,3 (C-3), 170,1 (C-9), 169,8 (C-1), 136,1, 116,5, 102,7, 78,6, 78,2, 75,5, 74,1, 70,3, 70,2, 69,4, 65,9, 64,7, 50,6, 45,2, 40,2, 37,3, 33,1, 28,4, 25,4, 21,9, 21,3, 20,3, 18,6, 16,5, 14,9, 14,7, 12,8, 10,7 МС (FAB) + m/e 629 (M+H) $^{+}$

Приклад 3

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою пропіл

Розчин сполуки, одержаної за Прикладом 1 (122мг, 0,2ммоль) в етанолі продували азотом, додавали і 10%-й паладій на вугіллі (20мг) Суміш після цього продували воднем, і реакційну суміш перемішували протягом ночі при надлишковому тиску, створеному струмом водню Реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням склоподібної маси Хроматографія на силікагелі (95 5 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку у вигляді твердої маси білого кольору ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 220,2 (C-9), 206,5 (C-3), 169,9 (C-1), 102,7, 78,1, 77,7, 75,7, 74,1, 70,3, 69,4, 65,9, 64,5, 50,6, 45,4, 44,7, 40,2, 38,8, 37,5, 28,4, 22,3, 21,9, 21,3, 20,3, 18,3, 16,5, 14,9, 14,7, 12,4, 10,6, 10,2 МС (FAB) + m/e 616(M+H) $^{+}$

Приклад 4

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CHO

Стадія 4а сполука формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CHON-оксид

Озон пропускали через (-78°C) розчин у дихлорметані (100мл) сполуки, одержаної за Прикладом 1 (2,45г, 4,0ммоль), протягом 45хв Реакційну суміш продували азотом протягом 10хв При температурі -78°C додавали диметилсульфід (1,46мл, 20ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 30хв при температурі 0°C Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням білої лійкоподібної речовини (2,7г), яку використовували без додаткового очищення

Стадія 4б сполука формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CHO

Потрібну сполуку приготували шляхом нагрівання розчину (у тетрагидрофурані (40мл)) сполуки, одержаної після виконання Стадії 4а (2,78г, 4,0ммоль), і трифенілфосфіну (2,62г, 10,0ммоль) при 55°C протягом 2,5годин Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням білої лійкоподібної речовини Хроматографія на силікагелі (1 1 ацетон-гексан, дали 75 25 0,5 ацетон-гексантириетиламін) дозволила одержати потрібну сполуку (1,29г) у вигляді твердої маси білого кольору МС (FAB) + m/e 616 (M+H) $^{+}$

Приклад 5

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CH=NOH

До розчину у метанолі (5мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (46мг, 0,08ммоль), додавали третиламін (31мкл, 0,225ммоль) та гідроксиламінгідрохлорид (7,7мг, 0,112ммоль), і реакційну

суміш перемішували протягом 6годин при кімнатній температурі Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням прозорої склоподібної маси Хроматографія на силікагелі (95 5 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (29мг) у вигляді твердої маси білого кольору МС (FAB) + m/e 631 (M+H) $^{+}$

Приклад 6

Сполука Формули (VIII) X являє собою NOH, R являє собою -CH₂CH=NOH

Головну сполуку (7,0мг) одержували в результаті проведення хроматографії, описаної у Прикладі 5 МС (FAB) + m/e 631 (M+H) $^{+}$ МС (FAB) + m/e 645 (M+H) $^{+}$

Приклад 7

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CN

До розчину (в азотній атмосфері) сполуки, приготовленої за Прикладом 5 (168мг, 0,267ммоль), у тетрагидрофурані (5мл) додавали діізопропілкарбодімід (83мкл, 0,534ммоль) та CuCl (2,7мг, 0,027ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням прозорої склоподібної маси Хроматографія на силікагелі (95 5 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (63мг) у вигляді твердої маси білого кольору ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 219,5 (C-9), 205,6 (C-3), 169,9 (C-1), 103,4, 81,3, 78,2, 77,4, 77,1, 74,0, 70,2, 69,7, 69,1, 65,9, 51,1, 48,6, 46,7, 44,3, 40,2, 38,0, 37,6, 28,2, 23,5, 21,2, 19,7, 17,8, 16,1, 14,4, 11,9, 10,5, 10,5 МС (FAB) + m/e 613 (M+H) $^{+}$

Приклад 8

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CH₂NH₂

До розчину у метанолі (10мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (170мг, 0,276ммоль), додавали ацетат амонію (212мг, 2,76ммоль), і суміш охолоджували до 0° Додавали ціаноборгідрід натрію (34мг, 0,553ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 30годин при температурі 0° Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі Хроматографія на силікагелі (90 10 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (90мг) у вигляді твердої маси білого кольору ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 217,0 (C-9), 206,3 (C-3), 170,6 (C-1), 102,7, 78,9, 78,5, 75,1, 74,9, 70,3, 69,4, 67,8, 65,9, 63,1, 50,8, 45,8, 44,9, 41,7, 40,3, 38,8, 38,2, 28,4, 22,2, 21,3, 20,7, 19,2, 16,6, 14,9, 12,8, 12,4, 10,9 МС (FAB) m/e 617 (M+H) $^{+}$

Приклад 9

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-феніл

До розчину (при температурі 0°C) у метанолі (10мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (121,3мг, 0,200ммоль), додавали оцтову кислоту (114мкл, 2,00ммоль) та бензиламін (218мкл, 2,00ммоль), і суміш перемішували протягом 10хв. Додавали ціаноборгдрид натрію (24,8мг, 0,400ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16годин. Після цього додавали ще ціаноборгдрид натрію (24,8мг, 0,400ммоль) і перемішування продовжували протягом 5годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (95 5 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) і після цього друга хроматографія (50 50 0,5 ацетон-гексани-триетиламін) дозволила одержати головну сполуку (82мг) у вигляді білої пінки. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 216,6 (C-9), 206,3 (C-3), 170,5 (C-1), 139,0, 128,6, 128,3, 126,9, 102,4, 78,9, 78,4, 75,1, 74,8, 70,2, 69,4, 67,8, 65,9, 61,7, 53,2, 50,7, 48,2, 45,6, 44,8, 40,2, 38,8, 38,0, 28,3, 21,9, 21,3, 20,6, 18,8, 16,6, 14,6, 12,6, 12,3, 10,7 MC (FAB) + m/e 707 (M+H)⁺.

Приклад 10

Сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-феніл

До розчину (при температурі 0°C) у метанолі (10мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (121,3мг, 0,200ммоль), додавали оцтову кислоту (114мкл, 2,00ммоль) та феніламін (218мкл, 2,00ммоль), і суміш перемішували протягом 10хв. Ціаноборгдрид натрію (24,8мг, 0,400ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (90 10 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержати головну сполуку (60,1мг) у вигляді білої пінки. MC (FAB) + m/e 721 (M+H)⁺.

Приклад 11

Сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂NHCH(COCH₃)CH₂-феніл

До розчину (при температурі 0°C) у метанолі (10мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (121,3мг, 0,200ммоль), додавали гідрохлорид метилового естеру L-фенілаланіну (129мг, 0,600ммоль), і суміш перемішували протягом 10хв. Ціаноборгдрид натрію (24,8мг, 0,400ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 22годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (95 5 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержати головну сполуку (60,1мг) у вигляді білої пінки. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 217,8 (C-9), 206,4 (C-3), 170,5 (C-1), 170,4, 137,5, 129,4, 128,2, 126,4, 102,4, 78,8, 78,4, 75,2, 74,9, 70,2, 69,4, 68,5, 65,9, 63,1, 61,6, 51,4, 50,7, 47,1, 45,5, 44,7, 40,2

39,2, 38,4, 28,4, 21,8, 21,2, 20,6, 18,7, 16,6, 14,7, 12,6, 12,2, 10,7 MC (FAB) + m/e 779 (M+H)⁺.

Приклад 12

Сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-(4-піридил)

Потрібну сполуку приготували згідно зі спосібом Прикладу 10, за винятком того, що здійснювали заміщення 4-амінометилпіридину на фенетиламін. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 217,8 (C-9), 206,2 (C-3), 170,6 (C-1), 149,7, 148,2, 123,3, 102,5, 78,9, 78,4, 75,0, 74,9, 70,2, 69,5, 68,4, 65,9, 61,7, 52,4, 50,7, 48,7, 45,7, 44,8, 40,2, 39,2, 38,5, 38,2, 28,4, 21,8, 21,3, 20,6, 18,7, 16,6, 14,6, 12,6, 12,2, 10,7 MC (FAB) + m/e 708 (M+H)⁺.

Приклад 13

Сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-(4-хінолін)

До розчину сполуки, приготовленої за Прикладом 8 (90мг, 0,15ммоль), у метанолі (2мл) додавали 4-хінолінкарбоксальдегід (23мг, 0,15ммоль), оцтову кислоту (8,6мкл, 0,15ммоль), а також ціаноборгдрид натрію (9,4мг, 0,15ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 15годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (90 10 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержати головну сполуку (32мг) білуватої твердої речовини. MC (FAB) + m/e 758 (M+H)⁺.

Приклад 14

Сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою -CH₂H=CH-феніл

Стадія 14а. Сполука 9 зі Схеми 2 X являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл, R_p являє собою бензол

До розчину (в азотній атмосфері) сполуки, приготовленої за Прикладом 1, Стадія 6, (717мг, 1,00ммоль), паладій(II)ацетату (22мг, 0,100ммоль), а також трифенілфосфіну (52мг, 0,200ммоль) у ацетонітрилі (5мл) додавали йодбензол (220мкл, 2,00ммоль) та тріетиламін (280мкл, 2,00ммоль), і суміш охолоджували до -78°C, дегазували та герметизували. Реакційну суміш після цього нагрівали до 60°C протягом 0,5годин і перемішували при 80°C протягом 12годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і двічі промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію, один раз водним розчином 2% три(гідроксиметил)амінометану, а також один раз розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (95 5 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержати головну сполуку (721мг) у вигляді білуватої ліккоподібної речовини.

Стадія 14б. Сполука Формули (VIII) X являє собою O, R являє собою -CH₂-CH=CH-феніл

Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 14а, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 219,4 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 137,0, 132,6, 128,3, 127,3, 126,7, 126,6, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,3, 70,3, 69,5, 69,1, 65,9, 64,2, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,7, 28,3, 21,9, 21,2, 20,3,

18,1, 16,5, 14,6, 13,0,12,3, 10,8 МС (FAB) + m/e 690 (M+H)⁺

Приклад 15

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R є -CH₂CH₂CH₂-Феніл

Розчин сполуки, приготовленої за Прикладом 14 (170мг, 0,247ммоль), у метанолі (10мл) продували азотом. Додавали 10%-ий паладій на вугіллі (50мг), і суміш продували воднем та перемішували протягом 18годин при надлишковому тиску, створеному потоком водню. Реакційну суміш фільтрували через бромліперит, і фільтрувальний осад прополоскували дихлорметаном. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням безбарвної склоподібної маси. Склоподібну масу розводили у ефірі, додавали гексан, і розчинники видаляли у вакуумі з одержанням головної сполуки (67мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 220,2 (C-9), 206,5 (C-3), 170,0 (C-1), 142,3, 128,4, 128,1, 125,4, 102,6, 78,2, 78,0, 75,6, 74,2, 70,3, 69,5, 69,4, 65,9, 62,1, 50,6, 45,4, 44,6, 40,2, 38,8, 37,5, 32,1, 30,3, 28,4, 21,9, 21,3, 20,2, 18,4, 16,5, 14,9, 12,4, 10,6 МС (FAB) - h m/e 692 (M+H)⁺

Приклад 16

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл)

Потрібну сполуку приготували згідно зі способом Прикладу 14, за винятком того, що здійснювали заміщення 4-йоданізоли на йодбензол МС (FAB) + m/e 720 (M+H)⁺

Приклад 17

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл)

Потрібну сполуку приготували згідно зі способом Прикладу 14, за винятком того, що здійснювали заміщення 1-хлор-4-йодбензолу на йодбензол. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 219,6 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 139,6, 135,5, 131,3, 128,5, 127,9, 127,3, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,2, 70,3, 69,5, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,6, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0,16,5, 14,6, 13,0,12,2, 10,8 МС (FAB) + m/e 724 (M+H)⁺

Приклад 18

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл)

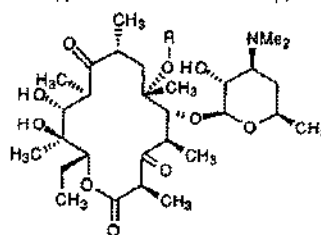
Стадія 18а. Сполука 9 зі Схеми 2. X являє собою О, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл), R_p являє собою бензоліл

Суміш сполуки, приготовленої за Прикладом 1, Стадія е, (1,80г, 0,25ммоль), паладій(II)ацетату (11мг, 0,05ммоль), а також три-о-толілфосфіну (30мг, 0,10ммоль) та 3-бромхіноліну (68мкл, 0,5ммоль) у ацетонітрилі (2мл) охолоджували до -78°C, дегазували та герметизували. Реакційну суміш після цього нагрівали до 50°C протягом 2годин і перемішували при 80°C протягом 16годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (98/2 дихлорметан-метанол) дозволила одержати головну сполуку (186мг) у вигляді білуватої піркоподібної речовини МС (FAB) + m/e 845 (M+H)⁺

Стадія 18б. Сполука формули (VIII) X являє собою О, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл)

Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 18а, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, стадія ж ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 219,7 (C-9), 205,9 (C-3), 169,8 (C-1), 152,1, 150,0,147,5, 140,2, 132,6, 130,0,129,2, 129,1, 128,8, 128,1, 127,9, 126,5, 102,8, 78,5, 78,2, 75,9, 74,2, 70,2, 69,4, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0,16,5, 14,6, 13,0,12,2, 10,8 МС (FAB) + m/e 741 (M+H)⁺

Користуючись процедурами, описаними у попередніх Прикладах і схемах, і способами, відомими угалузі органічної хімії, пов'язаній із синтетичними матеріалами, приготують наведені нижче сполуки Формули VIII, де X являє собою О. Ці сполуки, в яких замісник R є таким, як описано у наведеному нижче Таблиці, мають формулу



Пр

№

замісник

- | | |
|----|---|
| 19 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH |
| 20 | R являє собою -CH ₂ C(O)OH |
| 21 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₃ |
| 22 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ OH |
| 23 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ |
| 24 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ (1-морфолініл) |
| 25 | R являє собою -CH ₂ C(O)NH ₂ |
| 26 | R являє собою -CH ₂ NHC(O)NH ₂ |
| 27 | R являє собою -CH ₂ NHC(O)CH ₃ |
| 28 | R являє собою -CH ₂ F |
| 29 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ OCH ₃ |
| 30 | R являє собою -CH ₂ CH ₃ |
| 31 | R являє собою -CH ₂ CH=CH(CH ₃) ₂ |
| 32 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃ |
| 33 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ |
| 34 | R являє собою -CH ₂ SCCH ₃ |
| 35 | R являє собою -циклопропіл |
| 36 | R являє собою -CH ₂ OCH ₃ |
| 37 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ F |
| 38 | R являє собою -CH ₂ -циклопропіл |
| 39 | R являє собою -CH ₂ CH ₂ CHO |
| 40 | R являє собою -C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 41 | R являє собою -CH ₂ -(4-нітрофеніл) |
| 42 | R являє собою -CH ₂ -(4-хлорфеніл) |
| 43 | R являє собою -CH ₂ -(4-метоксифеніл) |
| 44 | R являє собою -CH ₂ -(4-ціанофеніл) |
| 45 | R являє собою -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₃ |
| 46 | R являє собою -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₂ CH ₃ |
| 47 | R являє собою -CH ₂ CH=CHCH ₃ |
| 48 | R являє собою -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ |
| 49 | R являє собою -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 50 | R являє собою -CH ₂ CH=CH ₃ O ₂ -феніл |
| 51 | R являє собою -CH ₂ OC=Si(CH ₃) ₃ |
| 52 | R являє собою -CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 53 | R являє собою -CH ₂ C≡CCH ₃ |

Пр №	замісник
54	R являє собою -CH ₂ -(2-піридил)
55	R являє собою -CH ₂ -(3-піридил)
56	R являє собою -CH ₂ -(4-піридил)
57	R являє собою -CH ₂ -(4-хіноліл)
58	R являє собою -CH ₂ NO ₂
59	R являє собою -CH ₂ C(O)OCH ₃
60	R являє собою -CH ₂ C(O)-феніл
61	R являє собою -CH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃
62	R являє собою -CH ₂ Cl
63	R являє собою -CH ₂ S(O) ₂ -феніл
64	R являє собою -CH ₂ CH=CHBr
65	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хіноліл)
66	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-хіноліл)
67	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(5-хіноліл)
68	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-хіноліл)
69	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензоксазоліл)
70	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(7-бензімідазоліл)

Приклад 71

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH₂

Стадія 71a Сполука 10 зі Схеми 2 R являє собою R¹ і являє собою -CH₂CH=CH₂, R² являє собою бензоіл

До розчину (- 35°C, в азотній атмосфері) у тетрагідрофурані (60мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 1, Стадія e, (3,58г, 5,00ммоль) додавали гексаметилдисилазид натрію (1,0М у тетрагідрофурані, 5,5мл, 5,5ммоль), і одержану білу суспензію перемішували протягом 30хв. Розчин карбонілдімідазолу (4,05г, 25ммоль) у тетрагідрофурані (40мл) додавали по краплинах впродовж 20хв при температурі - 35°C, після чого холодну ванну забирали геть і реакційну суміш перемішували протягом 30хв. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексан) дозволила одержати головну сполуку (2,6г) у вигляді білої пінки. МС (FAB) + m/e 744 (M+H)⁺

Стадія 71b Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH₂

Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 71a, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 212,1 (C-9), 205,0 (C-3), 168,9 (C-1), 153,8, 134,4, 118,4, 103,1, 84,7, 80,5, 78,7, 77,1, 76,9, 70,3, 69,5, 65,9, 64,8, 50,8, 46,5, 44,1, 40,2, 38,8, 38,1, 28,4, 22,7, 21,2, 20,5, 18,3, 14,5, 13,6, 12,6, 10,6 МС (FAB) + m/e 640 (M+H)⁺

Приклад 72

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-Феніл

Стадія 72a Сполука 10 зі Схеми 2 R являє собою -CH₂N=CH-феніл, R² являє собою бензоіл

Розчин сполуки, приготовленої за Прикладом 14, Стадія a (150мг, 0,20ммоль), у тетрагідрофурані (5мл) охолоджували до - 35°C і продували азотом. Гексаметилдисилазид літій (1,0М у тетра-

гідрофурані, 0,22мл, 0,22ммоль) впродовж 2хв при температурі - 35°C. Реакційну суміш перемішували протягом 10хв при температурі - 35°C, після чого впродовж 2хв додавали по краплинах розчин карбонілдімідазолу (162мг, 1,00ммоль) у тетрагідрофурані (3мл). Холодну ванну забирали геть, і реакційну суміш перемішували протягом 30хв. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали водний розчин 0,5М KH₂PO₄. Суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексан) дозволила одержати головну сполуку (87мг) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (FAB) + m/e 820 (M+H)⁺

Стадія 72b Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл

Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 72a, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 212,4 (C-9), 205,2 (C-3), 168,3 (C-1), 153,3, 136,4, 134,9, 128,3, 127,6, 127,0, 124,7, 103,2, 84,5, 80,8, 78,7, 78,0, 70,3, 69,6, 65,9, 64,5, 50,9, 46,9, 44,4, 40,2, 39,1, 37,8, 28,3, 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,7, 12,6, 10,8 МС (FAB) + m/e 716 (M+H)⁺

Приклад 73

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл

Стадія 73a Сполука 8 зі Схеми 1b R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл, R² являє собою бензоіл

Потрібну сполуку приготували шляхом реакції сполуки Прикладу 15 з бензойним ангідридом згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія d

Стадія 73b Сполука 10 зі Схеми 1b R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл, R² являє собою бензоіл

Розчин сполуки, приготовленої на Стадії 73a (104мг, 0,13ммоль), у тетрагідрофурані (5мл) охолоджували до - 35°C і продували азотом. Впродовж 1хв при температурі - 35°C додавали гексаметилдисилазид натрію (1,0М у тетрагідрофурані, 0,16мл, 0,16ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10хв при температурі - 35°C, після чого розчин карбонілдімідазолу (105мг, 0,65ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) додавали по краплинах впродовж 1хв. Холодну ванну забирали геть, і реакційну суміш перемішували протягом 30хв. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням безбарвної склоподібної маси. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексан) дозволила одержати головну сполуку (63мг) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (FAB) + m/e 822 (M+H)⁺

Стадія 73b Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл

Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 73b, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 211,8 (C-9), 205,1 (C-3), 169,6 (C-1),

153,6, 141,9, 128,5, 128,1, 125,5, 102,7, 84,6, 80,5, 78,3, 76,0, 70,2, 69,5, 65,9, 62,4, 50,7, 45,5, 44,5, 40,2, 38,6, 37,9, 31,9, 30,4, 28,4, 22,6, 21,2, 20,3, 18,5, 14,6, 13,4, 13,3, 12,6, 10,4 МС (FAB) + m/e 718 (M+H)⁺

Приклад 74

Сполука Формули (IX) L являє собою СО, Т являє собою О, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл).

Стадія 74а Сполука 10 зі Схеми 16 R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл), R^p являє собою бензоіл

Розчин сполуки Формули 10 (R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл), R^p являє собою бензоіл), приготовленої як у Прикладі 17, (165мг, 0,20ммоль), у тетрагідрофурані (5мл) охолоджували до -35°C і продували азотом гексаметилдисилазид літій (1,0М у тетрагідрофурані, 0,22мл, 0,22ммоль) додавали впродовж 2хв при температурі - 35°C Реакційну суміш перемішували протягом 10хв при температурі - 35°C, після чого розчин карбонілдімідазолу (105мг, 0,65ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) додавали по краплинах впродовж 2хв Холодну ванну забирали геть, і реакційну суміш перемішували протягом 30хв Суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням безбарвної склоподібної маси (219мг), яку використовували без додаткового очищення МС (FAB) + m/e 854 (M+H)⁺

Стадія 74б Сполука Формули (IX) L являє собою СО, Т являє собою О, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл).

Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 74а, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 212,4 (C-9) 205,1 (C-3), 168,6 (C-1), 153,3, 135,0, 133,5, 133,2, 128,5, 128,3, 125,5, 103,2, 84,5, 80,7, 78,8, 78,0, 70,3, 69,6, 66,0, 64,3 50,9, 46,9, 44,4, 40,2, 39,1, 37,8, 28,4, 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,6, 12,6, 10,7 МС (FAB)4 - m/e 750 (M+H)⁺

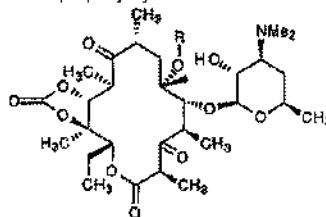
Приклад 75

Сполука Формули (IX) L являє собою СО, Т являє собою О, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл).

Сполуку Формули 10 (R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл), R^p являє собою бензоіл), приготовлену як у Прикладі 18, перетворювали на головну сполуку з використанням процедури Прикладу 73, Стадія а та б ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 212,4 (C-9), 205,2 (C-3), 168,7 (C-1), 153,4, 150,3, 147,6, 132,7, 131,1, 129,6, 129,0, 128,9, 128,4, 128,1, 127,7, 126,6, 103,2, 84,5, 80,6, 78,9, 77,5, 77,0, 70,3, 69,6, 65,9, 64,3, 50,9, 46,9, 44,5, 40,3, 39,0, 37,8, 28,4, 22,8, 21,2, 20,4, 18,1, 14,7, 14,4, 13,5, 12,6, 10,6 МС (FAB) + m/e 767 (M+H)⁺

Користуючись процедурами, описаними у попередніх прикладах та схемах, і способами, відомими у галузі органічної хімії, пов'язаній зі синтетичними матеріалами, приготують наведені нижче сполуки Формули IX, де L являє собою СО і Т являє собою О Ці сполуки, в яких замісник R є

таким, як описано у наведеній нижче Таблиці, мають формулу



Пр №	Замісник
76	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₃
77	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NH ₂
78	R являє собою -CH ₂ CH=NOH
79	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
80	R являє собою -CH ₂ F
81	R являє собою -CH ₂ CH ₂ -феніл
82	R являє собою -CH ₂ CH ₂ -(4-піридил)
83	R являє собою -CH ₂ CH ₂ -(4-хіноліл)
84	R являє собою -CH ₂ CH(OH)CN
85	R являє собою -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -феніл
86	R являє собою -CH ₂ CN
87	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-метоксифеніл)
88	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-фторфеніл)
89	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хіноліл)
90	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -феніл
91	R являє собою -CH ₂ -феніл
92	R являє собою -CH ₂ -(4-піридил)
93	R являє собою -CH ₂ -(4-хіноліл)
94	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-піридил)
95	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH-(4-піридил)
96	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хіноліл)
97	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH-(4-хіноліл)
98	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(5-хіноліл)
99	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH-(5-хіноліл)
100	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензоксазоліл)
101	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензімідазоліл)

Приклад 102

Сполука Формули (IX) L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂

Стадія 102а Сполука 11 зі Схеми 2, R являє собою -CH₂CH=CH₂ R^p являє собою бензоіл

До розчину сполуки 10 (R являє собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою бензоіл), приготовленої як у Прикладі 71, Стадія а, (2,59г, 3,48ммоль) у бензені (100мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU, 5,0мл, 34ммоль) Реакційну суміш продували азотом, нагрівали до 80°C і помішували протягом 3,5год Реакційну суміш охолоджували до 0°C, і додавали водний розчин 0,5М NaH₂PO₄ (100мл) Суміш двічі екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої ліскоподібної речовини Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержати головну сполуку (1,74г) у вигляді твердої маси білого кольору МС (FAB) + m/e 700 (M+H)⁺

Стадія 102б Сполука 12 зі Схеми 3а R являє собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою бензоіл

Розчину у тетрагідрофурані (30мл) сполуки, приготовленої на Стадії 102а (1,74г, 2,49ммоль) охолоджували до -10°C і продували азотом. Додавали гідррид натрію (80% у мінеральному маслі, 150мг, 5,00ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 10хв карбонілдімідазолу (1,22г, 7,50ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) додавали впродовж 10хв при температурі -10°C . Холодну ванну забирали геть, і реакційну суміш перемішували протягом 1год. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої лікоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержати головну сполуку (1,58г) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (FAB) + m/e 794 (M+H)⁺.

Стадія 102в. Сполука 18 зі Схеми 4. R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p являє собою бензоіл.

Сполуки, приготовленої на Стадії 102б (1,19г, 1,5ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (2мл) та ацетонтрилі (20мл), і розчин продували азотом. Додавали водний розчин гідроксиду амонію (28%, 21мл), і реакційну суміш помішували у штучній атмосфері азоту протягом 24годин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої лікоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержати головну сполуку (0,56г) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (FAB) + m/e 743 (M+H)⁺.

Стадія 102г. Сполука Формули (IX). L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Головну сполуку приготувляли за допомогою депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 102в, шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 216,9 (C-9), 205,3 (C-3), 169,5 (C-1), 158,0, 134,4, 118,2, 102,8, 83,7, 78,4, 77,1, 76,1, 70,2, 69,5, 65,9, 64,7, 57,8, 50,8, 45,9, 45,1, 40,2, 38,9, 37,3, 28,3, 22,6, 21,2, 20,2, 18,1, 14,5, 13,8, 13,7, 10,6 МС (FAB) + m/e 639 (M+H)⁺.

Приклад 103

Сполука Формули (IX). L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ феніл.

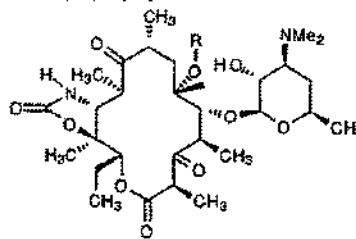
Потрібну сполуку приготувляли з використанням процедури Прикладу 18, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки, приготовленої за Прикладом 102, Стадія в, (яка є сполукою 18 Схеми 4, де R являє собою аліл та R^p являє собою бензоіл), сполукою Прикладу 1, Стадія е, застосованою у цьому Прикладі, а також заміщення йодбензолу 3-бромхіноліном ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 217,1 (C-9), 205,3 (C-3), 169,5 (C-1), 157,4, 136,5, 133,7, 128,6, 127,8, 126,5, 125,4, 102,9, 83,4, 78,4, 77,7, 76,4, 70,3, 69,5, 65,9, 64,3, 58,2, 50,9, 46,3, 45,1, 40,2, 39,1, 37,3, 31,5, 28,3, 22,8, 21,2, 20,3, 18,1, 14,4, 14,2, 13,7, 10,8 МС (FAB) + m/e 715 (M+H)⁺.

Приклад 104

Сполука Формули (IX). L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-хіноліл).

Потрібну сполуку приготувляли з використанням процедури Прикладу 18, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки, приготовленої за Прикладом 102, Стадія в (яка є сполукою 18 Схеми 4, де R являє собою аліл та R^p являє собою бензоіл), сполукою Прикладу 1, Стадія е, застосованою у цьому Прикладі ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 217,4 (C-9), 205,3 (C-3), 169,6 (C-1), 157,7, 149,7, 147,6, 132,5, 129,9, 129,6, 129,2, 129,1, 128,6, 128,1, 126,7, 102,9, 83,5, 78,8, 77,5, 76,5, 70,2, 69,5, 65,9, 64,3, 58,2, 50,9, 46,3, 45,1, 40,2, 39,1, 37,4, 28,2, 22,6, 21,2, 20,2, 18,1, 14,4, 14,2, 13,7, 10,7 МС (FAB) + m/e 766 (M+H)⁺.

Користуючись процедурами, описаними у попередніх прикладах та схемах і способами, відомими у галузі органічної хімії, пов'язаній із синтетичними матеріалами, приготувляють наведені нижче сполуки Формули IX, де L являє собою CO і T являє собою NH. Ці сполуки, в яких замісник R є таким, як описано у наведеній нижче Таблиці, мають формулу



Пр

№

Замісник

- | | |
|-----|--|
| 105 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 106 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ |
| 107 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$ |
| 108 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |
| 109 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{F}$ |
| 110 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -феніл |
| 111 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-піридил) |
| 112 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-хіноліл) |
| 113 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ |
| 114 | R являє собою $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2$ -феніл |
| 115 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CN}$ |
| 116 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-хлорфеніл) |
| 117 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-фторфеніл) |
| 118 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-метоксифеніл) |
| 119 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-етоксифеніл) |
| 120 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-хіноліл) |
| 121 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -(2-хлорфеніл) |
| 122 | R являє собою $-\text{CH}_2$ -феніл |
| 123 | R являє собою $-\text{CH}_2$ -(4-піридил) |
| 124 | R являє собою $-\text{CH}_2$ -(4-хіноліл) |
| 125 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-піридил) |
| 126 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-піридил) |
| 127 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-хіноліл) |
| 128 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-хіноліл) |
| 129 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (5-хіноліл) |
| 130 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-хіноліл) |
| 131 | R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4- |

Пр №	Замісник
132	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензімідазоліп)
133	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(8-хіноліл)

Приклад 134

Сполука Формули (VII) A, B, D, та E являють собою H, R являє собою аліл.

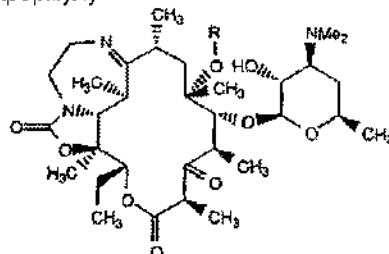
Стадія 134a. Сполука Формули 14 (Схеми 3a). A, B, D та E являють собою H, R являє собою аліл, R^b являє собою бензоліп.

До розчину (в азотній атмосфері) сполуки Формули 12 (R являє собою аліл R^b являє собою бензоліп 385мг, 0,485ммоль), приготовленої як у Прикладі 102, Стадія 6, у ацетонітрилі додавали етилендіамін (291мг, 4,85ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 67 годин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням головної сполуки (401мг) - безбарвної масляної речовини, яку використовували без додаткового очищення.

Стадія 134b. Сполука Формули (VII) A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою аліл.

Сиру масляну речовину, приготовлену на Стадії 134a розчиняли у метанолі (5мл), додавали оцтову кислоту (60мкл), і реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням жовтуватої склоподібної речовини (347мг). Хроматографія на силікагелі (95 : 5 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержати головну сполуку (126мг) у вигляді білої пінки MC m/e 664 (M+H)⁺.

Користуючись процедурами, описаними у попередніх прикладах та схемах, і способами, відомими у галузі органічної хімії, пов'язаній зі синтетичними матеріалами, приготують наведені нижче сполуки Формули VII, де A, B, D та E являють собою H. Ці сполуки, в яких замісник R є таким, як описано у наведеній нижче Таблиці, мають формулу



Пр №	Замісник
135	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₃
136	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NH ₂
137	R являє собою -CH ₂ CH=NOH
138	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
139	R являє собою -CH ₂ F

Пр №	Замісник
140	R являє собою -CH ₂ CN
141	R являє собою -CH ₂ CH(OH)CN
142	R являє собою -CH ₂ -феніл
143	R являє собою -CH ₂ -(4-піридил)
144	R являє собою -CH ₂ -(4-хіноліл)
145	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-піридил)
146	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хлорфеніл)
147	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-фторфеніл)
148	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-метоксифеніл)
149	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -феніл
150	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-піридил)
151	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-піридил)
152	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хіноліл)
153	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-хіноліл)
154	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(5-хіноліл)
155	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-хіноліл)
156	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензоксазоліп)
157	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензімідазоліп)
158	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(8-хіноліл)
159	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -феніл
160	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-піридил)
161	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-хіноліл)
162	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₂ -феніл)C(O)OCH ₃
163	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-хлорфеніл)

Приклад 164

Сполука Формули (VII) A, B та E являють собою H, D являє собою бензил, R являє собою аліл.

Стадія 164a. 2-(R)-(BOC-аміно)-3-фенілпропанол.

До зразку 5,2г (23,8ммоль) ди-т-бутилдикарбонату в 20мл метиленхлориду, витриманого при температурі 0°C, додавали (R)-2-аміно-3-феніл-1-пропанол (3,0г, 19,8ммоль, Aldrich), і реакційну суміш помішували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли, залишок висушували в умовах високого вакууму і брали безпосередньо для наступної стадії.

Стадія 164b. 2-(R)-(BOC-аміно)-1-O-метансульфонілокси-3-фенілпропан.

Матеріал після Стадії 164a розчиняли в 20мл метиленхлориду та 5мл тетрагідрофурану, і розчин охолоджували до 0°C. Додавали тріетиламін (4,1мл, 29,4ммоль), далі поволи додавали метансульфонілхлорид (1,9мл, 24,5ммоль). Суміш помішували протягом 45хв при кімнатній температурі, після чого розчинник видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли у етилацетаті, і розчин промивали водою та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) та фільтрували. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з одержанням 6,38г головної сполуки MC m/z (M+H)⁺ 330, MC m/z (M+NH₄)⁺ 347.

Стадія 164в. 1-азидо-2-(R)-(BOC-аміно)-3-фенілпропан.

Сполуку після Стадії 164b вище у тексті (6,36г, 19,3ммоль) розчиняли в 25мл ДМФ, і додавали 2,5г (38ммоль) NaN₃. Реакційну суміш перемішували

протягом 24 годин при 62°C Розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого екстрагували етилацетатом. Екстракт органічної речовини промивали водою та розчином соди, висушували (Na₂SO₄) та фільтрували. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з одержанням 4,34г головної сполуки. MS m/z (M+H)⁺ 277, MS m/z (M+NH₄)⁺ 294

Стадія 164г. 164г. 1-азидо-2-(R)-аміно-3-фенілпропан

Сполуки після Стадії 164в (4,3г, 15,6ммоль) розчиняли у 30мл 4N HCl в етанолі, і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли випарюванням і розсіювали з ефіром. Залишок розчиняли у воді, додавали NaCl, і суміш екстрагували етиловим ефіром, який видаляли. pH шару водного розчину доводили до 12 за допомогою K₂CO₃, насичували NaCl, після чого екстрагували CHCl₃. Екстракт органічної речовини промивали розчином соди, висушували (Na₂SO₄) та фільтрували. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з одержанням 2,17г головної сполуки. MS m/z (M+H)⁺ 177, MS m/z (M+NH₄)⁺ 194

Стадія 164д. 1,2-(R)-діаміно-3-фенілпропан

Зразок сполуки після Стадії 164г (1,2г, 6,8ммоль) гідрогенізували (4атм) в етанолі з 1,2г 10%-го Pd/C протягом 21,5 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували з видаленням каталізатора, і розчинник видаляли з одержанням головної сполуки (1,055г). MS m/z (M+H)⁺ 151, MS m/z (M+NH₄)⁺ 168

Стадія 164е. Сполука 14 зі Схеми 3а. А, В та Е являють собою Н, Д являє собою бензил, Р являє собою аліл, R^p являє собою бензоіл

Потрібну сполуку приготувляють шляхом перемішування розчину сполуки, приготовленої як у Прикладі 102, Стадія б, (котра є сполукою 12 зі Схеми 3а, де R являє собою аліл, R^p являє собою бензоіл), а також 1,2-(R)-діаміно-3-фенілпропану, приготовленого як на Стадії 164д вище у тексті, у водному розчині ацетонітрилу протягом часу, необхідного для використання в реакції практично усього вихідного матеріалу

Стадія 164ж. Сполука 14 зі Схеми 3а. А, В та Е являють собою Н, Д являє собою бензил, R^p являє собою аліл, R^p являє собою Н

Головну сполуку приготувляють шляхом депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 164е шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж

Стадія 164з. Сполука Формули (VII). А, В та Е являють собою Н, Д являє собою бензил, Р являє собою аліл

Потрібну сполуку приготувляють шляхом нагрівання розчину сполуки, приготовленої на Стадії 164ж, в суміші етанолу та оцтової кислоти

Приклад 165

Сполука Формули (VII). А являє собою бензил, В, В та Е являють собою Н, Р являє собою аліл

Стадія 165а. Сполука 16 зі Схеми 3б. А являє собою бензил, В, Д та Е являють собою Н, У являє собою ОН, R являє собою аліл, R^p являє собою бензоіл

Потрібну сполуку приготувляють згідно зі способом Прикладу 164, Стадія е, за винятком того,

що здійснювали заміщення (т)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу (Aldrich Chemical Co) 1,2-(R)-діаміно-3-фенілпропаном

Стадія 165б. Сполука 16 зі Схеми 3б. А являє собою бензил, В, Д та Е являють собою Н, У являє собою N₃, R являє собою аліл, R^p являє собою бензоіл

Потрібну сполуку приготувляють шляхом обробки розчину у тетрагідрофурані сполуки Стадії 165а трифенілфосфіном, діетилазодикарбоксилатом, а також дифенілфосфорилазидом

Стадія 165в. Сполука 16 зі Схеми 3б. А являє собою бензил, В, Д та Е являють собою Н, У являє собою N₃, R являє собою аліл, R^p являє собою Н

Потрібну сполуку приготувляють шляхом депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 165б шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж

Стадія 165г. Сполука 17 зі Схеми 3б. Р являє собою аліл

Потрібну сполуку приготувляють шляхом дефлегмування розчину у тетрагідрофурані продукту Стадії 165г і трифенілфосфіну

Стадія 165д. Сполука Формули (VII). А являє собою бензил, В, Д та Е являють собою Н, Р являє собою аліл

Потрібну сполуку приготувляють шляхом нагрівання розчину сполуки, приготовленої на Стадії 165г, у суміші етанолу з оцтовою кислотою

Приклад 166

Сполука Формули (VII). А та Е являють собою феніл, В та Д являють собою Н, Р являє собою аліл

Потрібну сполуку приготувляють згідно зі способом Прикладу 164, стадії е - з, за винятком того, що здійснювали заміщення 1,2-дифеніл-1,2-етилендіаміну (Aldrich Chemical Co) 1, 2-(R)-діаміно-3-фенілпропаном

Приклад 167

Сполука Формули (VII). А являє собою метил, В, Д та Е являють собою Н, Р являє собою аліл

Потрібну сполуку приготувляють згідно зі способом Прикладу 165, за винятком того, що здійснювали заміщення (S)-2-аміно-1-пропанолу (Aldrich Chemical Co) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом

Приклад 168

Сполука Формули (VII). А та Д являють собою метил, В та Е являють собою Н, Р являє собою аліл

Стадія 168а. мезо-2,3-біс(метансульфонілокси)бутан

Зразки мезо-2,3-бутандіолу (10г, 111ммоль, Aldrich) та тріетиламіну (92,8мл, 666ммоль) розчиняли у метиленхлориді. Розчин охолоджували до -78°C, і по краплинах додавали метансульфонілхлорид (25,8мл, 333ммоль). Утворювався осад. Суміш розбавляли ще метиленхлоридом, і перемішували її протягом 20хв при температурі -78°C і при температурі 0°C протягом 2год. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, розбавляли ще розчинником і промивали H₂O, водним розчином NaHCO₃ та водним розчином NaCl. Органічний розчин висушували над MgSO₄, і розчинник забирали геть з одержанням головної сполуки (25,01г). ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 4,91 (q, 2H), 3,10 (s, 6H), 1,45 (d, 6H)

Стадія 168б мезо-2,3-діаздобутан

Зразок сполуки після Стадії 168а (25г) розчиняли у 250мл ДМФ і додавали NaN_3 (40г) суміш інтенсивно помішували при 85°C протягом 24год, далі охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли у 800мл ефіру, промивали H_2O , водним розчином NaHCO_3 та водним розчином NaCl , далі висушували над MgSO_4 . Розчин фільтрували і концентрували з одержанням головної сполуки (13,00г) ^1H ЯМР (300MHz, CDCl_3) δ 3,50 (m, 2H), 1,30(d, 6H)

Стадія 168в мезо-2,3-бутандіамін

Зразок сполуки після Стадії 168б (13,0г, 125ммоль) розчиняли в етанолі і гідрогенізували при тиску 4атм з використанням 10%-го Pd/C протягом 20год при кімнатній температурі. Катализатор видаляли шляхом фільтрування, а розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки ^1H ЯМР (300MHz, CDCl_3) δ 2,70 (m, 2H), 1,45 (br, 4H), 1,05 (d, 6H)

МС (m/z) 89 (M+H)⁺

Стадія 168г Сполука Формули (VII) А та D являє собою метил, В та Е являє собою Н, R являє собою аліл

Потрібну сполуку приготувляли згідно зі способом Прикладу 164, стадії в - з, за винятком того, що здійснювали заміщення мезо-2,3-бутандіаміну, приготовленого як на Стадії 168в, відповідним 1,2-(R)-діаміно-3-феніл пропаном

Приклад 169

Сполука Формули (VII) А та Е, узяті разом, являють собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, В та D являють собою Н, R являє собою аліл

Потрібну сполуку приготувляли згідно зі способом Прикладу 168, за винятком того, що здійснювали заміщення 1,2-циклопентандіолу (Aldrich Chemical Co) мезо 2,3-бутандіолом

Приклад 170

Сполука Формули (VII) А, В, D та Е являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-хіноліл)

Потрібну сполуку приготувляли шляхом зв'язування 3-бромхінолін з продуктом Прикладу 134 згідно зі способом Прикладу 18 МС (FAB) + m/e 791 (M+H)⁺

Приклад 171

Сполука Формули (VII) А, В, D та Е являють собою Н, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 3-хіноліл

До зразку сполуки з Прикладу 170 (110мг) у метанолі (10мл), продукту азотом, додавали 10%-ий Pd/C (50мг), і суміш помішували при кімнатній температурі та тиску 1атм водню протягом 16год. Суміш фільтрували і концентрували, і залишок очищали за допомогою хроматографії на silicaгелі з використанням як елюента суміші (в пропорції від 95 : 5 до 90 : 10) дихлорметан / метанол / диметиламін з одержанням головної сполуки (108мг) МС з вис розд здатн m/e (M+H)⁺ розрахов для $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_9$ 793,4752, виявл 793,4766

Приклад 172

Сполука Формули (VII) X являє собою О, R являє собою CH_2 -(3-йодфеніл)

Процедури виконували за Прикладом 1, за винятком того, що здійснювали заміщення 3-йодбензилброміду алілбромідом Стадії 1е, в ре-

зультаті чого приготувляли головну сполуку МС (FAB) + m/e 949 (M+H)⁺

Приклад 173

Сполука Формули (VII) X являє собою О, R являє собою CH_2 -(2-нафтил)

Процедури виконували за Прикладом 1, за винятком того, що здійснювали заміщення (2-нафтил)метил бромід алілбромідом Стадії 1а і оцтового ангдриду бензойним ангдридом Стадії 1д, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС (FAB) + m/e 714 (M+H)⁺, анал розрах для $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_{10}$ C, 67,30, H, 8,33, N, 1,96, виявл C, 66,91, H, 8,29, N, 1,64

Приклад 174

Сполука Формули (VII) X являє собою О, R являє собою $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}$ -(4-фторфеніл)

Процедури виконували за Прикладом 172, за винятком того, що здійснювали заміщення 4-фтор-1-йодбензолу йодбензолом Стадії 14а, в результаті чого приготувляли головну сполуку

Приклад 175

Сполука Формули (VIII) X являє собою О, R являє собою $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CN}$

Головну сполуку одержували шляхом хроматографічного відділення від суміші реакції сирого продукту Прикладу 8 МС (FAB) + m/e 643 (M+H)⁺

Приклад 176

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2$ -(2-нафтил)

Стадія 176а Сполука 6 зі Схеми 1а R являє собою $-\text{CH}_2$ -(2-нафтил)

Процедури виконували за Прикладом 1, стадії а-в, за винятком того, що здійснювали заміщення (2-нафтил)метил бромід алілбромідом Стадії 1а, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС (FAB) + m/e 874 (M+H)⁺

Стадія 176б Сполука 6А зі Схеми 1в R являє собою $-\text{CH}_2$ -(2-нафтил), R₀ являє собою ацетил

Сполуку після Стадії 176а (2,0г) обробляли згідно з процедурою Прикладу 1 Стадія д, за винятком того, що здійснювали заміщення оцтового ангдриду бензойним ангдридом цього прикладу МС (FAB) + m/e 958 (M+H)⁺

Стадія 176в Сполука 6б зі Схеми 1в R являє собою $-\text{CH}_2$ -(2-нафтил), R₀ являє собою ацетил

Сполуки Стадії 176б (500мг) обробляли NaN та карбонілдімідазолом згідно з процедурою Прикладу 102 Стадія б з одержанням головної сполуки (58мг) МС (FAB) + m/e 1034 (M+H)⁺

Стадія 176д Сполука 6В зі Схеми 1в R являє собою $-\text{CH}_2$ -(2-нафтил), R₀ являє собою ацетил, R⁰ являє собою Н

Сполуки Стадії 176В (58мг) обробляли аміаком в ацетонітрилі згідно з процедурою Прикладу 102. Стадія в, з одержанням головної сполуки МС (FAB) + m/e 983 (M+H)⁺

Стадія 176е Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2$ -(2-нафтил)

Сполуку Стадії 176д, обробляли згідно з процедурою Прикладу 1 стадії 1г, 1е та 1ж, з одержанням головної сполуки МС (FAB) + m/e 739 (M+H)⁺

Приклад 177

Сполука Формули (III) R_c являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂

Стадія 177а Сполука 6А зі Схеми 1в R являє собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою ацетил

До зразку сполуки з Прикладу 1 Стадія в (405,2г, 528ммоль) у дихлорметані (20мл) додавали диметиламінопіридин (0,488г, 4ммоль) та оцтовий ангідрид (3,39мл, 36ммоль), і суміш помішували при кімнатній температурі протягом 3год. Суміш розбавляли метиленхлоридом, далі промивали 5%-им водним розчином бікарбонату натрію та розчином солі та висушували над Na₂SO₄. Залишок висушували і рекристалізували з ацетонітрилу з одержанням головної сполуки (491г) MC m/e 857 (M+H)⁺

Стадія 177б Сполука 6б зі Схеми 1в R являє собою -CH₂CH=CH₂, RD являє собою ацетил

До зразку сполуки після Стадії 177а (85,8г, 100ммоль) у сухому тетрагідрофурані (500мл), охолодженому до -40°C та продутому азотом, додавали натрію біс(триметилсиліл)амід (125мл, 125ммоль) впродовж 20хв, і суміш помішували при температурі -40°C протягом 40хв. До цієї суміші додавали розчин карбонілдїмідазолу (3,65г, 22,56ммоль) у суміші 5:3 ТГФ/ДМФ (800мл) у штучній азотній атмосфері при температурі -40°C впродовж 30хв, і суміш помішували при температурі -20°C протягом 30хв. Суміш помішували при кімнатній температурі протягом 27год, далі розбавляли етилацетатом. Суміш промивали 5% розчином бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над Na₂SO₄, і концентрували з одержанням головної сполуки (124г), яку безпосередньо брали для виконання наступної стадії.

Стадія 177в Сполука 6в зі Схеми 1в R являє собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою ацетил, R^q являє собою H

Сполуку після Стадії 177б (124г) розчиняли у суміші 9:1 ацетонітрил/ТГФ (1100мл), додавали гідроксид амонію (28%, 200мл), і суміш помішували при кімнатній температурі у штучній азотній атмосфері протягом 8 днів. Розчинник видаляли, і залишок розчиняли в етилацетаті. Цей розчин промивали 5%-м розчином бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над Na₂SO₄, і концентрували з одержанням головної сполуки MC (FAB) + m/e 882 (M+H)⁺

Стадія 177г Сполука 6д зі Схеми 1в R являє собою -F₂CH=CH₂, R^p являє собою ацетил, R^q являє собою H

До зразку сполуки після Стадії 177б (69,0г, 78,2ммоль), перетвореної на суспензію в етанолі (200мл) та розбавляючи водою (400мл), по краплинах впродовж 20хв додавали HCl (0,972N, 400мл). Суміш перемішували протягом 4год, і додавали HCl (4N, 100мл) ще впродовж 20хв. Суміш перемішували протягом 18год, охолоджували до 0°C, далі впродовж 30хв додавали NaOH (4N, 200мл), доводячи рН приблизно до 9. Головну сполуку виділяли шляхом фільтрування (35,56г).

Стадія 177д Сполука 6е зі Схеми 1в R являє собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою ацетил, R^q являє собою H

Сполука Формули (III) R_e являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂

До розчину (-10°C) у штучній азотній атмосфері N-хлорсукцинїміду (2,37г, 17,8ммоль) у дихлорметані (80мл) впродовж 5хв додавали диметилсульфід (1,52мл, 20,8ммоль). Одержану білу завись перемішували протягом 10хв при температурі -10°C, додавали розчин сполуки після Стадії 177Г (8,10г, 11,9ммоль) у дихлорметані (60мл), і реакційну суміш перемішували протягом 30хв при температурі від -10 до -5°C. Тріетиламін (1,99мл, 14,3ммоль) додавали по краплинах впродовж 10хв, і реакційну суміш перемішували протягом 1год при температурі 0°C. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водним розчином 5%-го бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої пийкоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (з використанням як елюента суміші 50:50:0,5 ацетон / гексани / гідроксид амонію) дозволила одержати головну сполуку (8,27г) у вигляді білої пінки, аналіз роз'рах. для C₃₅H₅₆N₂O₁₁: C, 61,75, H, 8,29, N 4,11, виявл. C 62,25, H, 8,50, N, 4,28.

Приклад 178

Альтернативні способи приготування

Сполуки Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл)

Стадія 178а (Сполука Формули (III) R_c являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл)

Суміш сполуки з Прикладу 177 (46,36г, 68,2ммоль), паладій(II)ацетату (3,055г, 13,6ммоль) та три-о-топілфосфіну (8,268г, 27,2ммоль) у ацетонітрилі (400мл) продували азотом. До цього розчину за допомогою шприца додавали 3-бромхінолін (18,45мл, 136ммоль) та тріетиламін (18,92мл, 13,6ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 1год і перемішували при 90°C протягом 4 днів. Реакційну суміш розводили в етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (з використанням як елюента суміші 50:50:0,5 ацетон / гексани / гідроксид амонію) дозволила одержати головну сполуку (46,56г) у вигляді білої пінки MC m/e 808 (M+H)⁺

Стадія 178б Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл)

Депротектування зразку сполуки, приготуваної на Стадії 178а (42,43г), проводили шляхом перемішування протягом ночі у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж, з одержанням головного продукту (32,95г) MC m/e 766 (M+H)⁺

Приклад 179

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою N(CH₃), R являє собою -CH₂CH=CH₂

Стадія 179а Сполука 18 зі Схеми 4 R* являє собою метил, R являє собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою бензоіл

Зразок сполуки з Прикладу 102, Стадія 102б (Сполука (12) зі Схеми 3а, R являє собою -

$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p являє собою бензоіл, 320мг, 0,400ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (10мл), і розчин продували азотом. Додавали водний розчин метиламіну (40%, 0,344мл, і реакційну суміш помішували у штучній азотній атмосфері протягом 4 днів.

Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-го бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфат натрію та концентрували у вакуумі з одержанням білої лікоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержати головну сполуку (277мг) у вигляді твердої маси білого кольору $\text{MS m/e } 757 (\text{M}+\text{H})^+$.

Стадія 1795 Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою (CH_3) , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Депротектування зразку сполуки, приготівленої на Стадії 179а (110мг), проводили шляхом перемішування протягом ночі у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія г, з одержанням головного продукту (48мг), аналіз розрах для $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{10}$ C 62,56 N, 8,65 N, 4,29 виявл C, 62,23, N, 8,72, N, 4,13.

Приклад 180

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)$ R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-хіноліл).

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 178, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки Прикладу 179, Стадія а, відповідною сполукою вихідного матеріалу (з Прикладу 177), в результаті чого приготівляли головну сполуку.

Приклад 181

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Стадія 181а Сполука 18 зі Схеми 4 R^* являє собою 2-(диметиламіно)етил, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}_2$ R^p являє собою бензоіл.

Процедури виконували за Прикладом 179, за винятком того, що здійснювали заміщення N,N -диметилетиленадіаміну відповідним метиламіном, в результаті чого приготівляли головну сполуку (285мг) $\text{MS m/e } 814 (\text{M}+\text{H})^+$.

Стадія 1816 Сполука Формули (DC) L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Депротектування зразку сполуки, приготівленої на Стадії 181а (110мг), проводили шляхом нагрівання протягом ночі у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія г, з одержанням головного продукту (28мг).

Приклад 182

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-хіноліл).

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки Прикладу 181, Стадія а, (162мг), відповідною сполукою вихідного матеріалу (з Прикладу 177), в результаті чого приготівляли головну сполуку (33,4мг).

Приклад 183

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Стадія 183а Сполука 18 зі Схеми 4, R^* являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p являє собою бензоіл.

Процедури виконували за Прикладом 179, за винятком того, що здійснювали заміщення аліламіну відповідним метиламіном, в результаті чого приготівляли головну сполуку.

Стадія 1836 Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Депротектування зразка сполуки, приготівленої на Стадії 183а (78мг), проводили шляхом нагрівання протягом ночі у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія г, з одержанням головного продукту (33мг).

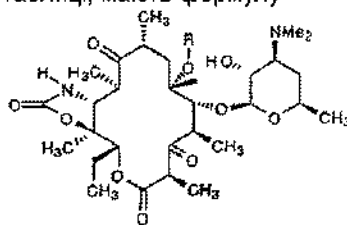
Приклад 184

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою T і являє собою $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-хіноліл)), R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-хіноліл).

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки Прикладу 183, Стадія а, відповідною сполукою вихідного матеріалу (з Прикладу 177), в результаті чого приготівляли головну сполуку MS з вис розд здатн, розрах для $\text{C}_{54}\text{H}_{69}\text{N}_4\text{O}_{10}$ 933,5014, виявл 933,5052.

Приклади 185 - 219

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення наведеного нижче реагенту 3-бромхіноліном з Прикладу 178, в результаті чого приготівляли сполуки 185 - 219, які показано нижче у таблиці. Ці сполуки Формули IX, де L являє собою CO і T являє собою O, із замісником R, описаним у наведеній нижче таблиці, мають формулу



Пр.	Реагент	Замісник	дані	Розрах для
№				$C_4H_5N_3O_{10}$
185	3-бромпіридин	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3-піридил)	МС 716 (M+N) ⁺	766,4279, виявл
186	2-бромнафталін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (2-нафтил)	МС 765 (M+N) ⁺	766,4281
187	4-бромізохінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (4-ізохіноніл)	МС з вис розд здатн розрах для $C_{12}H_9N_3O_{10}$ 766,4279, виявл 776,4271	анал Розрах для $C_{12}H_9N_3O_{10}$ С, 66,22, Н, 7,88, N 5,39, виявл . С, 66,43, Н, 8,12, N, 5,18
188	4-бром-1,2-метилendioкси-бензол	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3,4-метилendioксифеніл)	МС з вис розд здатн розрах для $C_{10}H_{10}N_3O_{12}$ 759,4068, виявл 759,4088	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{10}H_{10}N_3O_{12}$ 808,4379; виявл 808,4381
189	8-бромохінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (8-хіноніл)	МС 766 (M+N) ⁺	
190	5-броминдіол	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (5-індіол)	МС з вис розд здатн розрах для $C_{11}H_{10}N_3O_{10}$ 754,4279, виявл 754,4284	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_4H_5N_3O_{10}$ 766,4279, виявл 766,4301
191	3-бром-6-хлор-хінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-хлор-3-хіноніл)	МС з вис розд здатн розрах для $C_4H_5N_3O_{10}$ 800,3889, виявл 800,3880,	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{10}H_{10}N_3O_{12}$ 812,4082, виявл
192	3,4-етилendioкси-бензол	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3,4-етилendioксифеніл)	МС з вис розд здатн розрах для $C_{11}H_{10}N_3O_{12}$ 773,4225, виявл 773,4204	
193	1-іод-3-нітробензол	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3-нітрофеніл)	МС з вис розд здатн розрах для $C_8H_5N_3O_{12}$ 760,4020, виявл 760,4004	
194	8-бромохінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (8-хіноніл)	МС 766 (M+N) ⁺	
195	3-бром-6-нітрохінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-нітрохіноніл)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_4H_5N_3O_{12}$ 811,4129, виявл 811,4122	
196	5-бромохінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (5-хіноніл)	МС з вис розд Здатн	
197	2-метил-6-бромохінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (2-метил-6-хіноніл)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_4H_5N_3O_{12}$ 811,4129, виявл 811,4122	
198*	3-бромохінолін	Сполука Формули (III), L являє собою CO, T являє собою NH R* являє собою ацетил, Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3-хіноніл)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_4H_5N_3O_{12}$ 808,4379; виявл 808,4381	
199	5-бромізохінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (5-ізохіноніл)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_4H_5N_3O_{10}$ 766,4279, виявл 766,4301	
200	6-бром-7-нітро-хіноксалін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (7-нітро-6-хіноксалін)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{10}H_{10}N_3O_{12}$ 812,4082, виявл	

129			51730	130			
			812,4064			$C_{46}H_{52}N_4O_{10}$	
201	6-амино-3-бромхинолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-амино-3-хинолін)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{12}H_{10}N_4O_8$ 761,4366, виявл 761,4366	206	7-бром-3-гідрокси-N-(2-метоксифеніл)-2-нафтиламід	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3-гідрокси-2-(N-(2-метоксифеніл)амідо)-7-нафтил)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{21}H_{19}N_3O_5$ 930,4752, виявл 930,4754
202	3-бром-1,8-нафтиридин	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (1,8-нафтиридин-3-іл)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{11}H_{10}N_4O_4$ 761,4366 виявл 761,4366	207	6-бромхиноксалін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-хиноксалініл)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{11}H_{10}N_2O_2$ 767 4231, виявл 767,4236
203	6-(ацетиламіно)-3-бромхінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-(ацетиламіно)-3-хинолін)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{16}H_{12}N_4O_3$ 823,4493, виявл 823,4479	208	3-бром-6-гідроксихінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-гідрокси-3-хинолін)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{16}H_{12}N_2O_3$ 782,4228, виявл 782,4207
204	3-бромкарбазол	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3-карбазоліл)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{10}H_8N_2O_2$ 604,4435, виявл 603,4437	209	3-бром-6-метоксихінолін	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-метокси-3-хинолін)	МС з вис розд Здатн Розрах для $C_{16}H_{12}N_2O_3$ 796,4384, виявл 796,4379
205	5-бромбензimidазол	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$ (5-бензimidазоліл)	МС з вис розд Здатн , розрах для	210	3-бром-5-	Я являє собою $-CH_2CH=CH-$	МС з вис розд

131		51730		132	
нітрохінолін	(5-нітро-3-хінолін)	Здатн		Сполука	Формули (IX) L являє собою CO, T
		Розрах для		являє собою NH, R	являє собою -
		$C_{12}H_9N_2O_2$		$CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2$	Феніл
		811,4129 виявл			
		811,4146			
211 3-бром-8-нітрохінолін	R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (8-нітро-3-хінолін)	анал Розрах для		Сполуки з Прикладу 220 (120мг, 0,187ммоль) та бензиламін (40(мкл, 0,366ммоль, 2екв) розчиняли у 3мл сухого дихлорметану. Додавали молекулярні сита (4Å), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш після цього фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний імін розчиняли у MeOH (5мл), додавали каталітичну кількість 10%-го Pd на вугіллі, і реакційну суміш інтенсивно помішували під тиском 1атм (H_2) протягом 20год. Суміш після цього фільтрували через шар броунмілериту, і розчин концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-м NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (84мг) у вигляді твердої маси білого кольору, ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 218,3, 205,6, 170,3, 157,9, 140,2, 128,2, 126,8, 102,4, 83,5, 78,2, 76,9, 75,1, 70,1, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 53,8, 50,6, 48,2, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3 MC (Cl) m/e 732 (M+H) ⁺	
		$C_{20}H_{13}N_2O_2$		Приклад 222	
		C, 62,21, N, 7,21, 6,91,		Сполука	Формули (IX) L являє собою CO, T
		виявл C, 62,58		являє собою NR, R	являє собою -
		N 7,48, N, 6,61		$CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2$	Феніл
212 2-хлорхінолін	R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (2-хінолін)	МС (M+H) ⁺ 766			
213 4-хлорхінолін	R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (4-хінолін)	МС 766 (M+H) ⁺			
214 3-бромхінолін-6-карбонова кислота	R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (4-карбоксил-3-хінолін)	МС (M+H) ⁺ 810,			
215 3-бром-6-фторхінолін	R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-фтор-3-хінолін)	анал Розрах для			
		$C_{16}H_8FN_2O_2$			
		C, 64,35, N, 7,46, N, 5,38,			
		виявл C, 64,53,			
		N, 7,69 N, 5,16			
216 3-бромхінолін-6-карбонова кислота метил естер	R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-метоксикарбонил-3-хінолін)	МС (M+H) ⁺ 824			
3 бромхінолін 6-карбоксамід	R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-амінокарбонил-3-хінолін)	МС (M+H) ⁺ 809			
3 бром-6-ценохінолін	R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-цено-3-хінолін)	МС (M+H) ⁺ 791			
3 бром 6-йодхінолін	R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3-бром-6-хінолін)	МС (M+H) ⁺ 844			

* без стадії депротектування

Приклад 220

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-CH_2C(O)H$

Сполуку з Прикладу 102 (14,0г) розчиняли у CH_2Cl_2 (200мл) і розчин охолоджували до -78 °C у штучній азотній атмосфері. Після цього через розчин продували озон до одержання стійкого голубого кольору. Реакційну суміш після цього очищали N_2 до втрати забарвлення і додавали диметилсульфід (14мл), і реакційну суміш нагрівали до 0°C. Після перемішування протягом 90хв реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням світло-жовтої пійкоподібної речовини. Цю речовину розчиняли у тетрагідрофурані (300мл) та обробляли трифенілфосфіном (8г) зі зворотним охолодженням протягом 6год, далі реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (співвідношення ацетон/гексани від 1 до 3, з 0,5%-им тріетаноламіном (TEA)) дозволила одержати продукт (6,6г) у вигляді білуватої пійкоподібної речовини. MC (Cl) m/e 641 (M+H)⁺

Приклад 221

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2$ Феніл

Сполуки з Прикладу 220 (120мг, 0,187ммоль) та бензиламін (40(мкл, 0,366ммоль, 2екв) розчиняли у 3мл сухого дихлорметану. Додавали молекулярні сита (4Å), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш після цього фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний імін розчиняли у MeOH (5мл), додавали каталітичну кількість 10%-го Pd на вугіллі, і реакційну суміш інтенсивно помішували під тиском 1атм (H_2) протягом 20год. Суміш після цього фільтрували через шар броунмілериту, і розчин концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-м NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (84мг) у вигляді твердої маси білого кольору, ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 218,3, 205,6, 170,3, 157,9, 140,2, 128,2, 126,8, 102,4, 83,5, 78,2, 76,9, 75,1, 70,1, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 53,8, 50,6, 48,2, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3 MC (Cl) m/e 732 (M+H)⁺

Приклад 222

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NR, R являє собою $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2$ Феніл

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (108мг, 0,169ммоль) та феніламіну (42мкл, 0,334ммоль, 2екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 221. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (82мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 218,1, 205,5, 170,3, 158,0, 140,2, 128,8, 128,2, 125,8, 102,4, 83,6, 78,3, 76,9, 75,1, 70,1, 69,5, 65,9, 61,9, 58,3, 51,5, 50,6, 48,8, 45,2, 44,9, 40,1, 38,9, 37,4, 36,5, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,4, 12,8, 10,3 MC (Cl) m/e 746 (M+H)⁺. Анал розрах для $C_{40}H_{63}N_3O_{10}$, виявл C 64,26, H 8,47, N 5,43

Приклад 223

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2CH_2$ Феніл

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (100мг, 0,156ммоль) та 3-феніл-1-пропіламіну (40мкл, 0,282ммоль, 1,8екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 221. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-м NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (45мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 218,6, 205,7, 170,4, 158,1, 142,3, 128,4, 128,2, 125,6, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 50,6, 49,2, 49,0, 45,3, 44,9, 40,2, 39,0, 37,5, 33,7, 31,7, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3 MC (Cl) m/e 760 (M+H)⁺. Анал розрах для $C_{41}H_{65}N_3O_{10}$,

Приклад 224

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2CH_2$ Феніл

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (170мг, 0,266ммоль) та 4-феніл-1-бутиламіну (68 мкл, 0,431ммоль, 1,6екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 221

Хроматографія (SiO_2 , 5%-й MeOH / дихлорметан з 0,2%-м NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (87мг) у вигляді твердої маси білого кольору ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 218,6, 205,6, 170,4, 158,1, 142,6, 128,4, 128,1, 125,5, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 61,9, 58,4, 50,6, 50,0, 49,0, 45,3, 44,9, 40,2, 39,0, 37,5, 35,8, 29,7, 29,1, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3 МС (СІ) m/e 774 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Анал розрах для $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{10}$, виявл С 64,80, Н 8,63, N 5,35

Приклад 225

Сполука Формули (IX) L являє собою СО Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂(3-хіноліл)

Сполуки з Прикладу 220 (135мг, 0,211ммоль) та 3-(3-хіноліл)-1-пропіламін (70мг, 0,376ммоль, 1,8екв) розчиняли у 4мл сухого дихлорметану. Додавали молекулярні сита (4А), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш після цього фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний імін розчиняли у MeOH (5мл) і обробляли NaCNBH_3 (близько 100мг) та достатньою кількістю AcOH , з перетворенням бромкрезольного "зеленого" індикатора з голубого на жовтий. Після перемішування протягом 4год реакційну суміш випарували у насичений розчин NaHCO_3 і екстрагували у дихлорметан. Органічну фракцію промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O та розчином солі, висушували (Na_2SO_4) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , від 5%-го MeOH / дихлорметану з 0,5%-им NH_4OH до 10%-го MeOH / дихлорметану з 1%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (71мг) у вигляді твердої маси білого кольору ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 218,8, 205,7, 170,5, 158,2, 152,2, 146,8, 135,0, 134,2, 129,1, 128,4, 128,2, 127,4, 126,4, 102,5, 83,8, 78,4, 77,2, 75,2, 70,2, 69,6, 65,9, 62,0, 58,4, 50,7, 49,5, 49,1, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,6, 31,4, 30,9, 28,3, 22,6, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3 МС (СІ) m/e 811 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Анал розрах для $\text{C}_{44}\text{H}_{68}\text{N}_4\text{O}_{10}$, виявл С 65,50, Н 8,51, N 6,66

Приклад 226

Сполука Формули (IX) L являє собою СО Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂(3-хіноліл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (150мг, 0,234ммоль) та 3-(амінометил)хіноліну (100мг, 0,633ммоль, 2,7екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 225. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (82мг) у вигляді твердої маси білого кольору ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 218,8, 205,5, 170,4, 158,1, 151,6, 147,3, 134,5, 133,0, 129,0, 128,7, 128,0, 127,6, 126,3, 102,4, 83,7, 78,3, 76,9, 75,1, 70,1, 69,4, 65,8, 61,8, 58,4, 51,3, 50,5, 48,5, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,3, 21,2, 20,6, 18,2, 14,6, 13,6, 13,4, 12,7, 10,2 МС (СІ) m/e 783 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Анал розрах для $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$, виявл 064,32, Н 8,01, N7,11

Реагент 3-(амінометил)хінолін приготувляли у такий спосіб

Стадія 226а 3-(гідроксиметил)хінолін

Хінолін 3-карбоксальдегід (1,0г, 6,37ммоль) розчиняли в 20мл EtOH і обробляли NaBH_4 (70мг)

Після перемішування протягом 1год розчин обробляли 2мл 1N HCl, і після перемішування протягом 10хв реакційну суміш обробляли достатньою кількістю 1N NaOH з утворенням основного розчину. Реакційну суміш екстрагували Et_2O , і органічну фракцію промивали H_2O та розчином солі. Органічну фракцію висушували над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки МС (СІ) m/e 180 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадія 226б 3-(азидометил)хінолін

3-(гідроксиметил)хінолін (0,36г, 2,26ммоль) та трифеніл фосфін (621мг, 2,37ммоль, 1,05екв) розчиняли у 10мл сухого тетрагідрофурану і дали охолоджувати до 0°C. Реакційну суміш обробляли дифенілфосфорилазидом (570мкл, 2,63ммоль, 1,16екв), після чого по краплинах додавали діетилпазодикарбоксилат (405мкл, 2,57ммоль, 1,14екв). Суміш реакції давали нагрітись до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш після цього концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 2-1гексани / EtOAc) дозволила одержати потрібну речовину (350мг) у вигляді безбарвної масляної маси МС (СІ) m/e 185($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадія 226в 3-(амінометил)хінолін

3-(азидометил)хінолін (250мг, 1,36ммоль) та трифенілфосфін (880мг, 3,36ммоль, 2,5екв) розчиняли у 10мл ТГФ. Реакційну суміш обробляли 0,5мл H_2O і нагрівали зі зворотним охолодженням протягом 6год. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між Et_2O та 1N HCl. Фракцію водного розчину після цього обробляли 1N NaOH до створення в ньому основного середовища і екстрагували в EtOAc. Органічну фракцію висушували над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (104мг) у вигляді коричневої масляної маси МС (СІ) m/e 159 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Приклад 227

Сполука Формули (IX) L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂(6-хіноліл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (116мг, 0,181ммоль) та 3-(амінометил)хіноліну (40мг, 0,25ммоль, 1,4екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 221. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (62мг) у вигляді твердої маси білого кольору ^{13}C ЯМР (COCl_3) δ 218,7, 205,6, 170,4, 158,1, 149,8, 147,8, 138,9, 136,0, 130,3, 129,4, 126,3, 126,2, 121,0, 102,5, 83,7, 78,4, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 62,1, 58,5, 53,7, 50,6, 48,6, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,5, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,3 МС (СІ) m/e 783 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Анал розрах для $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$

Реагент 6-(амінометил)хінолін приготувляли у такий спосіб

Стадія 227а 6-(гідроксиметил)хінолін

Хінолін 6-карбонову кислоту (1,73г, 10,0ммоль) перетворювали на суспензію в 40мл тетрагідрофурану, у штучній атмосфері азоту (N_2) при температурі 0°C, і обробляли N-етилморфоліном (1,3мл, 10,2ммоль, 1,02екв), після чого по краплинах додавали етилхлорформат (1,1мл, 11,5ммоль, 1,15екв). Після перемішування протягом 15хв розчин фільтрували, і одержані солі пропеліскува-

ли ще ТГФ. Фільтрат після цього додавали до інтенсивно перемішаного розчину NaBH_4 (760мг, 20ммоль) у H_2O (50мл). Після перемішування протягом 20хв реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl і екстрагували EtOAc (2 x 50мл). Органічну фракцію промивали розчином солі, висушували над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , гексани / EtOAc у співвідношенні 1 : 3) дозволила одержати потрібну речовину (1,03г) у вигляді безбарвної масляної маси. $\text{MC (Cl)} \text{ m/e } 160 \text{ (M+H)}^+$

Стадія 227б, 6-(азидометил)хінолін

6-(гідроксиметил)хінолін (0,51г, 3,21ммоль) та трифеніл фосфін (880мг, 3,36ммоль, 1,05екв) розчиняли у 15мл сухого тетрагідрофурану і дали охолоджувати до 0°C . Реакційну суміш обробляли дифенілфосфорилазидом (0,81мл, 3,74ммоль, 1,16екв), після чого по краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (0,57мл, 3,62ммоль, 1,13екв). Суміші реакції давали нагрітиса до кімнатної температури протягом ночі, дали концентрувати в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 30% EtOAc / гексани) дозволила одержати потрібну речовину (320мг) у вигляді безбарвної масляної маси. $\text{MC (Cl)} \text{ m/e } 185 \text{ (M+H)}^+$

Стадія 227в, 6-(амінометил)хінолін

6-(азидометил)хінолін (320мг) та трифенілфосфін (880мг) розчиняли у 7мл ТГФ. Реакційну суміш обробляли 0,5мл H_2O і нагрівали зі зворотним охолодженням протягом 7год. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між Et_2O та 1N HCl . Фракцію водного розчину після цього обробляли 1N NaOH до створення в ньому основного середовища і екстрагували в EtOAc . Органічну фракцію висушували над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (70мг) у вигляді коричневої масляної маси. $\text{MC (Cl)} \text{ m/e } 159 \text{ (M+H)}^+$

Приклад 228

Сполука Формули (IX). L являє собою CO. T являє собою NH. R являє собою -CH₂CH=NO(Феніл).

Сполуки з Прикладу 220 (200мг, 0,313ммоль) та О-фенілгідроксиламін- HCl (138мг, 0,948ммоль, 3,0екв) розчиняли у 4мл MeOH . Додавали третиламін (118 мкл, 0,847ммоль, 2,7екв), і реакційну суміш перемішували зі зворотним охолодженням протягом 3год. Реакційну суміш охолоджували і гасили насиченим розчином NaHCO_3 . Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (2 x 25мл), і комбіновані органічні фракції промивали H_2O та розчином солі. Органічну фракцію висушували над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (150мг, суміш оксимних ізомерів, 3 : 2) у вигляді твердої маси фіолетового кольору. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 218,1, 217,4, 205,0, 169,9, 169,8, 159,1, 159,1, 157,9, 157,6, 152,9, 150,8, 129,1, 129,0, 122,2, 122,1, 114,8, 114,8, 103,2, 103,1, 83,5, 83,4, 79,8, 79,6, 77,1, 77,0, 76,9, 70,2, 69,6, 65,8, 60,3, 58,1, 58,0, 58,0, 50,9, 50,9, 46,6, 46,6, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 37,4, 28,2, 22,2, 22,1, 21,1, 21,1, 20,5, 20,1, 18,0, 17,9, 14,6, 14,5, 14,5, 14,4, 13,5, 13,5, 10,4, 10,2. $\text{MC (Cl)} \text{ m/e } 732 \text{ (M+H)}^+$

Анал. розрах. для $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{11}$, виявл. С 62,30, Н 7,76, N 5,74

Приклад 229

Сполука Формули (IX). L являє собою CO. T являє собою NH. R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(феніл).

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (201мг, 0,314ммоль) та О-бензилгідроксиламін- HCl (150мг, 0,940ммоль, 3,0екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 228. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (170мг, суміш оксимних ізомерів, 2 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 218,1, 217,2, 205,1, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 150,5, 147,8, 138,1, 137,8, 128,4, 128,0, 127,8, 103,3, 103,3, 83,7, 83,7, 79,6, 79,5, 77,5, 77,3, 77,0, 76,9, 76,1, 76,0, 70,4, 69,7, 66,0, 60,5, 58,2, 58,1, 58,0, 51,0, 51,0, 46,8, 46,5, 45,0, 44,9, 40,3, 38,9, 38,7, 37,6, 28,4, 22,5, 22,4, 21,3, 20,6, 20,2, 18,2, 18,1, 14,8, 14,7, 14,6, 14,4, 13,7, 13,7, 10,6, 10,5. $\text{MC (Cl)} \text{ m/e } 746 \text{ (M+H)}^+$
Анал. розрах. для $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{11}$. Виявл. С 62,89 Н 8,04, N 5,42

Приклад 230

Сполука Формули (IX). L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂-(4-NO₂-феніл).

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (200мг, 0,313ммоль) та О-(4-нітробензил)гідроксиламін- HCl (192мг, 0,938ммоль, 3,0екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 228. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (184мг, суміш оксимних ізомерів, 2 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 218,2, 217,3, 205,0, 169,9, 169,7, 157,8, 151,2, 148,7, 147,4, 145,7, 145,5, 128,4, 128,1, 123,6, 123,5, 103,2, 83,6, 83,5, 79,6, 79,4, 77,1, 76,9, 76,8, 74,5, 74,3, 70,2, 69,6, 65,8, 60,2, 58,0, 57,9, 57,8, 51,0, 50,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,7, 40,2, 38,7, 38,5, 37,5, 37,4, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,1, 18,1, 17,9, 14,8, 14,5, 14,4, 13,5, 10,5, 10,3. $\text{MC (Cl)} \text{ m/e } 791 \text{ (M+H)}^+$

Приклад 231

Сполука Формули (IX). L являє собою CO. T являє собою NH. R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(4-хінолін).

Сполуку з Прикладу 220 (200мг, 0,313ммоль) та О-(4-хінолін)метилгідроксиламін (200мг, 0,86ммоль, 2,7екв) розчиняли у 4мл MeOH . Додавали каталітичну кількість $\text{pTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$, і реакційну суміш перемішували зі зворотним охолодженням протягом 2год. Реакційну суміш охолоджували і гасили насиченим NaHCO_3 розчин. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (2 x 25мл), і комбіновані органічні фракції промивали H_2O та розчином солі. Органічну фракцію висушували над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 5% MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (226мг, суміш оксимних ізомерів, 2 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 218,1, 217,3, 205,0, 205,0, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 151,3, 150,3, 148,7, 148,0, 143,2,

143,2, 130,1, 130,0, 129,1, 129,1, 126,7, 126,2, 126,2, 123,4, 123,3, 119,9, 119,6, 103,2, 83,7, 83,6, 79,7, 79,5, 77,4, 77,2, 77,1, 77,0, 76,9, 72,6, 72,3, 70,3, 69,6, 65,8, 60,3, 58,1, 58,0, 57,9, 51,0, 50,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,5, 37,5, 37,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,2, 18,1, 18,0, 14,9, 14,6, 14,5, 13,6, 13,6, 10,6, 10,3 МС (Cl) m/e 797 (M+H)⁺ Анал розрах для C₄₂H₆₀N₄O₁₁ виявл С 63,46, Н 7,80, N 6,87

Реагент О-(4-хіноліл)метилгідроксиамін приготували у такий спосіб

Стадія 231а N-(4-хіноліл)метоксифталімід

4-(гідроксиметил)хінолін (1,20г, 7,55ммоль), трифеніл фосфін (2,27г, 8,66ммоль, 1,15екв) та N-гідроксифталімід (1,42г, 8,71ммоль, 1,15екв) розчиняли у 40мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбосилат (1,44мл, 9,15ммоль, 1,21екв), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш після цього розбавляли 50мл Et₂O та фільтрували. Одержану тверду речовину розчиняли у дихлорметані і промивали 1N NaOH, H₂O та розчином солі. Органічну фракцію висушували над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (2,03г) у вигляді "пухнастої" твердої маси білого кольору МС (Cl) m/e 305 (M+H)⁺

Стадія 231б О-(4-хіноліл)метилгідроксиамін

N-(4-хіноліл)метокси фталімід (2,00г) перетворювали на суспензію у 95%-ому EtOH і додавали піразин (0,30мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3год, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску, після чого розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталідазиду після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (1,44г) у вигляді масляної маси жовтого кольору МС (Cl) m/e 175 (M+H)⁺

Приклад 232

Сполука Формули (IX) L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(2-хіноліл)

Головну сполуку приготували зі сполуки Прикладу 220 (206мг, 0,322ммоль) та (9-(2-хіноліл)метилгідроксиаміну (120мг, 0,681ммоль, 2,1екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (185мг, суміш оксимних ізомерів, 3 1) у вигляді твердої маси білого кольору ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 217,9, 217,2, 204,9, 204,9, 169,9, 169,8, 159,0, 158,9, 157,8, 151,0, 148,7, 147,6, 136,5, 129,3, 129,2, 129,0, 127,5, 126,1, 126,0, 119,8, 119,6, 103,1, 83,5, 79,6, 79,4, 77,3, 77,0, 76,9, 76,9, 76,8, 76,7, 70,2, 69,5, 65,8, 60,4, 58,0, 58,0, 50,9, 46,5, 46,4, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, - 38,5, 37,4, 37,4, 28,2, 22,3, 22,2, 21,2, 21, 20,5, 20,1, 18,1, 18,0, 14,5, 14,4, 14,3, 13,5, 10,4, 10,3 МС (Cl) m/e 797 (M+H)⁺

Реагент О-(2-хіноліл)метилгідроксиамін приготували у такий спосіб

Стадія 232а N-(2-хіноліл)метоксифталімід

2-(гідроксиметил)хінолін (1,20г, 7,55ммоль), трифеніл фосфін (1,00г, 6,29ммоль, 1,05екв) та N-гідроксифталімід (1,08г, 6,63ммоль, 1,05екв) роз-

чиняли у 25мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбосилат (1,09мл, 6,93ммоль, 1,10екв), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували з одержанням твердої речовини білого кольору. Фільтрат концентрували, і другу порцію матеріалу одержували шляхом перетирання з Et₂O. Цей матеріал змішували з початковою твердою масою, і в результаті рекристалізації з EtOH одержували потрібний продукт (1,53г) у вигляді "пухнастої" твердої маси білого кольору МС (Cl) m/e 305 (M+H)⁺

Стадія 232б О-(2-хіноліл)метилгідроксиамін

N-(2-хіноліл)метокси фталімід (1,53г) перетворювали на суспензію в 95%-ому EtOH і додавали піразин (0,30мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5год, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску і далі розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталідазиду після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (0,91г) у вигляді масляної маси жовтого кольору МС (Cl) m/e 175 (M+H)⁺

Приклад 233

Сполука Формули (IX) L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(3-хіноліл)

Головну сполуку приготували зі сполуки Прикладу 220 (250мг, 0,391ммоль) та О-(3-хіноліл)метилгідроксиаміну (160мг, 0,909ммоль, 2,3екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (202мг, суміш оксимних ізомерів, 2 1) у вигляді твердої маси білого кольору ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 217,9, 217,1, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 151,0, 150,9, 150,8, 148,4, 147,8, 135,4, 135,2, 130,6, 130,5, 129,3, 129,2, 128,0, 127,9, 127,9, 126,6, 126,5, 103,2, 83,6, 83,5, 79,5, 79,4, 77,2, 76,9, 76,7, 73,7, 73,4, 70,3, 69,6, 65,9, 60,3, 58,1, 57,9, 51,0, 50,9, 46,7, 46,4, 44,9, 44,7, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 20,4, 20,1, 18,1, 18,0, 14,7, 14,6, 14,4, 14,3, 13,6, 13,5, 10,5, 10,3 МС (Cl) m/e 797 (M+H)⁺ Анал розрах для C₄₂H₆₀N₄O₁₁ виявл С 63,00 Н 7,56 N 6,79

О-(3-хіноліл)метилгідроксиамін реагент приготували у такий спосіб

Стадія 233а N-(3-хіноліл)метоксифталімід

3-(гідроксиметил)хінолін (400мг, 2,52ммоль), трифеніл фосфін (692мг, 2,64ммоль, 1,05екв) та N-гідроксифталімід (430мг, 2,64ммоль, 1,05екв) розчиняли у 10мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбосилат (0,44мл, 2,80ммоль, 1,11екв), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш поміщали у морозильник на 2год, після чого фільтрували з одержанням потрібного продукту (0,69г) у вигляді "пухнастої" твердої маси білого кольору МС (Cl) m/e 305 (M+H)⁺

Стадія 233б О-(3-хіноліл)метилгідроксиамін

N-(3-хіноліл)метокси фталімід (0,69г) перетворювали на суспензію в 95%-ому EtOH, і додавали піразин (0,10мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого фільтрували. Фільтрат

концентрували в умовах зниженого тиску і після цього розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталпідразида після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (0,42г) у вигляді масляної маси жовтого кольору. МС (Cl) m/e 175 (M+H)⁺

Приклад 234

Сполука Формули (IX) L являє собою СО T являє собою NH, R являє собою -
CH₂CH=NOCH₂(6-хіноліл)

Головну сполуку приготували зі сполуки Прикладу 220 (120мг, 0,186ммоль) та О-(6-хіноліл)метилгідроксиламіну (92мг, 0,529ммоль, 2,8екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (89мг, суміш оксимних ізомерів, 2 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 217,9, 217,1, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,6, 150,1, 148,0, 147,8, 136,1, 136,1, 129,6, 129,4, 129,3, 128,0, 126,6, 126,3, 121,0, 103,0, 83,5, 83,4, 79,4, 79,3, 77,4, 77,0, 76,8, 76,7, 76,6, 75,5, 75,3, 70,1, 69,5, 65,7, 60,2, 58,0, 57,9, 57,8, 50,8, 46,6, 46,3, 44,8, 44,6, 40,1, 38,6, 38,4, 37,3, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,8, 14,7, 14,5, 14,3, 13,4, 10,4, 10,2. МС (Cl) m/e 797 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₄₂H₆₀N₄O₁₁, виявл. С 63,03 Н 7,60 N 6,69.

Реагент О-(6-хіноліл)метилгідроксиламін приготували у такий спосіб:

Стадія 234а N-(6-хіноліл)метоксифталімід

6-(гідроксиметил)хінолін (520мг, 3,27ммоль), трифенілфосфін (900мг, 3,44ммоль, 1,05екв) та N-гідроксифталімід (560мг, 3,43ммоль, 1,05екв) розчиняли в 25мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (574мкл, 3,63ммоль, 1,11екв), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували з одержанням твердої речовини білого кольору. Фільтрат концентрували, і другу порцію матеріалу одержували шляхом перетирання з Et₂O. Цей матеріал змішували з початковою твердою масою, і в результаті рекристалізації з EtOH одержували потрібний продукт (782мг) у вигляді "пухнастої" твердої маси білого кольору. МС (Cl) m/e 305 (M+H)⁺

Стадія 234б (9-(2-хіноліл)метилгідроксиламін

N(2-хіноліл)метокси фталімід (782мг) перетворювали на суспензію в 95%-ому EtOH, і додавали гідазин (0,15мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску і після цього розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталпідразида після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (480мг) у вигляді масляної маси жовтого кольору. МС (Cl) m/e 175 (M+H)⁺

Приклад 235

Сполука Формули (IX) L являє собою СО T являє собою NH, R являє собою -
CH₂CH=NOCH₂(1-нафтил)

Головну сполуку приготували зі сполуки Прикладу 220 (117мг, 0,183ммоль) та О-(1-нафтил)метилгідроксиламіну (80мг, 0,462ммоль,

2,5екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,1%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (112мг, суміш оксимних ізомерів, 2 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 217,8, 217,0, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 150,3, 147,7, 133,7, 133,1, 131,8, 128,7, 128,6, 128,4, 127,1, 126,8, 126,2, 125,6, 125,3, 124,1, 103,1, 103,1, 83,6, 79,5, 79,3, 77,2, 77,0, 76,9, 74,7, 74,3, 70,3, 69,6, 65,9, 60,5, 58,1, 58,0, 51,0, 50,9, 46,6, 46,3, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,3, 22,4, 22,3, 21,2, 20,5, 20,0, 14,6, 14,5, 14,1, 13,6, 10,5, 10,3. МС (Cl) m/e 796 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₄₃H₅₁N₃O₁₁, виявл. С 64,91 Н 7,80 N 5,06.

Реагент О-(1-нафтил)метилгідроксиламін приготували у такий спосіб:

Стадія 235а N-(1-нафтил)метоксифталімід

1-(гідроксиметил)нафталін (1,00г, 6,33ммоль), трифенілфосфін (1,73г, 6,60ммоль, 1,04екв) та N-гідроксифталімід (1,08г, 6,63ммоль, 1,05екв) розчиняли в 25мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (1,09мл, 6,93ммоль, 1,09екв), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли 25мл Et₂O і поміщали у морозильник на 2год. Реакційну суміш після цього фільтрували з одержанням твердої речовини білого кольору. Рекристалізація з EtOH дала потрібний продукт (1,21г) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (Cl) m/e 321 (M+NH₂)⁺.

Стадія 235б О-(1-нафтил)метилгідроксиламін

N-(1-нафтил)метокси фталімід (1,21г) перетворювали на суспензію в 95%-ому EtOH і додавали гідазин (0,20мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску і після цього розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталпідразида після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (480мг) у вигляді безбарвної масляної маси. МС (Cl) m/e 174 (M+H)⁺

Приклад 236

Сполука Формули (IX) L являє собою СО T являє собою NH, R являє собою -
CH₂CH=NOCH₂(2-нафтил)

Головну сполуку приготували зі сполуки Прикладу 220 (122мг, 0,191ммоль) та О-(2-нафтил)метилгідроксиламіну (62мг, 0,358ммоль, 1,9екв) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,1%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (100мг, суміш оксимних ізомерів, 3 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 217,8, 217,0, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,3, 147,8, 135,4, 135,1, 133,2, 132,9, 128,0, 127,9, 127,9, 127,5, 127,0, 126,7, 126,1, 125,8, 125,7, 125,7, 125,6, 103,1, 83,5, 83,5, 79,4, 79,3, 77,1, 76,9, 76,8, 76,1, 75,9, 70,2, 69,5, 65,8, 60,3, 58,0, 57,9, 57,9, 50,9, 46,8, 46,3, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,9, 14,6, 14,5, 14,4, 14,2, 13,5, 10,4, 10,2. МС (Cl) m/e 796 (M+H)⁺

Анал розрах для $C_{42}H_{61}N_3O_{11}$ Виявл С 64,59 Н 7,72 N 5,14

Реагент О-(2-нафтил)метилгідроксиамін приготували у такий спосіб

Стадія 236а N-(2-нафтил)метоксифталімід

2-(гідроксиметил)нафталін (1,00г, 6,33ммоль), трифеніл фосфін (1,73г, 6,60ммоль, 1,04екв) та N-гідроксифталімід (1,08г, 6,63ммоль, 1,05екв) розчиняли в 25мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (1,09мл, 6,93ммоль, 1,09екв) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш поміщали у морозильник на 2год, після чого фільтрували, прополіскуючи Et_2O , з одержанням продукту (1,38г) у вигляді твердої маси білого кольору МС (Cl) m/e 321 (M+H)⁺

Стадія 236б О-(2-нафтил)метилгідроксиамін

N-(2-нафтил)метокси фталімід (1,38г) перетворювали на суспензію в 95%-ому $EtOH$, і додавали гідразин (0,25мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску і після цього розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталідазиду після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (821мг) у вигляді безбарвної масляної маси МС (Cl) m/e 174 (M+H)⁺

Приклад 237

Сполука Формули (IX) L являє собою CO T являє собою NH, R являє собою $-CH_2CH_2NHCH_2$ Феніл)

Сполуки з Прикладу 229 (120мг, 0,161ммоль) розчиняли у MeOH (5мл) та обробляли $NaCNBH_3$ (близько 120мг) та достатньою кількістю $AcOH$, з перетворенням бромкрезольного "зеленого" індикатора з голубого на жовтий. Після перемішування протягом 20год реакційну суміш виливали у насичений розчин $NaHCO_3$ і екстрагували у дихлорметані. Органічну фракцію промивали насиченим $NaHCO_3$, H_2O та розчином солі, висушували (Na_2SO_4) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им MH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (51мг) у вигляді твердої маси білого кольору ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 219,0, 205,7, 170,5, 157,8, 138,3, 128,1, 127,5, 102,5, 83,6, 78,6, 77,0, 75,6, 75,2, 70,2, 69,5, 66,0, 58,8, 58,3, 51,4, 50,7, 45,3, 45,0, 40,2, 39,1, 37,7, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,2, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,3 МС (Cl) m/e 748 (M+H)⁺

Приклад 238

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-CH_2CH_2NHCH_2(4-NO_2$ Феніл)

Сполуки з Прикладу 230 (64мг) розчиняли у MeOH (3мл) і обробляли $NaCNBH_3$ (близько 100мг) та достатньою кількістю HCl з перетворенням кольору метил-оранжевого індикатора на червоний. Після перемішування протягом 20год реакційну суміш виливали у насичений розчин $NaHCO_3$ і екстрагували у дихлорметані. Органічну фракцію промивали H_2O та розчином солі, висушували (Na_2SO_4) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорме-

тан з 0,2%-им MH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (35мг) у вигляді твердої маси білого кольору ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 219,5, 205,5, 170,5, 157,8, 147,2, 146,8, 128,3, 123,4, 102,4, 83,6, 78,6, 76,8, 75,0, 74,3, 70,1, 69,5, 65,8, 58,4, 58,1, 51,3, 50,8, 45,3, 45,0, 40,1, 38,9, 37,7, 28,2, 22,2, 21,2, 20,7, 18,1, 14,6, 13,5, 13,3, 12,8, 10,2 МС (Cl) m/e 793 (M+H)⁺

Приклад 239

Сполука Формули (IX) L являє собою CO T являє собою NH, R являє собою $-CH_2C(O)$ -Феніл

Стадія 239а Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-CH_2C(OH)$ -Феніл

Сполуки з Прикладу 220 (550мг, 0,87ммоль) розчиняли у 18мл сухого тетрагідрофурану та охолоджували до 0°C у штучній азотній атмосфері. Після цього за допомогою шприца по краплинах додавали бромід фенілмагній (3,0М розчин у Et_2O , 3,0мл, 6,0ммоль, 6,9екв) Реакційну суміш перемішували протягом 50хв, далі гасили шляхом додавання насиченого розчину NH_4Cl . Реакційну суміш екстрагували $EtOAc$, і органічну фракцію промивали H_2O та розчином солі, висушували (Na_2SO_4) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (295мг) у вигляді твердої маси білого кольору МС (Cl) m/e 719 (M+H)⁺

Стадія 239б Сполука Формули (18, Схеми 4)

R* являє собою H, R^p являє собою Ac, R являє собою $-CH_2C(OH)$ -феніл

Сполуку, одержану після попередньої Стадії, (180мг, 0,250ммоль) розчиняли у 5мл сухого дихлорметану і обробляли оцтовим ангідридом (25мкл, 0,269ммоль, 1,08екв) Після перемішування протягом ночі реакцію далі гасили шляхом додавання насиченого розчину $NaHCO_3$. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном, і органічну фракцію промивали розчином солі, висушували (Na_2SO_4) і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням потрібної речовини (160мг) у вигляді твердої маси білого кольору МС (Cl) m/e 761 (M+H)⁺

Стадія 239в Сполука Формули (18, Схеми 4)

R* являє собою H, R^p являє собою Ac, R являє собою $-CH_2C(O)$ -феніл

DMCO (145мкл, 2,04ммоль, 14екв) додавали до охолодженого (-78°C) розчину оксапілхлориду (145мл, 1,32ммоль, 9екв) у 4мл дихлорметану в штучній азотній атмосфері. Сполуку, одержану після попередньої Стадії (113мг, 0,149ммоль), розчиняли в 2мл дихлорметану і додавали до суміші реакції піпеткою впродовж 15хв. Після перемішування протягом 1год Et_3N (0,37мл, 2,65ммоль, 18екв) додавали до суміші реакції, і температуру поступово підвищували до -20°C. Реакцію гасили шляхом додавання 5%-го розчину KH_2PO_4 і екстрагували дихлорметаном. Органічну фракцію промивали 5%-им KH_2PO_4 , H_2O та розчином солі, висушували (Na_2SO_4) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , ацетон / гексани, 1 : 1) дозволила одержати потрібну речовину (42мг) у вигляді порошку білого кольору МС (Cl) m/e 759 (M+H)⁺

Стадія 239г. Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою –CH₂C(O)-феніл

Сполуку, одержану після попередньої Стадії, розчиняли у 5мл MeOH і залишали з перемішуванням на ніч. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (38мг) у вигляді твердої речовини. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 215,4, 206,1, 194,4, 169,6, 157,7, 135,5, 133,0, 128,5, 127,6, 103,0, 83,8, 79,6, 77,1, 77,1, 70,2, 69,5, 65,9, 65,4, 57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,9, 37,9, 28,4, 22,4, 21,3, 20,2, 18,9, 14,9, 13,9, 13,7, 13,6, 10,5. MS (CI) m/e 717 (M+H)⁺

Приклад 240

Сполука Формули (IX) L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою –CH₂C(O)-(4-F-Феніл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 та 4-фторброміду фенілмагнію з використанням послідовності проведення реакції за Прикладом 239. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 215,3, 206,0, 192,8, 169,6, 165,7, 157,7, 131,5, 130,2, 115,6, 103,1, 83,8, 79,7, 77,3, 76,8, 70,3, 69,6, 65,8, 65,1, 57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,8, 37,8, 28,3, 22,4, 21,3, 20,2, 18,8, 14,8, 13,9, 13,7, 13,5, 10,4. MS (CI) m/e 735 (M+H)⁺

Приклад 241

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою –CH₂CH=NNHC(O)феніл

Сполуку з Прикладу 220 (100мг, 0,156ммоль) та бензойний гідрозид (50мг, 0,370ммоль, 2,4екв.) розчиняли у 3мл сухого дихлорметану. Додавали молекулярні сита (4Å), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (29мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 216,9, 204,2, 169,6, 164,3, 159,0, 148,8, 133,4, 131,2, 128,0, 127,7, 103,2, 83,9, 79,6, 77,6, 76,5, 70,1, 69,5, 65,7, 62,7, 57,8, 50,8, 46,9, 44,4, 40,0, 38,4, 37,3, 28,1, 21,9, 21,1, 20,7, 17,8, 15,0, 14,2, 13,3, 13,1, 10,0. MS (CI) m/e 759 (M+H)⁺

Приклад 242

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою –CH₂CH₂CH₂(3-хіноліл)

Суміш сполуки з Прикладу 104 (230мг) та 10%-го Pd/C (50мг) у 30мл метанолу і 15мл етилацетату продували азотом і перемішували під тиском 1атм водню при кімнатній температурі протягом 22год. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія на силікагелі (5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (175мг) у вигляді твердої маси білого кольору. Анал. розрах. для C₄₂H₆₅N₃O₁₀: C, 65,35, H, 8,49, N, 5,44. виявл. C, 65,73, H, 8,77, N, 5,17.

Приклад 243

Сполука Формули (IX) L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою –CH₂(2-(3-хіноліл)циклопропіл)

До розчину діазометану (0,64М, 3,12мл, 2,00ммоль) в ефірі додавали розчин сполуки з

Прикладу 104 (153мг, 0,200ммоль) у дихлорметані (5,0мл) при температурі 0°C у штучній азотній атмосфері. Додавали малу кількість (2мг) ацетату паладію, і суміш перемішували протягом 20хв. Додавали ще одну порцію діазометану (3мл), і суміш перемішували протягом ще однієї години. Розчинники випаровували, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH₄OH) з одержанням головної сполуки (100мг) у вигляді твердої маси білого кольору. Анал. розрах. для C₄₃H₆₁N₃O₁₀: C, 66,22, H, 7,88, N, 5,39. виявл. C, 66,05, H, 8,08, N, 5,02.

Приклад 244

Сполука Формули (III) R^c являє собою пропанол, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою –CH₂CH=CH(3-хіноліл)

До розчину сполуки з Прикладу 104 (152мг) у дихлорметані додавали пропіоновий ангідрид (52окл) та тріетипамін (58мкл), і суміш перемішували протягом 24год при кімнатній температурі. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали 5%-им розчином NaHCO₃ та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі (ацетон / гексани, 1 : 1) з одержанням головної сполуки (119мг) у вигляді білої пінки. Анал. розрах. для C₄₅H₅₃N₃O₁₁: C, 65,75, H, 7,72, N, 5,11. Виявл. C, 65,67, H, 7,92, N, 4,77.

Приклад 245

Сполука Формули (III) R^c являє собою етилсукциніл, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою –CH₂CH=CH(3-хіноліл)

До розчину сполуки з Прикладу 104 (153мг, 0,200ммоль) у дихлорметані (10мл) при температурі 0°C додавали етилсукцинілхлорид (29мкл) та тріетипамін (56мкл), і суміш перемішували протягом 24год при кімнатній температурі. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали 5%-им розчином NaHCO₃ та розчином солі, висушували (NaHSO₄) і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі (ацетон / гексани, 1 : 1) з одержанням головної сполуки (110мг) у вигляді білої пінки. Анал. розрах. для C₄₈H₆₇N₃O₁₃ * H₂O: C, 63,21, H, 7,63, N, 4,61. Виявл. C, 63,08, H, 7,50, N, 4,20.

Приклад 246

Сполука Формули (IX) L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою –CH₂C≡C-H

Стадія 246а. Сполука 4 зі Схеми 1а. V являє собою N-O-(1-ізопропоксициклогексил). R являє собою –CH₂C≡C-H, R^b являє собою триметилсиліл.

До розчину у штучній азотній атмосфері 2',4'-біс-О-триметилсилілеритроміцину A 9-[O-(1-ізопропоксициклогексил)оксим] (100г, 96,9ммоль, приготовленого за способом Пат. США №4,990,602), у тетрагидрофурані (200мл) додавали безводний ДМСО (200мл), і суміш охолоджували до 0°C. До цього розчину, перемішуваного в атмосфері N₂, додавали пропарплбромід (27мл, 240ммоль, 80% за ваг., у толуолі), з подальшим розчиненням сухого КОН (13,8г, 240ммоль) у безводному ДМСО (300мл) впродовж 25хв, і суміш інтенсивно помішували протягом 1год при температурі 0°C. Додавали ще КОН (10,9г, 190ммоль) та

пропарпл бромід (21мл, 190ммоль), і суміш помішували при температурі 0°C у штучній атмосфері азоту (N₂) протягом 1,5 год. Таке додавання KOH та пропарплброміду повторювали ще 3 рази через інтервали часу 1,5 год. Суміш після цього екстрагували етилацетатом, і органічні фази промивали водою та розчином солі і висушували (MgSO₄). Видалення розчинника в умовах зниженого тиску дало на виході сирий продукт (108г), який безпосередньо брали для виконання наступної стадії.

Стадія 246б. Сполука 5 зі Схеми 1а. R являє собою -CH₂-C≡C-H

До сполуки після Стадії 246а (108г) у CH₃CN (300мл) додавали воду (150мл) і оцтову кислоту (льодяну, 200мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом близько 20 год. Розчинник після цього видаляли в умовах зниженого тиску при 40°C, і залишок розводили в EtOAc і промивали послідовно 5%-им Na₂CO₃ та розчином солі. Органічну фазу після цього висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували з одержанням головної сполуки (74г) у вигляді коричневої лікоподібної речовини, яку безпосередньо брали для виконання наступної стадії.

Стадія 246в. Сполука 6 зі Схеми 1а. R являє собою -CH₂≡C-H

Сполуку після Стадії 246б (74г) розчиняли в етанолі (550мл) та розбавляли водою (550мл). До цього розчину додавали нітрит натрію (33г, 0,48 моль), і реакційну суміш помішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Далі додавали 4М HCl (125мл, 0,48 моль) при кімнатній температурі впродовж 15хв, суміш нагрівали до 70°C протягом двох год, після чого охолоджували до кімнатної температури. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали 5%-им Na₂CO₃ та розчином солі, далі висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням, як елюенту 1%-ої суміші метанол / дихлорметан, що містила 0,5%-ий гідроксид амонію. Сполуку кристалізували з ацетонтрилу з одержанням головної сполуки (27г).

Стадія 246г. Сполука 6А зі Схеми 1в. R^p являє собою ацетил R являє собою -CH₂C≡C-H

До розчину 19 грамів (246ммоль) сполуки після Стадії 246в у безводному дихлорметані (100мл) додавали 4-диметиламінопіридин (105мг) та тріетиламін (7,16мл, 52ммоль). Суміш охолоджували до близько 15°C у холодній водній ванні, і впродовж 5хв додавали оцтовий ангідрид (5,5 мілілітрів, 59ммоль). Після перемішування при 15°C протягом 5хв ванну з холодною водою забирали геть, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали послідовно 5%-им водним розчином карбонату натрію (двічі), водою (двічі) та розчином солі. Екстракти органічної речовини висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті висушування до сталої маси в умовах високого вакууму одержували головної сполуки (21г).

Стадія 246д. Сполука 6б зі Схеми 1в. R^p являє собою ацетил R являє собою -CH₂-C≡C-H

До розчину (при температурі 0°C) сполуки після Стадії 246д (21г, 24,5ммоль) у тетрагідрофурані

(128мл) та ди метил сульфоксиді (48мл) додавали 1,1-карбонілдімідазол (14,3г, 88,3ммоль). Після перемішування протягом 5хв, порціями впродовж 1 год у штучній азотній атмосфері додавали пдрид натрію (60%-а дисперсія у мінеральному маслі, 1,3г, 32,5ммоль). По закінченні додавання охолоджуючу ванну забирали геть, і суміш помішували при кімнатній температурі протягом 3,5 год. Реакційну суміш повторно охолоджували до 0°C, розбавляли етилацетатом (~ 400мл), і гасили 5%-им водним розчином бікарбонату натрію (50мл). Органічні шари промивали послідовно водою та розчином солі, далі висушували над сульфатом магнію. Розчин фільтрували і фільтрат концентрували in vacuo і висушували до утворення постійної маси з одержанням головної сполуки (23г), яку безпосередньо брали для виконання наступної стадії.

Стадія 246е. Сполука 6В зі Схеми 1в. R^p являє собою ацетил R являє собою -CH₂C≡C-H

Посудину високого тиску, що містила сполуку після Стадії 246е (23г, 24ммоль) у ацетонтрилі (250мл), охолоджували до - 78°C. Рівний об'єм рідкого аміаку (250 мілілітрів) конденсували у посудину з реакцією, яку після цього герметизували і давали їй нагрітися до кімнатної температури з перемішуванням. Через 20 год реакційну суміш повторно охолоджували до - 78°C, посудину високого тиску відкривали, і суміші реакції давали нагрітися до кімнатної температури з перемішуванням. Коли весь рідкий аміак випаровували, ацетонтрил видаляли in vacuo, і залишок висушували до утворення постійної ваги з одержанням головної сполуки (21г).

Стадія 246ж. Сполука 6д зі Схеми 1в. R^p являє собою ацетил R являє собою -CH₂-C≡C-H

До суспензії сполуки (при температурі 0°C) після Стадії 246е (21г) у суміші 1 : 1 етанол / вода (200мл) додавали 4М хлористоводневу (соляну) кислоту (125мл) впродовж 10хв. Після видалення охолоджуючої ванни розчин реакції помішували при кімнатній температурі протягом 26 год. Суміш розбавляли водою, охолоджували до 0°C і підлужували до pH 10 2N гідроксидом натрію. Суміш після цього екстрагували етилацетатом (400мл), і органічні шари промивали розчином солі. Екстракти органічної речовини висушували над сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували in vacuo. В результаті висушування до постійної маси одержували 18г сирого продукту, який кристалізували з суміші етилацетат/гексани з одержанням очищеної головної сполуки (8,5г).

Стадія 246з. Сполука 6д зі Схеми 1в. R^p являє собою ацетил R являє собою -CH₂C≡C-H

До N-хлорсукциніміді (- 10°C) (2,3г, 0,017 моль) у дихлорметані (100мл) впродовж 5хв додавали метил сульфід (1,47мл, 0,021 моль). Реакційну суміш помішували при температурі - 10°C протягом 10хв. Після цього впродовж 30хв додавали розчин сполуки після Стадії 246г (8,3г, 0,012 моль) у дихлорметані (100мл), і суміш перемішували протягом 25хв при температурі - 10°C. Тріетиламін (1,6мл, 0,021 моль) додавали впродовж 5хв, і реакційну суміш помішували при температурі - 10°C протягом 50хв. Реакцію після цього гасили 5%-им водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і екстрагували дихлорметаном (300мл). Органічні шари

промивали 5%-им водним розчином бікарбонату натрію і далі розчином солі, висушували над сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували in vacua Сирий продукт очищали на силікагелі за допомогою колонкової хроматографії з послідовним елююванням 30%-ою сумішшю ацетон/гексани і далі 50%-ою сумішшю ацетон/гексани з одержанням головної сполуки (7,35г)

Стадія 246i Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

Зразок (72мг) сполуки після Стадії 246z розчиняли у метанолі (8мл) та помішували при кімнатній температурі протягом 18год. Після концентрування в умовах зниженого тиску і висушування до постійної маси в умовах високого вакууму одержували 65мг очищеної головної сполуки MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{10} = 637,3700$, виявл m/e = 637,3718

Приклад 241

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-хіноліл})$

Стадія 247a Сполука 6E зі Схеми 1в R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-хіноліл})$

У трубку високого тиску зі стержнем для перемішування поміщали дихлорбі(трифенілфосфін)паладій(II) (6,2мг), дегазований тріетиламін (2,5мл), дегазований N,N-диметилформамід (0,5мл), далі 3-бромхінолін (93мкл та зразок сполуки після Стадії 246z (300мг) і нарешті йодид міді (II) (0,84мг). Реакційну суміш герметично закривали у штучній азотній атмосфері і нагрівали до 60°C протягом 2год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли сумішшю ефір / етилацетат у співвідношенні 1 : 1 і тричі промивали водою та розчином солі. Екстракти органічної речовини висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували in vacua. Висушування в умовах високого вакууму дало на виході 374 міліграмів сирого продукту. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням 30%-ої суміші ацетон/гексани з одержанням головної сполуки (280мг, 78% MC (APCI) + m/e 806 $(\text{M}+\text{H})^+$

Стадія 247b Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-хіноліл})$

Сполуку після Стадії 247a (270мг) розчиняли у метанолі і помішували при кімнатній температурі протягом 18год. Після концентрування in vacua та висушування до постійної маси в умовах високого вакууму одержували 260мг сирого продукту. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням як елюенту суміші 98 : 1 : 1 дихлорметан / метанол / гідроксид амонію дали на виході 221мг головної сполуки MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10} = 764,4122$, виявл m/e = 764,4121

Приклад 248

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-нітро-3-хіноліл})$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки 6-нітро-3-бромхінолін сполукою

3-бромхінолін, в результаті чого приготували головну сполуку MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{12} = 809,3973$, виявл m/e = 809,3986

Приклад 249

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{феніл}$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення йодбензолу 3-бромхіноном MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_{10} = 713,4013$, виявл m/e = 713,3998

Приклад 250

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{нафтил}$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 1-йоднафталіну 3-бромхіноліном MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_{10} = 763,4170$, виявл m/e = 763,4181

Приклад 251

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-нафтил})$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-бромнафталіну 3-бромхіноліном MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_{10} = 763,4170$, виявл m/e = 763,4150

Приклад 252

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-метокси-2-нафтил})$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-метокси-2-бромнафталіну 3-бромхіноліном MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{11} = 793,4275$, виявл m/e = 793,4256

Приклад 253

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-хлор-2-нафтил})$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-хлор-3-бромхіноліну 3-бромхіноліном MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Cl} = 798,3732$, виявл m/e = 798,3743

Приклад 254

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-хіноліл})$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бромхіноліну 3-бромхіноліном MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10} = 764,4122$, виявл m/e = 764,4116

Приклад 255

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-метил-6-хіноліл})$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бром-2-метилхіноліну 3-бромхіноліном MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для

(M+H)⁺ C₄₃H₆₀N₃O₁₀ = 778,4279, виявл m/e = 778,4282

Приклад 256

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(5-(N-(2-піридил)аміно)карбоніл)фураніл)

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення піридин-2-іл аміду 5-бром-фуран-2-карбонної кислоти 3-бромхіноліном MC (FAB) (M+H)⁺ @ m/e 823

Приклад 257

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(1-фенілетеніл)

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення альфа-бромстиролу 3-бромхіноліном MC (ESI) m/e 739 (M+H)⁺

Приклад 258

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-Br

Стадія 258а Сполука 6Е зі Схеми 1в R являє собою -CH₂-C≡C-Br

До розчину у штучній азотній атмосфері сполуки Прикладу 246, Стадія з, (100мг), в ацетоні (1мл) додавали оцтову кислоту (8,4мкл) при кімнатній температурі. Приготовляли другий розчин, що містив N-бромсукцинімід (39мг) та нітрат срібла (2,5мг) у 1мл ацетону, після чого перемішували при кімнатній температурі у азотній атмосфері протягом десяти хв і охолоджували до 0°C. Після цього одну порцію першого розчину додавали до другого розчину, охолоджуючу ванну забирали геть, і одержану реакційну суміш помішували при кімнатній температурі у штучній азотній атмосфері протягом 2год. Реакційну суміш після цього розбавляли етилацетатом, додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і суміш помішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічну фазу відділяли, промивали розчином солі і висушували (MgSO₄). Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту 40%-ої суміші ацетон/гексани з одержанням головної сполуки (50мг, 46%)

Стадія 258б Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-Br

Зразок (35мг) сполуки після Стадії 258а розчиняли у метанолі (2мл) та помішували при кімнатній температурі протягом 16год. Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 5 94 1 метанол / дихлорметан / 1%-ий NH₄OH, з одержанням головної сполуки (32мг, 26%) MC (ESI) m/e 715 (M+H)⁺

Приклад 259

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)

Стадія 259а Сполука 6д зі Схеми 1в R являє собою -CH₂CH(OH)CH₂OH, R^p являє собою ацетил

До зразку сполуки з Прикладу 176, Стадія г (5,0г, 7,32ммоль, Сполука 6д зі Схеми 1в, R являє

собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою ацетил) та N-метилморфолін N оксиду (1,7г, 14,5ммоль) у тетрагідрофурані (25мл) при кімнатній температурі додавали OsO₄ (4% у H₂O, 0,090мл, 0,0147ммоль), і суміш перемішували протягом 24год. Реакційну суміш гасили бісульфітом натрію (1,5г) та водою (10мл), і розчинники видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, який промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та розчином солі та висушували (Na₂SO₄). Розчинник видаляли з одержанням головної сполуки (3,17г)

Стадія 259б Сполука 6д зі Схеми 1в R являє собою -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл), R^p являє собою ацетил, R^d являє собою H

До зразку сполуки після Стадії 259а (500мг, 0,70ммоль) та 2,2-диметокспропану (0,26мл, 2,1ммоль) у толуолі (7мл) додавали р-толуенсульфонову кислоту (160мг, 0,84ммоль), і суміш помішували при 55°C протягом 3 днів. Суміш розбавляли етилацетатом, і цей розчин промивали 10%-им розчином карбонату натрію, водою та розчином солі. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), і розчинник видаляли з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 2 97 1 метанол / хлороформ / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (363мг)

Стадія 259в Сполука 6Е зі Схеми 1в R являє собою -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл), R^p являє собою ацетил, R^d являє собою H

Зразок сполуки після Стадії 259б (356мг, 0,47ммоль) окиснювали N-хлорсукцинімідом та диметилсульфідом згідно з процедурою Прикладу 1 Стадія е, з одержанням головної сполуки (371мг)

Стадія 259г Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)

Зразок сполуки після Стадії 259в (100мг, 0,13ммоль) помішували у метанолі (4мл) протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елююванням за допомогою суміші 0,9 98 1 метанол / хлороформ / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (87мг) MC m/e 713 (M+H)⁺

Приклад 260

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH(OH)CH₂OH

Зразок сполуки з Прикладу 259 (100мг, 0,13ммоль) перемішували зі зворотним охолодженням з р-толуенсульфоновою кислотою (35мг, 0,18ммоль) у суміші 4 1 ТГФ / вода (2,5мл) впродовж 3год. Суміш розбавляли етилацетатом, і цей розчин промивали 10% розчином карбонату натрію, водою та розчином солі. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), і розчинник видаляли з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елююванням за допомогою суміші 2 97 1 метанол / хлороформ / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (61мг) MC m/e 689 (M+H)⁺

Приклад 261

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-CH(OH)-феніл

До зразку сполуки з Прикладу 220 (550мг, 0,87ммоль) у сухому тетрагідрофурані (16мл) при температурі 0°C у штучній азотній атмосфері по краплинах додавали розчин броміду фенілмагнію (3,0М, 2,0мл, 6,0ммоль) в ефірі. Суміш перемішували протягом близько 1год, і реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом, і цей розчин промивали водою та розчином солі та висушували (Na₂SO₄). Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 10 : 90 0,5 метанол / дихлорметан / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (235мг) у формі двох ізомерів. Ізомер А МС m/e 719 (M+H)⁺. Ізомер Б МС m/e 719 (M+H)⁺.

Приклад 262

Сполука Формули (IX) I являє собою CO, T являє собою N(NH₂), R являє собою -CH₂CH=CH₂

До зразку сполуки з Прикладу 102, Стадія 6 (793мг, 1,0ммоль) у 9 : 1 ацетон/трил / вода (10мл) додавали пдразин (85%-ий водний розчин, 0,50мл, 10,0ммоль), і суміш помішували при кімнатній температурі у штучній азотній атмосфері протягом 4 днів. Суміш розбавляли етилацетатом, і органічну фазу промивали водою та розчином солі та висушували (Na₂SO₄). Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 5 : 95 0,5 метанол / дихлорметан / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (91мг) МС m/e 654 (M+H)⁺.

Приклад 263

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки з Прикладу 262 сполукою з Прикладу 177, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 781 (M+H)⁺. МС з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для (M+H)⁺ за C₄₂H₅₉N₃O₁₀ 781,4176, виявл 781,4188.

Приклад 264

Сполука Формули (IX) L являє собою GO, T являє собою N(NH₂), R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(3-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 3, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки з Прикладу 262 сполукою з Прикладу 3, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 768 (M+H)⁺. МС з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для (M+H)⁺ за C₄₂H₆₁N₃O₁₀ 768,4435, виявл 768,4437.

Приклад 265

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-нафтил

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 1-бромнафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 764 (M+H)⁺.

Приклад 266

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(2-фураніл)-6-хіноліл

Суміш зразку 2'-ацетильованої похідної сполуки Прикладу 219 (ацетильованої за процедурою Прикладу 177, Стадія а (177мг, 0,200ммоль), 2-(трибутилстаніл)фурану (78мкл, 0,200ммоль) та Pd(трифенілфосфіну)₄ (23мг, 0,020ммоль) у сухому толуолі нагрівали у герметично закритій трубці при температурах від 60°C до 90°C протягом 20год. Суміш після цього розбавляли етилацетатом, який промивали водним розчином 5%-го бікарбонату натрію та розчином солі, і висушували (Na₂SO₄). Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням за допомогою суміші ацетон / гексани (1 : 1) з одержанням ацетильованої головної сполуки. Цю речовину перемішували з метанолом протягом 48год, і розчинник видаляли. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 95 : 5 0,5 дихлорметан / метанол / діетиламін з одержанням головної сполуки (102мг) МС m/e 832 (M+H)⁺. МС з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для (M+H)⁺ за C₄₈H₆₁N₃O₁₁ 832,4384 виявл , 832,4384.

Приклад 267

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(8-хлор-3-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 8-хлор-3-бромхіноліну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 800 (M+H)⁺. МС з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для (M+H)⁺ за C₄₂H₅₈ClN₃O₁₀ 800,3889, виявл 800,3890.

Приклад 268

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлор-2-трифторметил-8-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бром-4-хлор-2-трифторметилхіноліну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 868 (M+H)⁺.

Приклад 269

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(2-флуореніл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-бромфлуорену 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 803 (M+H)⁺.

Приклад 270

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(9-фторенон-2-іл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-йод-9-фторенону 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 817 (M+H)⁺. Анал розрах для C₄₈H₆₀N₂O₁₁ C 67,63 H, 7,40 N, 3,43 виявл C, 68,11 H 8,08 N, 3,21.

Приклад 271

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-бензоіл-2-нафтил})$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бензош-2-(трифторметилсульфоніокси)нафталіну (приготовленого з 6-бензоіл-2-нафтолу шляхом реакції з трифторметилсульфоновим ангідридом) 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 869 (M+H)⁺

Приклад 272

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-метокси-2-нафтил})$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 7-метокси-2-(трифторметилсульфоніокси)нафталіну (приготовленого з 7-метокси-2-нафтолу шляхом реакції з трифторметилсульфоновим ангідридом) 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 795 (M+H)⁺ Анал розрах для $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{11}$ -0,5 H₂O C, 65,73 H, 7,90 N, 3,48 виявл C, 65,62 H, 8,06 N, 3,49

Приклад 273

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-феніл-6-хіноліл})$

Суміш зразку 2'-ацетильованої похідної сполуки Прикладу 219 (ацетильованої за процедурою Прикладу 177, Стадія а), (177мг, 0,200ммоль), Pd(трифенілфосфіну)₄ (11,5мг, 0,010ммоль), CuBr (1,43мг) та (трибутилстаніл)бензолу (78,3 мкл) у діоксані (2мл) нагрівали угерметично закритій трубі при 100°C протягом 15год Суміш після цього розбавляли етилацетатом, який промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію та розчином солі та висушували (Na_2SO_4) Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням ацетильованої головної сполуки (77мг) Цю речовину перемішували з метанолом протягом 48год, і розчинник видаляли Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням головної сполуки (54,2мг) МС m/e 842 (M+H)⁺

Приклад 274

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-(2-піридил)-6-хіноліл})$

Процедури виконували за Прикладом 273, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-(трибутилстаніл)піридину 2-(трибутилстаніл)фураном Прикладу 273, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 841 (M+H)⁺

Приклад 275

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-(2-тіофеніл)-6-хіноліл})$

Процедури виконували за Прикладом 273, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-(трибутилстаніл)тіофену 2-(трибутилстаніл)фураном Прикладу 273, в резуль-

таті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 848 (M+H)⁺

Приклад 276

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-метилнафтил})$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоілованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 1-бром-4-метилнафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 779 (M+H)⁺ МС з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для (M+H)⁺ за $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{10}$ 779,4483, виявл 779,4495

Приклад 277

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-}\beta\text{-D-галактопіранозил-нафтил})$

Процедури виконували за Прикладом 118, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоілованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 6-бром-2-нафтил- β -D-галактопіранозиду (придбаного у Sigma Aldrich) 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 943 (M+H)⁺

Приклад 278

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-хіноліл})$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоілованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 7-(трифторметилсульфоніл)хіноліну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 766 (M+H)⁺

Приклад 279

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-фторнафтил})$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоілованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 1-бром-4-фторнафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 783 (M+H)⁺ МС з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для (M+H)⁺ за $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{FN}_2\text{O}_{10}$ 783,4227, виявл 783,4223

Приклад 280

Сполука Формули (IX) L являє собою CO , T являє собою NH_2 , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-біфеніл})$

Процедури виконували за Прикладом 178 за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоілованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 3-бромбіфенілу 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку МС m/e 791 (M+H)⁺ МС з вис розд

здатн (FAB) розрах m/e для $(M+H)^+$ за $C_{45}H_{63}N_2O_{10}$ 791,4483, виявл 791,4492

Приклад 281

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2CH=CH-(5-нітронафтил)$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 1-бром-5-нітронафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку

Приклад 282

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2CH=CH-(4-піропюфеніл)$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 1-(4-йодфеніл)піролу 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку $MC\ m/e\ 780\ (M+H)^+$ MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(M+H)^+$ of $C_{43}H_{61}N_3O_{10}$ 780,4430, виявл 780,4424

Приклад 283

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2CH=CH-(6-метокси-2-фтил)$

Процедури виконували за, Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177 та заміщення 2-бром-6-метоксинафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку $MC\ m/e\ 795\ (M+H)^+$ MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(M+H)^+$ за $C_{44}H_{62}N_2O_{11}$ 795,4426 виявл 795,4426

Приклад 284

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2CH=CH-(3,5-метилнафтил)$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 1,3-дихлор-5-йодбензолу 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку $MC\ m/e\ 783\ (M+H)^+$ MC з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для $(M+H)^+$ $C_{39}H_{57}Cl_2N_2O_{10}$ 783,3390 виявл 783,3392

Приклад 285

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2O-йодфеніл)$

Процедури виконували за Прикладом 1, стадії а - е, за винятком того, що здійснювали заміщення 3-йодбензилброміду алілбромідом Прикладу 1, Стадія а, з одержанням сполуки 9 зі Схеми 1б, де R являє собою 3-йодфенілметил і R^b являє собою бензоіл, після чого здійснювали обробку цієї сполуки згідно з процедурою Прикладу 102, в результаті чого приготувляли головну сполуку $MC\ m/e\ 815\ (M+H)^+$

Приклад 286

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2-(3-(2-фураніл)нафтил)$

Процедури виконували за Прикладом 266, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки Прикладу 285 сполукою з Прикладу 265, в результаті чого приготувляли головну сполуку $MC\ m/e\ 689\ (M+H)^+$

Приклад 287

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2CH=CH-(6-гідрокси-2-нафтил)$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 6-бром-2-нафтолу 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку $MC\ m/e\ 781\ (M+H)^+$

Приклад 288

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2CH=CH-(6-(2-брометокси)-2-нафтил)$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бром-2-(2-брометокси)нафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку $MC\ m/e\ 887\ (M+H)^+$

Приклад 289

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2CH=CH-(6-(2-(тетразоліл)стокси)-2-нафтил)$

До зразку сполуки з Прикладу 288 (371мг, 0,4ммоль) у ацетонітрилі (4мл) додавали тетразол (138мг, 2ммоль) та тріетиламін (0,556мл, 4ммоль), і суміш нагрівали при 60°C у штучній азотній атмосфері протягом ночі. Леткі компоненти видаляли в умовах зниженого тиску, і залишок розчиняли в етилацетаті. Цей розчин промивали 5%-им водним розчином бікарбонату натрію та розчином солі, висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елюванням за допомогою суміші 97 : 3 0,5 дихлорметан / метанол / гідроксид амонію. Цей продукт помішували у метанолі при кімнатній температурі протягом 2 днів, далі продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елюванням за допомогою суміші 99 : 1 0,5 дихлорметан / метанол / гідроксид амонію $MC\ m/e\ 877\ (M+H)^+$

Приклад 290

Сполука Формули (IX) I являє собою CO, T являє собою NH_2 , R являє собою $-CH_2CH=CH-нафтил$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 1-бромнафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку $MC\ m/e\ xxx\ (M+H)^+$

Приклад 291

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH , R являє собою $-CH_2C\equiv C-(2-фенілтетеніл)$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали за-

міщення бета-бромстиролу 3-бромхіноліном МС (ESI) m/e 739 (M+H)⁺

Приклад 292

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл)

Стадія 292а Сполука 37 зі Схеми 7 R^{BB} являє собою OH

До 11,8мл (11,8ммоль) суміші боран-ТГФ (1-молярний розчин у тетрагідрофурані) при температурі -10°C додавали 2-метил-2-бутен (2,7мл, 24ммоль). Реакційну суміш помішували при температурі 0°C протягом 2год, після чого додавали одну порцію окремо приготовленого розчину, що містив сполуку з Прикладу 246, Стадія з (Сполука 6Е зі Схеми 1в, R^p являє собою ацетил, R являє собою -CH₂-C≡C-H, 2г, 2,95ммоль) у 10мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш помішували при температурі 0°C протягом 1год і нагрівали до температури оточуючого середовища. Через 3год реакційну суміш повторно охолоджували до 0°C і додавали 5%-ий водний розчин карбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічні шари промивали розчином солі та висушували над сульфатом магнію. Концентрування та висушування in vacuo дали на виході 3,6грамів сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням як елюенту суміші ацетон гексани (1:1) з одержанням головної сполуки (0,85г, 40%).

Стадія 292б Сполука Формули (IX) L являє собою CO, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою ацетил, R являє собою -CH₂-CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл)

У трубку високого тиску зі стержем для перемішування поміщали 100мг (0,138ммоль) сполуки, одержаної після виконання Стадії 292а, карбонат калію (42мг, 0,3ммоль) 2-бром-5-(ізоксазол-3-іл)тіофен (48мг, 0,21ммоль), ацетат паладію (II) (0,15мг, 0,7ммоль), 0,75мл ацетону та 0,75мл води. Для дегазування реакції виконували два цикли заморожування та відтаювання (з помпуванням). Трубку із сумішшю реакції після цього герметично закривали у штучній азотній атмосфері й нагрівали

при 65°C протягом 2год. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали поспідовно водою і дали розчином солі. Екстракти органічної речовини висушували над сульфатом магнію, концентрували in vacuo і висушували до утворення постійної маси в умовах високого вакууму з одержанням 140мг сирого продукту.

Стадія 292в Сполука Формули (IX) L являє собою CO, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл)

Сполуку, одержану після виконання Стадії 292б (140мг), розчиняли у 5мл метанолу, і розчин помішували при кімнатній температурі протягом 20год. Розчин концентрували in vacuo і висушували до утворення постійної маси. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням як елюенту суміші дихлорметан / метанол / гідроксид амонію (98:1:1) з одержанням 34мг головної сполуки МС з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для (M+H)⁺ C₄₀H₅₈N₃O₁₁S 788,3792, виявл 788,3809

Приклад 293

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-CH=CH-(1,3-диметил-2,4-діоксо-5-піримідиніл)

Процедури виконували за Прикладом 292, за винятком того, що здійснювали заміщення 5-бром-1,3-диметилурацил 2-бром-5-(ізоксазол-3-іл)тіофеном, в результаті чого приготували головну сполуку МС з вис розд здатн (FAB) розрах m/e для (M+H)⁺ C₃₉H₆₁N₄O₁₂ 777,4286, виявл t/e 777,4291

Приклад 294

Сполука Формули (IX) L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-CH=CH-(5-(2-піридиніл)аміно карбоніл-2-фураніл)

Процедури виконували за Прикладом 292, за винятком того, що здійснювали заміщення піридин-2-іл-аміду 5-бром-фуран-2-карбонової кислоти 2-бром-5-(ізоксазол-3-іл)тіофеном, в результаті чого приготували головну сполуку МС (ESI)+ (M+H)⁺ @ m/e 825