



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2007 00228**

(22) Data de depozit: **02.09.1997**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.04.2013** BOPI nr. **4/2013**

(30) Prioritate:

04.09.1996 US 08/707,776;

03.07.1997 US 08/888,350

(41) Data publicării cererii:

30.10.2007

BOPI nr. **10/2007**

(62) Divizată din cererea:

Nr. **99-00228**

(73) Titular:

• **ABBOTT LABORATORIES,**
100 ABBOTT PARK ROAD, ABBOTT PARK,
IL, US

(72) Inventatori:

• **OR YAT SUN, 169 FAYETTE STREET,**
WATERTOWN, MA, US;

• **MA ZHENKUN, 7193 PRESIDENTIAL**
DRIVE, GURNEE, IL, US;

• **CLARK F. RICHARD, 2142 SPRUCE**
POINTE CT., GURNEE, IL, US;

• **CHU T. DANIEL, 3767 BENTON STREET,**
SANTA CLARA, CA, US;

• **PLATTNER J. JACOB, 1016 AMITO**
AVENUE, BERKELEY, CA, US

(74) Mandatar:

CABINET ENPORA S.R.L.,
STR. GEORGE CĂLINESCU NR. 52A,
AP. 1, SECTOR 1, BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:

EP 0487411 A1; FR 2738571 A1;
EP 0272110 A2

(54) **DERIVAȚI DE CETOLIDĂ 6-O SUBSTITUITĂ, PROCEDU DE
PREPARARE A ACESTORA ȘI UTILIZAREA LOR PENTRU
CONTROLUL INFECȚIEI BACTERIENE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un derivat cetolidic 6-O substituit, la o compoziție farmaceutică ce conține acest derivat, și la un procedeu pentru prepararea acestui derivat. Derivatul cetolidic, conform invenției, este reprezentat de un compus cu o formulă (IV-A) sau de o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care substituenții au semnificația dată în descrierea invenției, și acest derivat poate fi utilizat pentru prepararea unui medicament pentru controlul infecției bacteriene la un

mamifer. Compoziția farmaceutică, conform invenției, cuprinde o cantitate eficientă terapeutic dintr-un derivat cu o formulă (IV-A), în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic. Procedeu pentru prepararea compusului cu o formulă (IV-A) constă în tratarea compusului cu o formulă (IV) cu un agent reducător.

Revendicări: 5



RO 123529 B1

Brevetul **US 5444051** descrie derivați de 3-oxoeritromicină A 6-O substituiți, în care substituenții sunt aleși de la $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}(\text{O})\text{alchil}$ și $-\text{CONHSO}_2\text{alchil}$.

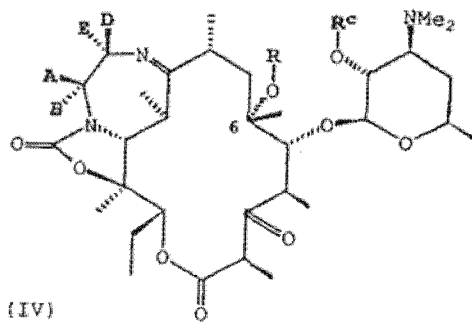
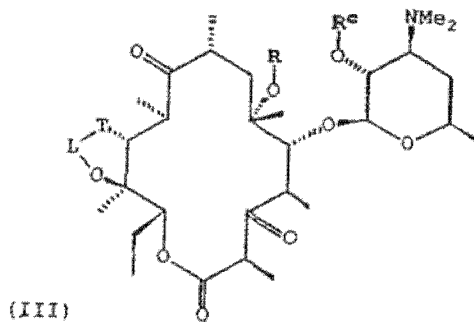
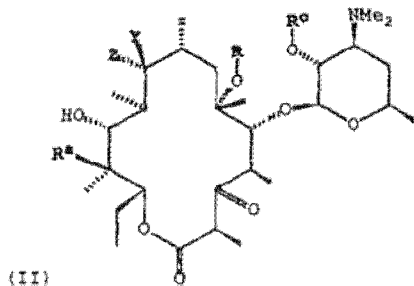
Cererea **PCT WO 97/10251**, publicată în 20 martie 1997, descrie derivați de 6-O-metil 3-descladinoz eritromicină.

Cererea de Brevet European **EP 596802**, publicată în 11 mai 1994, descrie derivați 6-O-metil-3-oxoeritromicină A biciclici.

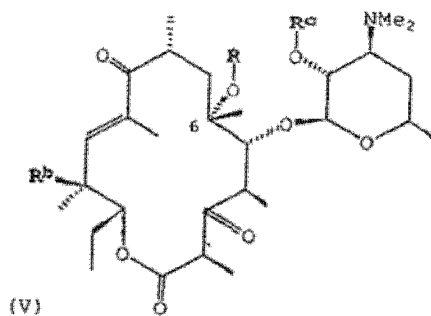
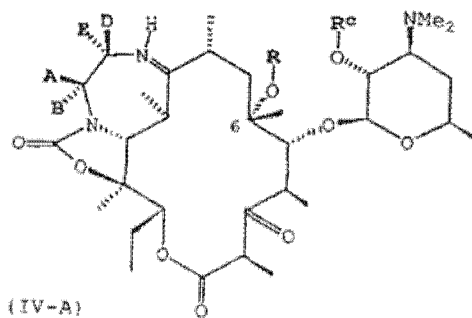
Cererea **PCT WO 92/09614**, publicată în 11 iunie 1992, descrie derivați de 6-O-metileritromicină A triciclici.

Prezenta invenție se referă o nouă clasă de derivați de eritromicină 6-O substituiți, având stabilitate acidă crescută față de eritromicina A și 6-O-metil eritromicina A și activitate sporită contra bacteriilor gram negative și bacteriilor gram pozitive rezistente la macrolidă.

Într-o realizare, prezenta invenție se referă la compuși aleși din grupul care constă din:



RO 123529 B1



21 sau o sare, ester sau precursor medicamentos acceptabil farmaceutic al acestora, în care:
fie

23 Y și Z luate împreună definesc o grupare X, în care
X este selectat din grupul care constă din:

- 25 1. =O,
26 2. =N-OH,
27 3. =N-O-R¹ în care R¹ este ales din grupul care constă din:
28 a. alchil C₁-C₁₂ nesubstituit,
29 b. alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril,
30 c. alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril substituit,
31 d. alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril,
32 e. alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril substituit,
33 f. cicloalchil C₃-C₁₂, și
34 g. -Si-(R²) (R³) (R⁴), în care R², R³ și R⁴ sunt fiecare independent
35 selectat de la alchil C₁-C₁₂ sau aril;

și

- 37 4. =N-O-C(R⁵) (R⁶)-O-R¹, în care R¹ este cum a fost definit anterior și R⁵ și R⁶
38 sunt fiecare aleși independent din grupul care constă din:
39 a. hidrogen,
40 b. alchil C₁-C₁₂ nesubstituit,
41 c. alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril,
42 d. alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril substituit,
43 e. alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril,
44 f. alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril substituit,
45 sau
46 R⁵ și R⁶, luați împreună cu un atom la care aceștia sunt atașați,
47 formează un inel cicloalchil C₃-C₁₂;

RO 123529 B1

sau		1
unul dintre Y și Z este hidrogen și altul este selectat din grupul care constă din:		
1.	hidrogen,	3
2.	hidroxi,	
3.	hidroxi protejat,	5
și		
4.	NR ⁷ R ⁸ , în care R ⁷ și R ⁸ sunt selectați independent dintre hidrogen și alchil C ₁ -C ₆ -, sau R ⁷ și R ⁸ sunt luați cu atomul de azot la care aceștia sunt legați, pentru a forma un inel cu 3 până la 7 membri care, atunci când inelul este un inel cu 5 până la 7 membri, pot conține opțional o heterofuncțiune selectată din grupul care constă din -O-, -NH-, -N(alchil C ₁ -C ₆)-, -N(aril)-, -N(aril-alchil C ₁ -C ₆)-, -N(-aril substituit-alchil C ₁ -C ₆)-, -N(heteroaril)-, -N(heteroaril-alchil C ₁ -C ₆)-, -N(heteroaril substituit-alchil C ₁ -C ₆)-, și -S-sau -S(O) _n -, în care n este 1 sau 2,	7 9 11 13
R ^a este hidrogen sau hidroxi,		15
R ^b este selectat din grupul care constă din hidroxi, -O-C(O)-NH ₂ și -O-C(O)-imidazoil,		
R ^c este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare,		17
L este metilen sau carbonil, cu condiția ca atunci când L este metilen, T este -O-,		
T este selectat din grupul care constă din -O-, -NH-, și N(W-R ^d)-,		19
în care:		
W	este absent sau este selectat din grupul care constă din -O-, -NH-CO-, -N=CH- și -NH-,	21
și		23
R ^d este selectat din grupul care constă din:		
1.	hidrogen,	25
2.	alchil C ₁ -C ₆ opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din:	27
a.	aril,	
b.	aril substituit,	29
c.	heteroaril,	
d.	heteroaril substituit,	31
e.	hidroxi,	
f.	alcoxi C ₁ -C ₆ ,	33
g.	NR ⁷ R ⁸ , în care R ⁷ și R ⁸ sunt definiți anterior și	
h.	-CH ₂ -M-R ⁹ ,	35
	în care M este selectat din grupul care constă din:	
i.	-C(O)-NH-,	37
ii.	-NH-C(O)-,	
iii.	-NH-,	39
iv.	-N=,	
v.	-N(CH ₃)-,	41
vi.	-NH-C(O)-O-,	
vii.	-NH-C(O)-NH-,	43
viii.	-O-C(O)-NH-,	
ix.	-O-C(O)-O-,	45
x.	-O-	
xi.	-S(O) _n -, în care n este 0, 1 sau 2,	47
xii.	-C(O)-O-,	

RO 123529 B1

g.	-CHO,	1
h.	O-SO ₂ - (alchil C ₁ -C ₆ substituit),	
i.	NR ¹³ R ¹⁴ în care R ¹³ și R ¹⁴ sunt selectați din grupul care constă din	3
	i. hidrogen,	
	ii. alchil C ₁ -C ₁₂ ,	5
	iii. alchil C ₁ -C ₁₂ substituit,	
	iv. alchenil C ₁ -C ₁₂ ,	7
	v. alchenil C ₁ -C ₁₂ substituit,	
	vi. alchinil C ₁ -C ₁₂ ,	9
	vii. alchinil C ₁ -C ₁₂ substituit,	
	viii. aril,	11
	ix. cicloalchil C ₃ -C ₈ ,	
	x. cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	13
	xi. aril substituit,	
	xii. heterocicloalchil,	15
	xiii. heterocicloalchil substituit,	
	xiv. alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu aril,	17
	xv. alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu aril substituit,	
	xvi. alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heterocicloalchil,	19
	xvii. alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heterocicloalchil substituit,	
	xviii. alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu cicloalchil C ₃ -C ₈ ,	21
	xix. alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	
	xx. heteroaril,	23
	xxi. heteroaril substituit,	
	xxii. alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril,	25
	și	
	xxiii. alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril substituit,	27
sau		
	R ¹³ și R ¹⁴ , luați împreună cu atomul la care aceștia sunt atașați,	29
	formează un inel heterocicloalchil cu 3-10 membri, care poate fi	
	substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din	31
	grupul care constă din:	
	i. halogen,	33
	ii. hidroxi,	
	iii. alcoxi C ₁ -C ₃ ,	35
	iv. alcoxi C ₁ -C ₃ -alcoxi C ₁ -C ₃ ,	
	v. oxo,	37
	vi. C ₁ -C ₃ alcoxi,	
	vii. haloalcoxi C ₁ -C ₃ ,	39
	și	
	viii. alcoxi C ₁ -C ₃ -alchil C ₁ -C ₃ ,	41
j.	-CO ₂ R ¹⁰ , în care R ¹⁰ s-a definit anterior,	
k.	-C(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	43
i.	=N-O-R ¹⁰ , în care R ¹⁰ este cum s-a definit anterior,	
m.	-C≡N,	45
n.	O-S(O) _n R ¹⁰ , în care n este 0, 1 sau 2, și R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	47
o.	aril,	

RO 123529 B1

- 1 p. aril substituit,
q. heteroaril,
- 3 r. heteroaril substituit,
s. cicloalchil C₃-C₈,
- 5 t. cicloalchil C₃-C₈ substituit,
u. alchil C₁-C₁₂ substituit cu heretoaril,
- 7 v. heterocicloalchil,
w. heterocicloalchil substituit,
- 9 x. NHC(O)R¹⁰, în care R¹⁰ este cum s-a definit anterior,
y. NHC(O)NR¹¹R¹², în care R¹¹ și R¹² sunt cum s-au definit anterior,
- 11 z. =N-NR¹³R¹⁴, în care R¹³ și R¹⁴ sunt cum s-au definit anterior,
aa. =N-R⁹, în care R⁹ este așa cum a fost definit anterior
- 13 bb. =N-NHC(O)R¹⁰, în care R¹⁰ este cum s-a definit anterior,
și
- 15 cc. =N-NHC(O)NR¹¹R¹², în care R¹¹ și R¹² sunt cum s-au definit anterior;
4. alchenil C₃ substituit cu un rest selectat din grupul care constă din:
- 17 a. halogen,
b. -CHO,
- 19 c. -CO₂R¹⁰, unde R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,
d. -C(O)-R⁹, unde R⁹ este așa cum s-a definit anterior,
- 21 e. -C(O)NR¹¹R¹², în care R¹¹ și R¹² sunt cum s-au definit anterior,
f. -C≡N,
- 23 g. aril,
h. aril substituit,
- 25 i. heteroaril,
j. heteroaril substituit,
- 27 k. cicloalchil C₃-C₇,
și
- 29 i. alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril,
5. alchenil C₄-C₁₀;
- 31 6. alchenil C₄-C₁₀ substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din:
- 33 a. halogen,
b. alcoxi C₁-C₃,
- 35 c. oxo,
d. -CHO,
- 37 e. -CO₂R¹⁰, unde R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,
f. -C(O)NR¹¹R¹², în care R¹¹ și R¹² sunt așa cum s-au definit anterior,
- 39 g. -NR¹³R¹⁴, în care R¹³ și R¹⁴ sunt așa cum s-au definit anterior,
h. =N-O-R¹⁰, în care R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,
- 41 i. -C≡N,
j. O-S(O)_nR¹⁰, în care n este 0, 1 sau 2, și R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,
- 43 k. aril,
- 45 i. aril substituit,
m. heteroaril,
- 47 n. heteroaril substituit,
(o) cicloalchil C₃-C₇,

RO 123529 B1

p.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril,	1
q.	NHC(O)R ¹⁰ , unde R ¹⁰ este cum s-a definit anterior,	
r.	NHC(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	3
s.	=N-NR ¹³ R ¹⁴ , în care R ¹³ și R ¹⁴ sunt așa cum s-au definit anterior,	
t.	=N-R ⁹ , în care R ⁹ este așa cum s-a definit anterior,	5
u.	=N-NHC(O)R ¹⁰ , unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	
și		7
v.	=N-NHC(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	9
7.	alchilul C ₃ -C ₁₀ ;	
și		11
8.	alchilul C ₃ -C ₁₀ substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din:	13
a.	trialchilsilil,	
b.	aril,	15
c.	aril substituit,	
d.	heteroaril,	17
și		
e.	heteroaril substituit;	19
și		
A, B, D și E, cu condiția ca cel puțin doi dintre A, B, D și E să fie hidrogen, sunt independent selectați din grupul care constă din:	21	
a.	hidrogen;	23
b.	alchil C ₁ -C ₆ , opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din:	25
i.	aril;	
ii.	aril substituit;	27
iii.	heteroaril;	
iv.	heteroaril substituit;	29
v.	heterocicloalchil;	
vi.	hidroxi;	31
vii.	alcoxi C ₁ -C ₆ ;	
viii.	halogen, care constă din Br, Cl, F sau I; și	33
ix.	NR ⁷ R ⁸ , în care R ⁷ și R ⁸ sunt așa cum s-a definit anterior,	
c.	cicloalchil C ₃ -C ₇ ;	35
d.	aril;	
e.	aril substituit;	37
f.	heteroaril;	
g.	heteroaril substituit;	39
h.	heterocicloalchil; și	
i.	un grup selectat de la opțiunea b de mai sus, substituit suplimentar cu -M-R ⁹ , în care M și R ⁹ sunt așa cum s-au definit anterior;	41
sau		43
oricare pereche de substituenți, constând din AB, AD, AE, BD, BE sau DE, se ia împreună cu atomul sau atomii la care aceștia sunt atașați, pentru a forma un inel cu 3 până la 7 membri, care conține o heterofuncțiune selectată din grupul care constă din -O-, -NH-, -N(alchil C ₁ -C ₆)-, -N(aril-alchil C ₁ -C ₆)-, -N(-alchil C ₁ -C ₆ substituit cu aril)-, -N(heteroaril-alchil C ₁ -C ₆)-, N(alchil C ₁ -C ₆ substituit cu heteroaril)-, -S-, sau	45	
		47

RO 123529 B1

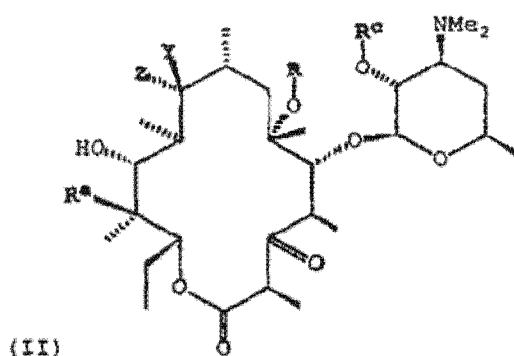
1 -S(O)_n-, în care N este 1 sau 2, -C(O)-NH-, -C(O)-NR¹²-, în care R¹² este cum s-a
definit anterior și -C(=NH)-NH-.

3 Prezența invenției se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice care cuprind
o cantitate eficientă terapeutică dintr-un derivat de macrolidă 6-O-substituită, așa cum a fost
5 definit mai sus, în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic.

7 Invenția se referă, în plus, la o metodă pentru tratarea infecțiilor bacteriene, la un
mamifer gazdă care necesită astfel de tratament, cuprinzând administrarea, la un mamifer
care necesită astfel de tratament, a unei cantități eficiente din compusul definit mai sus.

9 Într-un aspect suplimentar a prezentei invenției, sunt redate procedee pentru
prepararea derivaților de macrolidă 6-O-substituită, cu formulele II, III, IV, IV-A și V, de mai
11 sus.

13 Într-o realizare a prezentei invenției, sunt redați derivați de macrolidă 6-O-substituită,
având formula II:

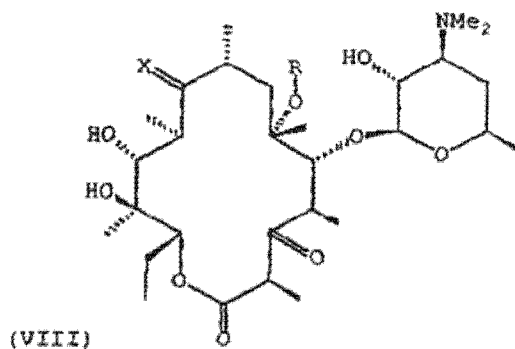


27 în care X, Y, R, R_a și R_c sunt așa cum au fost descriși anterior.

29 Un derivat de macrolidă 6-O-substituită reprezentativ cu formula II este derivatul cu
formula II, în care R^a este OH, R^c este benzoil și R este alil.

31 Într-o realizare preferată a compușilor cu formula II ai invenției, aceștia sunt compuși
în care R^a este hidroxi și R^c este hidrogen.

33 Într-o realizare mai preferată a derivaților de macrolidă 6-O-substituită cu formula II
ai invenției, aceștia sunt derivații având formula VIII:



47 în care X este O sau NOH, și R este cum s-a definit anterior.

RO 123529 B1

Derivații de macrolidă 6-O-substituită, reprezentativi, ai acestei realizări, includ, dar nu se limitează la:	1
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este alil;	3
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este NOH, R este alil;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este propil;	5
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CHO;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=NOH;	7
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este NOH, R este -CH ₂ CH=NOH;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CN;	9
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NH ₂ ;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenil;	11
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -fenil;	13
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -fenil,	15
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-piridil);	17
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-chinolil);	19
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH-fenil;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -fenil;	21
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH-(4-metoxifenil);	23
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH-(4-clorofenil);	25
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil);	27
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ C(O)OH;	29
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₃ ;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ OH;	31
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ (1-morfolinil);	33
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH(O)NH ₂ ;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ NHC(O)NH ₂ ;	35
- derivat de macrolidă 6-O substituită VIII: X este O, R este -CH ₂ NHC(O)CH ₃ ;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită VIII: X este O, R este -CH ₂ F;	37
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ OCH ₃ ;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₃ ;	39
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH(CH ₃) ₂ ;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃ ;	41
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃ ;	43
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ SCH ₃ ;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -ciclopropil;	45
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ OCH ₃ ;	
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ F;	47
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ -ciclopropil;	

RO 123529 B1

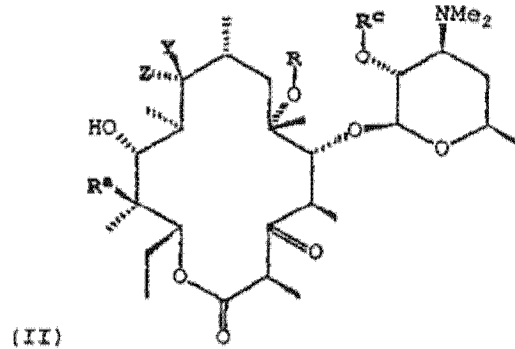
- 1 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 3 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(4\text{-nitrofenil})$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(4\text{-clorofenil})$;
- 5 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(4\text{-metoxifenil})$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(4\text{-cianofenil})$;
- 7 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$;
- 9 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$;
- 11 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$;
- 13 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 15 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{-fenil}$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-Si}(\text{CH}_3)_3$;
- 17 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 19 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}-(2\text{-piridil})$;
- 21 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(3\text{-piridil})$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(4\text{-piridil})$;
- 23 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(4\text{-chinoil})$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{NO}_2$;
- 25 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-fenil}$;
- 27 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{Cl}$;
- 29 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{-fenil}$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$;
- 31 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinolil})$;
- 33 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-chinolil})$;
- 35 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-chinolil})$;
- 37 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-chinolil})$;
- 39 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-benzoxazolil})$;
- 41 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-benzimidazolil})$;
- 43 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(3\text{-iodofenil})$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(2\text{-naftil})$;
- 45 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-fluorofenil})$; și
- 47 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CN}$.

RO 123529 B1

Derivații de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII preferați sunt selectați din grupul care constă din:

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este alil;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH=CH-fenil și derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH=CH-(3-chinoli).

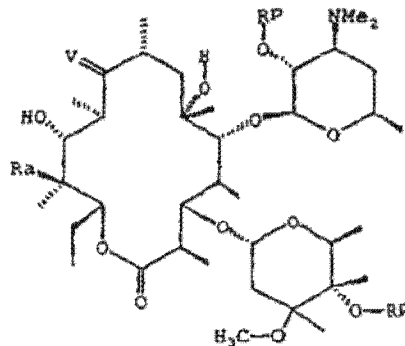
Într-o realizare a invenției, este un procedeu pentru prepararea derivaților de macrolidă 6-O-substituită, având formula:



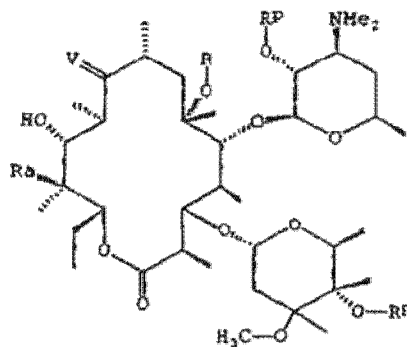
în care
fie

Y, Z, R^a, R^c și R au fost definiți anterior,
procedeu cuprinzând:

a. tratarea unui derivat având formula:



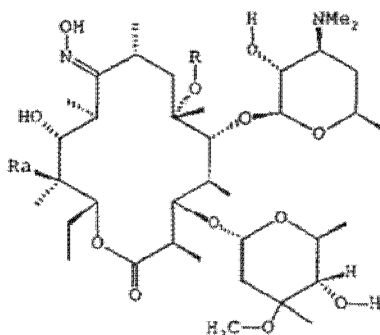
în care R^p este o grupare de protecție a hidroxi și V este =N-O-R¹ sau =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹
în care R¹, R⁹ și R¹⁰ sunt așa cum au fost definiți anterior, cu o bază într-un solvent aprotic,
urmată de tratarea cu un agent de alchilare, pentru a da un derivat având formula:



RO 123529 B1

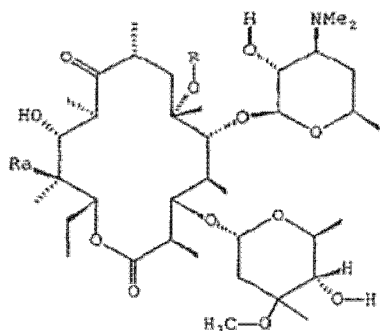
1 în care R^a și R^p sunt așa cum s-au definit anterior, V este $=N-O-R^1$ sau $=N-O-C(R^5)(R^6)-O-R^1$,
3 în care R^1 , R^5 și R^6 sunt așa cum s-au definit anterior și R este "gruparea alchil" derivată de
5 la agentul de alchilare corespunzător;

b. deprotejarea grupărilor hidroxil 2'- și 4"-, pentru a da un derivat de macrolidă 6-O
5 substituită, cu formula:

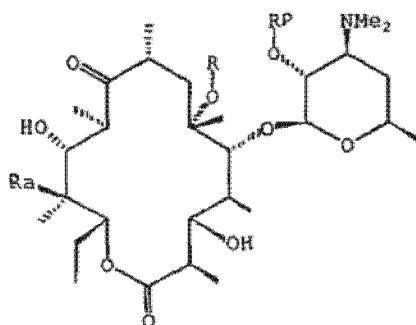


17 în care R^a este așa cum s-a definit anterior și R este "gruparea alchil" derivată de la agentul
19 de alchilare corespunzător;

c. deoximarea, în prezența unui acid într-un solvent corespunzător, pentru a da
21 intermediarul dorit, având formula:



31 d. îndepărtarea restului de protecție prin hidroliza cu acid și protejarea grupării 2'
33 hidroxil prin tratarea cu un reactiv de protecție a hidroxilului, pentru a da un derivat de 3-
35 hidroxi eritromicină, având formula:



43 și

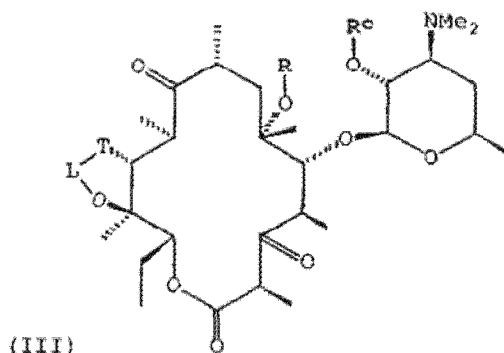
e. oxidarea grupării 3-hidroxi, opțional deprotejarea grupării 2'-hidroxil și izolarea
45 derivatului de macrolidă 6-O substituită dorit.

Într-o realizare preferată a procedurii de mai sus, în etapa a, baza este selectată
47 din grupul care constă din hidroxid de potasiu, hidroxid de cesiu, hidroxid de tetraalchil-
amoniu, hidruură de sodiu, hidruură de potasiu, izopropoxid de potasiu, *terț*-butoxid de potasiu

RO 123529 B1

și izobutoxid de potasiu, agentul de alchilare este selectat din grupul care constă din bromură de alil, bromură de porpargil, bromură de benzil, bromură de 2-fluoroetil, bromură de 4-nitrobenzil, bromură de 4-clorobenzil, bromură de 4-metoxibenzil, α -brom-p-tolunitril, bromură de cinamil, 4-bromocrotonat de metil, bromură de crotil, 1-brom-2-pentenă, 3-brom-1-propenil fenil sulfonă, 3-brom-1-trimetilsilil-1-propină, 3-brom-2-octină, 1-brom-2-butină, clorură de 2-picolil, clorură de 3-picolil, clorură de 4-picolil, 4-bromometil chinolină, bromoacetonitril, epiclorohidrină, bromfluorometan, bromonitrometan, bromacetat de metil, clorură de metoximetil, bromoacetamidă, 2-bromoacetofenonă, 1-bromo-2-butanonă, bromclorometan, bromometil fenil sulfonă, 1,3-dibrom-1-propenă, alil O-tosilat, sulfonat de 3-fenilpropil-O-trifluorometan și n-butil-O-metansulfonat și reacția s-a realizat la o temperatură de aproximativ -15°C până la aproximativ 50°C , pe o perioadă de timp de la 0,5 h până la 10 zile; în etapa b, deprotejarea este realizată prin utilizarea acidului acetic în apă și acetonitril; și în etapa c, agentul pentru deoximare este un compus anorganic al oxidului de sulf, selectat din grupul care constă din sulfid acid de sodiu, piro-sulfat de sodiu, tiosulfat de sodiu, sulfat de sodiu, sulfid de sodiu, hidrosulfid de sodiu, ditionat de sodiu, tiosulfat de sodiu și metabisulfid de sodiu, sau o sare azotit anorganică în prezența acidului selectat din grupul care constă din azotit de sodiu și azotit de potasiu și solventul este selectat din grupul care constă din apă, metanol, etanol, propanol, izopropanol, trimetilsilanol sau un amestec din unul sau mai mulți dintre aceștia; în etapa d, reactivul de protecție a hidroxilului este selectat din grupul care constă dintr-o halogenură de trialchilsilil, o anhidridă de acil sau o halogenură de acil; în etapa e, oxidantul este selectat dintre sulfură de N-clorsuccinimid-dimetil și carbodiimid-dimetilsulfoxid și deprotejarea opțională s-a realizat prin agitare în metanol.

În altă realizare a prezentei invenții, sunt redați derivați de macrolidă 6-O substituită având formula III:



în care R, R', L și T sunt așa cum s-au descris anterior.

Derivații de macrolidă 6-O substituită, cu formula III, preferați, sunt cei selectați din grupul care constă din:

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula III: R' este acetil, L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula III: R' este acetil, L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolil})$;

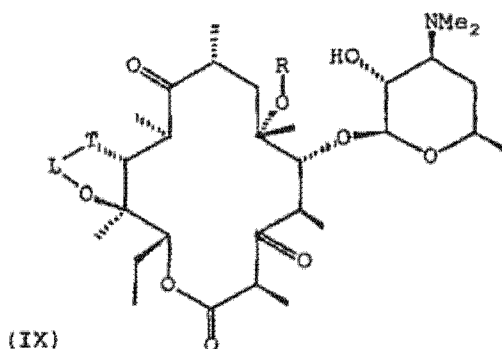
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula III: R' este benzoil, L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolil})$;

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula III: R' este propanoil, L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolil})$;

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula III: R' este etilsuccinoil, L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}-(3\text{-chinolil})$.

RO 123529 B1

1 Într-o realizare mai preferată a compușilor de formula III ai invenției, aceștia sunt
compuși având formula IX:



15 în care L, T și R sunt definiți mai sus.

Compuși reprezentativi ai acestei realizări includ, dar nu se limitează la:

17 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH=CH₂;

19 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH=CH-fenil;

21 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH₂CH₂-fenil;

23 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH=CH-(4-clorofenil);

25 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH=CH-(3-chinolil);

27 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH₂CH₃;

29 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH₂NH₂;

31 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH=NOH;

33 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH₂CH₂OH;

35 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂F;

37 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂-
fenil;

39 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂-(4-
piridil);

41 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂-(4-
chinolil);

43 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH(OH)CN;

45 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂(C(O)OCH₃)CH₂-fenil;

47 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CN;

47 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -
CH₂CH=CH-(4-metoxifenil);

RO 123529 B1

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH=CH-(4-fluorofenil); 1
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH=CH-(8-chinolil); 3
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH₂NHCH₂-fenil; 5
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂-fenil; 7
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂-(4-piridil); 9
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂-(4-chinolil); 11
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH=CH-(4-piridil); 13
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH₂CH₂-(4-piridil); 15
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH=CH-(4-chinolil); 17
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH₂CH₂-(4-chinolil); 19
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH=CH-(5-chinolil); 21
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH₂CH₂-(5-chinolil); 23
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este - CH₂CH=CH-(4-benzoxazolil); 25
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-benzimidazolil); 27
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH₂; 29
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH-fenil; 31
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH-(3-chinolil); 33
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH₂CH₃; 35
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH₂NH₂; 37
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=NOH; 39
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH₂CH₂OH; 41
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂F; 43
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂-fenil; 43
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂-(4-piridil); 45
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH(OH)CN; 47

RO 123529 B1

- 1 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-chinolil);
- 3 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$ fenil;
- 5 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CN}$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-clorofenil);
- 7 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-fluorofenil);
- 9 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-metoxifenil);
- 11 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-metoxifenil);
- 13 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-cloro-6-chinolil);
- 15 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ (2-clorofenil);
- 17 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-$ fenil;
- 19 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-$ (4-piridil);
- 21 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-$ (4-chinolil);
- 23 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-piridil);
- 25 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-piridil);
- 27 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-fluoro-6-chinolil);
- 29 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (4-chinolil);
- 31 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-ciano-6-chinolil);
- 33 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (5-chinolil);
- 35 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-benzoxazolil);
- 37 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-benzimidazolil);
- 39 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-metoxi-6-chinolil);
- 41 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-$ (2-naftil);
- 43 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este $\text{N}(\text{CH}_3)$, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
- 45 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este $\text{N}(\text{CH}_3)$, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolil);
- 47 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

RO 123529 B1

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este $N(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$, R este $-CH_2CH=CH-(3\text{-chinolil})$; 1
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este $N(CH_2CH=CH_2)$, R este $-CH_2CH=CH_2$; 3
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este $N(CH_2CH=C-(3\text{-chinolil})$, R este $-CH_2CH=CH-(3\text{-chinolil})$; 5
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(3\text{-piridil})$; 7
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(2\text{-naftil})$; 9
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(4\text{-izochinolinil})$; 11
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(3,4\text{-metilendioxfenil})$; 13
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(8\text{-chinolil})$; 15
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(5\text{-indolil})$; 17
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-cloro-3-chinolil})$; 19
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(3,4\text{-etilendioxfenil})$; 21
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(3\text{-nitrofenil})$; 23
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-chinolil})$; 25
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-nitrochinolil})$; 27
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(5\text{-chinolil})$; 29
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(2\text{-metil-6-chinolil})$; 31
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R^o este acetil; R este $-CH_2CH=CH-(3\text{-chinolil})$; 33
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(5\text{-izochinolil})$; 35
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(7\text{-nitro-6-chinoxalinil})$; 37
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-amino-3-chinolil})$; 39
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(1,8\text{-naftiridin-3-il})$; 41
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-acetilamino-3-chinolil})$; 43
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(3\text{-carbazolil})$; 45
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(5\text{-benzimidazolil})$; 47

RO 123529 B1

- 1 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-hidroxi-2-(N-(2-metoxifenil)amino)-7-naftil);
- 3 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-chinoxalinil);
- 5 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-hidroxi-3-chinolil);
- 7 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-metoxi-3-chinolil);
- 9 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-nitro-3-chinolil);
- 11 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-nitro-3-chinolil);
- 13 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(2-chinolil);
- 15 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-chinolil);
- 17 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-carboxi-3-chinolil);
- 19 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-fluoro-3-chinolil);
- 21 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-metoxicarbonil-3-chinolil);
- 23 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-aminocarbonil-3-chinolil);
- 25 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-ciano-3-chinolil);
- 27 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-bromo-6-chinolil);
- 29 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$;
- 31 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{fenil}$;
- 33 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{fenil}$;
- 35 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenil}$;
- 37 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenil}$;
- 39 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(3-chinolil);
- 41 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(3-chinolil);
- 43 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(6-chinolil);
- 45 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{fenil}$;
- 47 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{CH}_2$ (fenil);

RO 123529 B1

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 1
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{CH}_2(4\text{-NO}_2\text{-fenil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 3
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{CH}_2(4\text{-chinolil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 5
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{CH}_2(2\text{-chinolil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 7
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{CH}_2(3\text{-chinolil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 9
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{CH}_2(6\text{-chinolil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 11
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{CH}_2(1\text{-naftil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 13
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{CH}_2(2\text{-naftil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 15
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHOCH}_2(\text{fenil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 17
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHOCH}_2(4\text{-NO}_2\text{-fenil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)- 19
fenil;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)- 21
(4-F-fenil);
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂- 23
CH=NNHC(O)fenil;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - 25
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-chinolil});$
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-(2-(3- 27
chinolil)ciclopropil);
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-H; 29
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₃C≡C(3- 31
chinolil);
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C- 33
(6-nitro-3-chinolil);
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C- 35
fenil;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C- 37
naftil;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C- 39
(2-naftil);
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C- 41
(6-metoxi-2-naftil);
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C- 43
(6-cloro-2-naftil);
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C- 45
(6-chinolil);
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C- 47
(2-metil-6-chinolil);

RO 123529 B1

- 1 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ (5-(N-(2-piridil)amino)carbonil)furanil);
- 3 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ (1-feniletlenil);
- 5 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ Br;
- 7 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-(2,2-$ dimetil-1,3-dioxolan-4-il);
- 9 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ -fenil;
- 11 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$;
- 13 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NHNH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
- 15 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NHNH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3$ -chinolil);
- 17 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NHNH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3$ -chinolil);
- 19 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -naftil;
- 21 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2$ -furanil)-6-chinolil);
- 23 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8$ -cloro-3-chinolil);
- 25 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4$ -cloro-2-trifluorometil-6-chinolil);
- 27 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(9$ -fluorenon-2-il);
- 29 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6$ -benzoil-2-naftil);
- 31 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7$ -metoxi-2-naftil);
- 33 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3$ -fenil-6-chinolil);
- 35 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2$ -piridil)-6-chinolil);
- 37 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2$ -tiofenil)-6-chinolil);
- 39 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4$ -metilnaftil);
- 41 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6$ - β -D-galactopiranozil-2-naftil);
- 43 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7$ -chinolil);
- 45 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4$ -fluoronaftil);
- 47 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH_2 , R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3$ -bifenil);

RO 123529 B1

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(5-nitrofenil); 1
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(4-pirolilfenil); 3
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(6-metoxi-2-naftil); 5
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(3,5-diclorofenil); 7
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂-(3-iodofenil); 9
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂-(3-(2-furanil)fenil); 11
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(6-hidroxi-2-naftil); 13
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(6-(2-bromoetoxi)-2-naftil); 15
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(6-(2-(tetrazolil)etoxi-2-naftil); 17
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-naftil; 19
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(2-feniletlenil); 21
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH-(5-(3-izoxazolil)-2-tiofenil); 23
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-pirimidinil); și 25
 - Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH-(5-(2-piridil)aminocarbonil-2-furanil). 27
- Compuși de formula IX preferați sunt cei selectați din grupul care constă din:
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH₂; 31
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-fenil; 33
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil); 35
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH₂; 37
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH-fenil; 39
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH-(3-chinolil); 41
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este N(CH₃), R este - CH₂CH=CH₂; 43
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este N(CH₃), R este - CH₂CH=CH-(3-chinolil); 45
 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R este -CH₂CH=CH₂; 47

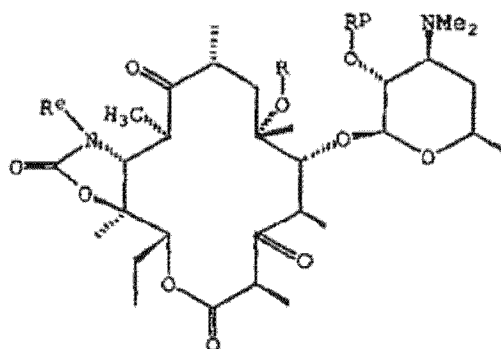
RO 123529 B1

- 1 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este $N(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$, R este $-CH_2CH=CH-(3\text{-chinolil})$;
- 3 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(3\text{-piridil})$;
- 5 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(2\text{-naftil})$;
- 7 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(4\text{-izochinolinil})$;
- 9 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(3,4\text{-metilendioxfenil})$;
- 11 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(8\text{-chinolil})$;
- 13 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-chinolil})$;
- 15 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-nitrochinolil})$;
- 17 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(5\text{-chinolil})$;
- 19 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-amino-3-chinolil})$;
- 21 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(1,8\text{-naftiliridin-3-il})$;
- 23 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-acetilamino-3-chinolil})$;
- 25 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-chinoxalinil})$;
- 27 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-hidroxi-3-chinolil})$;
- 29 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-metoxi-3-chinolil})$;
- 31 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(5\text{-nitro-3-chinolil})$;
- 33 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(8\text{-nitro-3-chinolil})$;
- 35 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix.: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(2\text{-chinolil})$;
- 37 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(4\text{-chinolil})$;
- 39 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(4\text{-carboxi-3-chinolil})$;
- 41 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-fluoro-3-chinolil})$;
- 43 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-metoxicarbonil-3-chinolil})$;
- 45 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-aminocarbonil-3-chinolil})$;
- 47 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH-(6\text{-ciano-3-chinolil})$;

RO 123529 B1

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH-(3-bromo-6-chinolil); 1
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este - CH₂CH=CH-(3-chinolil); 3
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-(2-(3-chinolil)ciclopropil); 5
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-H; 7
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(3-chinolil); 9
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(6-nitro-3-chinolil); 11
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-fenil; 13
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-naftil; 15
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(2-naftil); 17
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(6-metoxi-2-naftil); 19
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(6-cloro-2-naftil); 21
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(6-chinolil); 23
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este N(NH₂), R este - CH₂CH=CH₂; 25
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este N(NH₂), R este - CH₂CH=CH-(3-chinolil); 27
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este N(NH₂), R este - CH₂CH₂CH₂-(3-chinolil); 29
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-naftil; 31
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(3-(2-piridil)-6-chinolil); 33
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(7-chinolil); și 35
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este - CH₂CH=CH-(5-(3-izoxazolil)-2-tiofenil). 37

Într-o altă aplicare a invenției, este redat un procedeu pentru prepararea derivaților de macrolidă 6-O-substituit având formula:



RO 123529 B1

1 în care R este R^p,

R este selectat din grupul care constă din:

3 1. metil substituit cu un rest selectat din grupul care constă din:

a. CN,

5 b. F,

c. -CO₂R¹⁰, în care R¹⁰ este alchil C₁-C₃ sau alchil C₁-C₃ substituit aril, sau alchil C₁-C₃ substituit heteroaril,

7 d. S(O)_nR¹⁰ unde n este 0, 1 sau 2 și R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,

9 e. NHC(O)R¹⁰ în care R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,

11 f. NHC(O)NR¹¹R¹², în care R¹¹ și R¹² sunt independent selectați de la hidrogen, alchil C₁-C₃, alchil C₁-C₃ substituit cu aril, aril substituit, heteroaril, heteroaril substituit,

13 g. aril,

h. aril substituit,

15 i. heteroaril,

și

17 j. heteroaril substituit,

2. alchil C₂-C₁₀,

19 3. alchil C₂-C₁₀ substituit cu unul sau mai mulți substituenți din grupul care constă din:

21 a. halogen,

b. hidroxi,

23 c. alcoxi C₁-C₃,

d. alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₁-C₃,

25 e. oxo,

f. -N₃,

27 g. -CHO,

h. O-SO₂ (alchil C₁-C₆ substituit),

29 i. NR¹³R¹⁴ unde R¹³ și R¹⁴ sunt selectați din grupul care constă din:

i. halogen,

31 ii. alchil C₁-C₁₂,

iii. alchil C₁-C₁₂ substituit,

33 iv. alchenil C₁-C₁₂,

v. alchenil C₁-C₁₂ substituit,

35 vi. alchinil C₁-C₁₂,

vii. alchinil C₁-C₁₂ substituit,

37 viii. aril,

ix. cicloalchil C₃-C₈,

39 x. cicloalchil C₃-C₈ substituit,

xi. aril substituit,

41 xii. heterocicloalchil,

xiv. alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril,

43 xv. alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril substituit,

xvi. alchil C₁-C₁₂ substituit cu heterocicloalchil,

45 xvii. alchil C₁-C₁₂ substituit cu heterocicloalchil substituit,

xviii. alchil C₁-C₁₂ substituit cu cicloalchil C₃-C₈

47 xix. alchil C₁-C₁₂ substituit cu cicloalchil C₃-C₈ substituit,

xx. heteroaril,

RO 123529 B1

xxi.	heteroaril substituit,	1
xxii.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril,	
și		3
xxiii.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril substituit,	
sau		5
	R ¹³ și R ¹⁴ , luați împreună cu atomul la care aceștia sunt atașați, formează un inel heterocicloalchil cu 3-10 membri, care poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți independenți, selectați din grupul care constă din:	7
		9
i.	halogen,	
ii.	hidroxi,	11
iii.	alcoxi C ₁ -C ₃ ,	
iv.	alcoxi C ₁ -C ₃ -alcoxi C ₁ -C ₃ ,	13
v.	oxo,	
vi.	alchil C ₁ -C ₃ ,	15
vii.	haloalchil C ₁ -C ₃ ,	
și		17
vii.	alcoxi C ₁ -C ₃ -alchil C ₁ -C ₃ ,	
j.	-CO ₂ R ¹⁰ unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	19
k.	-C(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	
i.	=N-O-R ¹⁰ , unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	21
m.	-C≡N,	
n.	O-S(O) _n R ¹⁰ , unde n este 0, 1 sau 2 și R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	23
o.	aril,	25
p.	aril substituit,	
q.	heteroaril,	27
r.	heteroaril substituit,	
s.	cicloalchil C ₃ -C ₈ ,	29
t.	cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	
u.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril,	31
v.	heterocicloalchil,	
w.	heterocicloalchil substituit,	33
x.	NHC(O)R ¹⁰ , unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	
y.	NHC(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-a definit anterior,	35
z.	=N-NR ¹³ R ¹⁴ , în care R ¹³ și R ¹⁴ sunt așa cum s-au definit anterior,	
aa.	=N-R ⁹ , în care R ⁹ este așa cum s-a definit anterior,	37
bb.	=N-NHC(O)R ¹⁰ , în care R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	
și		39
cc.	=N-NHC(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	41
4.	alchenil C ₃ substituit cu un rest selectat din grupul care constă din:	
a.	halogen,	43
b.	-CHO,	
c.	-CO ₂ R ¹⁰ unde R ¹⁰ este așa cum s-au definit anterior,	45
d.	-C(O)-R ⁹ , unde R ⁹ este așa cum s-a definit anterior,	
e.	-C(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	47
f.	-C≡N,	

RO 123529 B1

- 1 . g. aril,
h. aril substituit,
3 i. heteroaril,
j. heteroaril substituit,
5 k. cicloalchil C₃-C₇,
și
7 i. alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril,
5. alchenil C₄-C₁₀;
9 6. alchil C₄-C₁₀ substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din:
11 a. halogen,
b. alcoxi C₁-C₃,
13 c. oxo,
d. -CHO,
15 e. -CO₂R¹⁰, unde R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,
f. -C(O)NR¹¹R¹², în care R¹¹ și R¹² sunt așa cum s-a definit anterior,
17 g. -NR¹³R¹⁴, în care R¹³ și R¹⁴ sunt așa cum s-au definit anterior,
h. =N-O-R¹⁰, unde R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,
19 i. -C≡N,
j. O-S(O)_nR¹⁰, unde n este 0, 1 sau 2 și R¹⁰ este așa cum s-a definit
21 anterior,
k. aril,
23 i. aril substituit,
m. heteroaril,
25 n. heteroaril substituit,
o. cicloalchil C₃-C₇,
27 p. alchil C₁-C₇ substituit cu heteroaril,
q. NHC(O)R¹⁰, unde R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,
29 r. NHC(O)NR¹¹R¹², în care R¹¹ și R¹² sunt așa cum s-au definit anterior,
s. =N-NR¹³R¹⁴, în care R¹³ și R¹⁴ sunt așa cum s-au definit anterior,
31 t. =N-R⁹, în care R⁹ este așa cum s-a definit anterior,
u. =N-NHC(O)R¹⁰, unde R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior
33 și
v. =N-NHC(O)NR¹¹R¹², în care R¹¹ și R¹² sunt așa cum s-au definit
35 anterior;
7. alchinil C₃-C₁₀;
37 și
8. alchinil C₃-C₁₀ substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul
39 care constă din:
a. trialchilsilil,
41 b. aril,
c. aril substituit,
43 d. heteroaril,
și
45 e. heteroaril substituit;
R^e este H sau W-R^d, în care W este absent sau este selectat din grupul care constă din -O-,
47 -NH-CO-, -N=CH- și -NH- și

RO 123529 B1

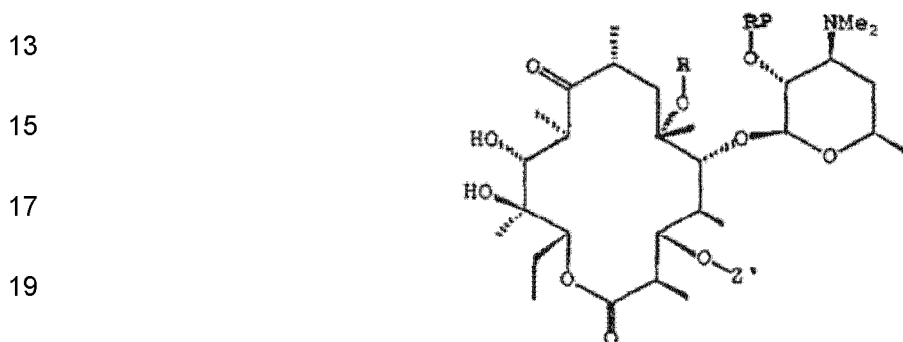
R ^d este selectat din grupul care constă din:	1
1. hidrogen,	
2. alchil C ₁ -C ₆ opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din:	3
a. aril,	5
b. aril substituit,	
c. heteroaril,	7
d. heteroaril substituit,	
e. hidroxi,	9
f. alcoxi C ₁ -C ₆ ,	
g. NR ⁷ R ⁸ , în care R ⁷ și R ⁸ sunt selectați independent dintre hidrogen și alchil C ₁ -C ₆ , sau R ⁷ și R ⁸ sunt luați împreună cu atomul de azot la care aceștia sunt conectați, pentru a forma un inel cu 3 până la 7 membri care, atunci când inelul este un inel cu 5 până la 7 membri, poate conține, opțional, o funcțiune hetero, selectată din grupul care constă din: -O-, -NH-, -N(alchil C ₁ -C ₆)-, -N(aril)-, -N(arilalchil C ₁ -C ₆)-, -N(arilalchil C ₁ -C ₆ substituit)-, -N(heteroaril)-, -N(heteroarilalchil C ₁ -C ₆)-, -N(heteroarilalchil C ₁ -C ₆ substituit)- și -S- sau -S(O) _n -, în care n este 1 sau 2,	11
și	13
h. -CH ₂ -M-R ⁹ , unde M este selectat din grupul care constă din:	15
i. -C(O)-NH-,	17
ii. -NH-C(O)-,	19
iii. -NH-,	
iv. -N=,	21
v. -N(CH ₃)-,	
vi. -NH-C(O)-O-	23
vii. -NH-C(O)-O-	
viii. -O-C(O)-NH-	25
ix. -O-C(O)-O-	
x. -O-,	27
xi. -S(O) _n -, unde n este 0, 1 sau 2,	
xii. -C(O)-O-,	29
xiii. -O-C(O)-,	
și	31
xiv. -C(O)-,	
și	33
R ⁹ este selectat din grupul care constă din:	35
i. alchil C ₁ -C ₆ , opțional substituit cu un substituent selectat din grupul care constă din:	37
aa. aril,	39
bb. aril substituit,	
cc. heteroaril și	41
dd. heteroaril substituit,	
ii. aril,	43
iii. aril substituit,	
iv. heteroaril,	45
	47

RO 123529 B1

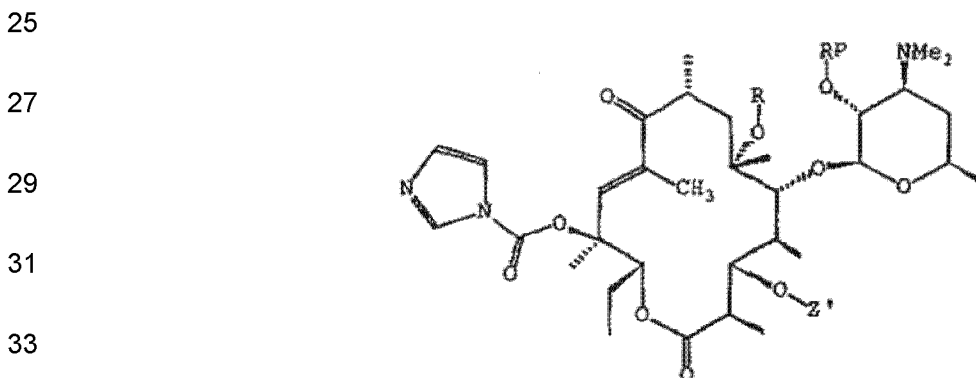
- 1 v. heteroaril substituit,
și
3 vi. heterocicloalchil,
3. cicloalchil C₃-C₇
5 4. aril,
5. aril substituit,
7 6. heteroaril,
și
9 7. heteroaril substituit;

procedeu care cuprinde:

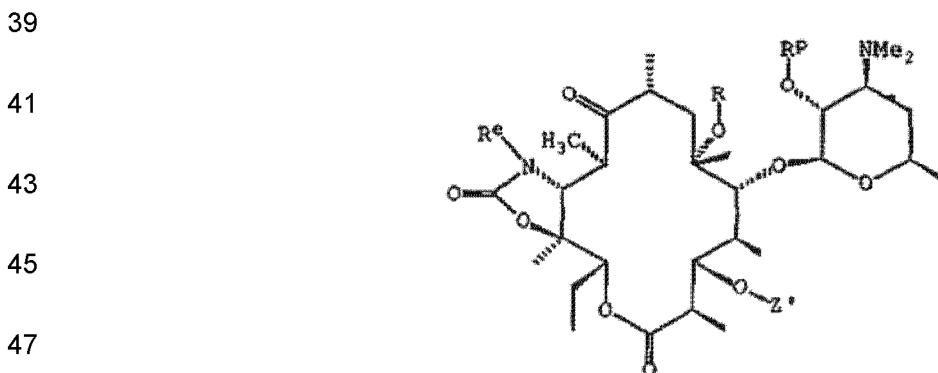
- 11 a. tratarea unui compus cu formula:



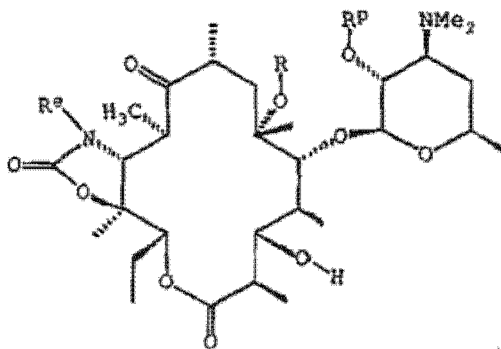
23 în care R este așa cum s-a definit anterior, R^p este o grupare de protecție a hidroxilului și Z'
este cladinoză 4''-hidroxi protejată, cu hexametildisilazidă de sodiu și carbonildiimidazol
25 pentru a da un compus cu formula:



37 b. tratarea compusului din etapa a, cu un reactiv selectat din grupul care constă din
amoniac, R^e-NH₂, hidrazină, hidrazină substituită, hidroxilamină și hidroxilamină substituită,
39 pentru a da un compus cu formula:



RO 123529 B1

- unde R^e este H sau $W-R^d$, în care W este absent sau este selectat din grupul care constă din -O-, -NH-CO-, -N=CH și -NH și R^d este cum s-a definit anterior, 1
- c. tratarea opțională a compusului de la etapa b, unde R^e este H cu un agent de alchilare având formula R^d -halogen, în care R^d este așa cum s-a definit anterior, pentru a da un compus cu formula arătată în etapa b, în care R^e este $W-R^d$, W este absent și R^d este așa cum s-a definit anterior; 3
- d. tratarea opțională a compusului de la etapa b, în care R^e este $W-R^d$ și W este -NH- și R^d este H, cu un agent de alchilare selectat din grupul care constă din R^d -halogen, în care R^d este cum s-a definit anterior, pentru a da un derivat cu formula redată în etapa b, în care R^e este $W-R^d$, W este -NH- și R^d este așa cum s-a definit mai sus; 5
- e. tratarea opțională a compusului din etapa b, în care R^e este $W-R^d$ și W este -NH- și R^d este H, cu un agent de acilare selectat din grupul care constă din R^d -C(CO)-halogen sau $(R^d$ -C(CO)-O)₂, pentru a da un derivat în care R^e este $W-R^d$, W este -NH-CO- și R^d este așa cum s-a definit mai sus; 7
- f. tratarea opțională a derivatului din etapa b, în care R^e este $W-R^d$ și W este -NH- și R^d este H, cu o aldehydă având formula R^d -CHO, unde R^d așa cum s-a definit mai sus, pentru a da un compus în care R^e este $W-R^d$, W este -N=CH- și R^d este așa cum s-a definit mai sus; 9
- g. îndepărtarea radicalului de cladinoză prin hidroliza cu acid, pentru a da un compus având formula: 11
- 
- h. oxidarea grupării 3-hidroxi; și 15
- i. deprotejarea opțională și izolarea compusului dorit. 17
- Într-o realizare preferată a procedurii imediat de mai sus, R este o grupare alil sau propargil substituită cu un rest selectat din grupul care constă din 1-feniletienil, 2-clorofenil, 2-fluorenil, 2-metil-6-chinolil, 2-naftil, 2-feniletienil, 2-chinolil, 3-(2-furanil)-6-chinolil, 3-(2-piridil)-6-chinolil, 3-chinolil, 3-(2-tiofenil)-6-chinolil, 3-bifenil, 3-bromo-6-chinolil, 3-carbazolil, 3-cloro-6-chinolil, 3-ciano-6-chinolil, 3-fluoro-6-chinolil, 3-hidroxi-2-(N-(2-metoxifenil)amino)-7-naftil, 3-iodofenil, 3-metoxi-6-chinolil, 3-nitrofenil, 3-fenil-6-chinolil, 3 chinolil, 4-benzoxazolil, 4-carboxil-3-chinolil, 4-cloro-2-trifluorometil-6-chinolil, 4-clorofenil, 4-fluoronaftil, 4-fluorofenil, 4-izochinolil, 4-metoxifenil, 4-metilnaftil, 4-piridil, 4-pirolilfenil, 4-chinolil, 5-(2-piridil)aminocarbonil-2-furanil, 5-(3-izoxazolil)-2-tiofenil, 5-benzimidazolil, 5-indolil, 5-izochinolil, 5-nitro-3-chinolil, 5-nitronaftil, 5-chinolil, 6-(acetilamino)-3-chinolil, 6-(2-tetrazolil)etoxi-2-naftil, 6-(2-bromoetoxi)-2-naftil, 6-amino-3-chinolil, 6-aminocarbonil-3-chinolil, 6-β-D-galactopiranozil-2-naftil, 6-benzoil-2-naftil; 6-ciano-3-chinolil, 6-fluoro-3-chinolil, 6-hidroxi-2-naftil, 6-hidroxi-3-chinolil, 6-metoxi-2-naftil, 6-metoxi-3-chinolil, 6-metoxycarbonil-3-chinolil, 6-nitrochinolil, 6-chinolil, 6-chinoxalinil, 7-metoxi-2-naftil, 7-nitro-6-chinoxalinil, 7-chinolil, 8-cloro-3-chinolil, 8-nitro-3-chinolil, 8-chinolil, 9-oxofluoren-2-il, 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-pirimidinil, 1,8-

RO 123529 B1

1 naftiridin-3-il, 3,4-metilendioxfenil, 3,5-diclorofenil, naftil și fenil, și în etapa b, reactivul este
selectat din grupul care constă din amoniac și R^e-NH_2 ; etapele opționale c, d și e sunt omise;
3 și în etapa g, reactivul de oxidare s-a selectat de la sulfura de N-clorosuccinimid-dimetil și
carbodiimid-dimetilsulfoxid; și în etapa h, deprotejarea opțională s-a realizat prin amestecarea
5 în metanol.

Într-o realizare mai preferată a procedurii de mai sus, R este o grupare alil sau
7 propargil substituită cu un radical selectat din grupul care constă din 2-metil-6-chinolil, 2-
chinolil, 3-(2-furanil)-6-chinolil, 3-(2-piridil)-6-chinolil, 3-chinolil, 3-(2-tiofenil)-6-chinolil, 3-
9 bromo-6-chinolil, 3-cloro-6-chinolil, 3-ciano-6-chinolil, 3-fluoro-6-chinolil, 3-metoxi-6-chinolil,
3-fenil-6-chinolil, 3-chinolil, 4-carboxil-3-chinolil, 4-cloro-2-trifluorometil-6-chinolil, 4-
11 izochinolil, 4-chinolil, 5-izochinolil, 5-nitro-3-chinolil, 5-chinolil, 6-(acetilamino)-3-chinolil, 6-
amino-3-chinolil, 6-aminocarbonil-3-chinolil, 6-ciano-3-chinolil, 6-fluoro-3-chinolil, 6-hidroxi-3-
13 chinolil, 6-metoxi-3-chinolil, 6-metoxicarbonil-3-chinolil, 6-nitrochinolil, metoxi-3-chinolil, 6-
metoxicarbonil-3-chinolil, 6-nitrochinolil, 6-chinolil, 7-chinolil, 8-cloro-3-chinolil, 8-nitro-3-
15 chinolil și 8-chinolil.

În altă realizare a invenției, este redat un procedeu pentru prepararea unui derivat de
17 macrolidă 6-O substituită, cu formula:

19

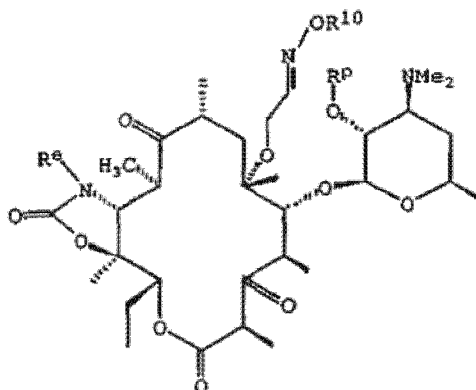
21

23

25

27

29



31 în care R^e este H sau $W-R^d$, în care W este absent sau este selectat din grupul care constă
din -O-, -NH-CO-, -N=CH- și -NH- și R^d este cum s-a definit anterior și R^{10} este H sau alchil
33 C_1-C_3 , alchil C_1-C_3 substituit cu aril, sau alchil C_1-C_3 substituit heteroaril, metoda cuprinzând:

a. tratarea unui compus având formula:

35

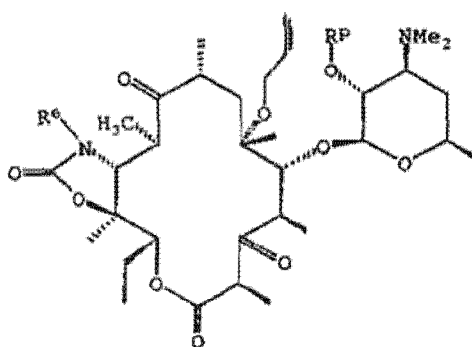
37

39

41

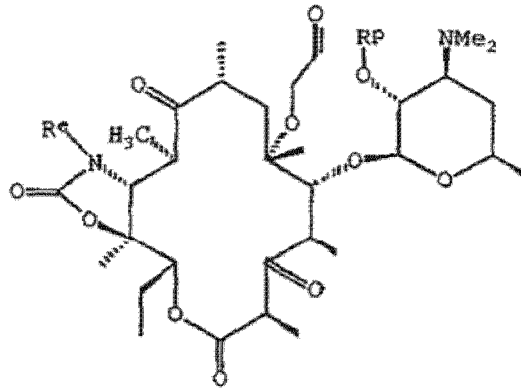
43

45



RO 123529 B1

cu ozon, pentru a da un compus având formula:

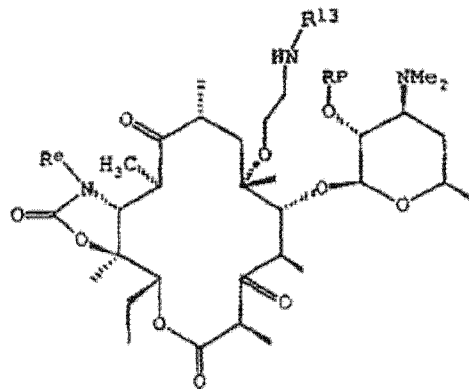


b. tratarea derivatului din etapa a, cu un derivat de hidroxilamină având formula NH₂-O-R¹⁰, în care R¹⁰ este cum a fost definit anterior; și

c. deprotejarea opțională și izolarea compusului dorit.

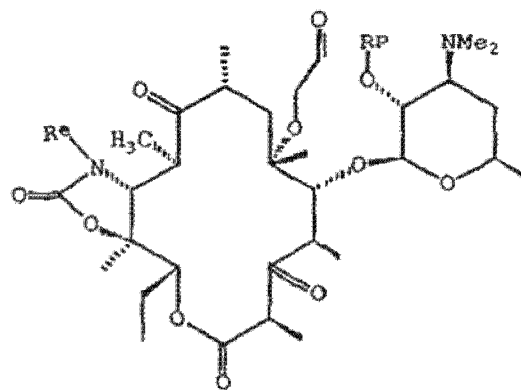
Într-o realizare preferată a procedurii de mai sus, R^e este H.

În altă realizare a invenției, este redat un procedeu pentru prepararea unui derivat de macrolidă 6-O substituită, având formula:



în care R^e este H sau W-R^d, unde W este absent sau este selectat din grupul care constă din -O-, -NH-CO-, -N=CH și -NH- și R^d este așa cum s-a definit mai sus, este metoda cuprinzând:

a. aminarea reductivă a unui compus având formula:

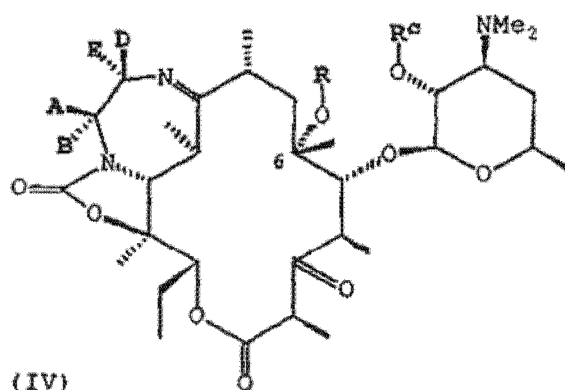


RO 123529 B1

1 cu un compus aminic având formula $\text{NH}_2\text{-R}^{13}$, în care R^{13} este așa cum s-a definit anterior;
și

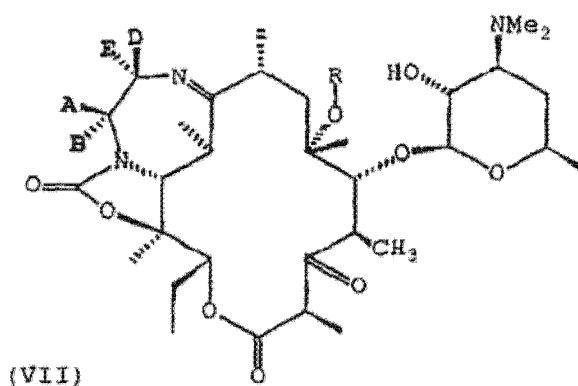
3 b. deprotejarea opțională și izolarea derivatului de macrolidă 6-O substituită dorit.

5 În altă realizare a prezentei invenții, sunt redatți derivați de macrolidă 6-O substituită,
având formula IV:



17 în care R, R^c , A, B, D și E sunt așa cum s-au definit anterior.

19 Într-o realizare mai preferată a derivaților de macrolidă 6-O substituită cu formula IV
a invenției, sunt redați derivații cu formula VII:



31 în care A, B, D, E și R sunt definiți anterior.

33 Derivații de macrolidă 6-O substituită, cu formula VII, reprezentativi, includ, dar nu se
limitează la:

- 35 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este alil;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
37 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$;
39 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
41 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{F}$;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CN}$;
43 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$;
45 derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2$ -fenil;
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2$ -(4-piridil);
47 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2$ -(4-chinolil);

RO 123529 B1

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (4-piridil); 1
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (4-clorofenil); 3
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (4-fluorofenil); 5
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (4-metoxifenil); 7
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH₂CH₂-fenil; 9
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (4-piridil); 11
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH₂CH₂- (4-piridil); 13
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (4-chinolil); 15
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH₂CH₂- (4-chinolil); 17
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii.: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (5-chinolil); 19
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH₂CH₂- (5-chinolil); 21
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (4-benzoxazolil); 23
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (4-benzimidazolil); 25
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH- (8-chinolil); 27
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH₂NHCH₂-fenil; 29
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH₂NHCH₂-(4-piridil); 31
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH₂NHCH₂-(4-chinolil); 33
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH₂NHCH(CH₂-fenil)C(O) OCH₃; 35
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-(2-clorofenil); 37
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B și E sunt H, D este benzil, R este alil; 39
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A este benzil, B, D și E sunt H, R este alil; 39
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A este benzil, B, D și E sunt H, R este alil; 41
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A și E sunt fenil, B și D sunt H, R este alil; 41
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A este metil, B, D și E sunt H, R este alil; 43
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A și D sunt metil, B și E sunt H, R este alil; 45
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A și E luate împreună sunt CH₂CH₂CH₂-, B și D sunt H, R este alil; 47

RO 123529 B1

1 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$
(3-chinolil); și

3 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este 3-(3-
chinoli)propil.

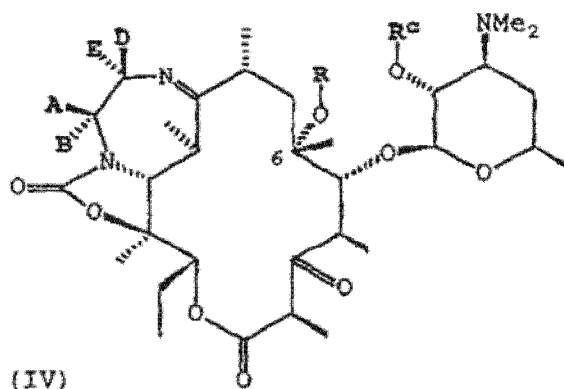
5 Derivații de macrolidă 6-O substituită, cu formula VII, preferați, sunt cei din grupul care
constă din:

7 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este alil;

9 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$
(3-chinolil); și

11 - derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
(3-chinolil).

13 În altă realizare a invenției, este procedeul pentru prepararea unui derivat de
macrolidă 6-O substituită, având formula IV:



25 în care R° , R, A, B, D și E sunt așa cum s-a definit anterior, metoda cuprinzând:

27 a. tratarea unui compus având formula:

29

31

33

35

(II)

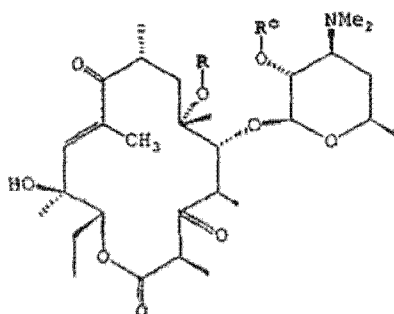
37 în care R este așa cum s-a definit anterior și R° este o grupare hidroxi protectoare, prin tratare
cu anhidrida metansulfonică în piridină, apoi tratarea derivatului metansulfonil cu o bază
39 aminică, pentru a da un compus având formula:

41

43

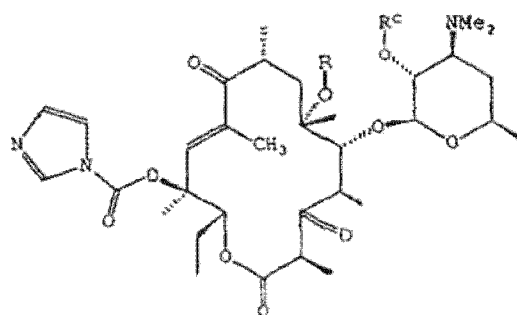
45

47

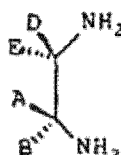


RO 123529 B1

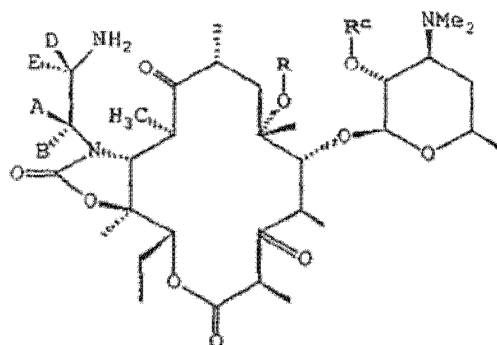
b. tratarea compusului de la etapa a, cu o bază hidrură de metal alcalin și carbonildiimidazol, pentru a da un compus având formula:



c. tratarea compusului de la etapa b, cu o diamină având formula:



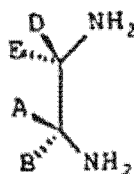
în care A, B, D și E sunt așa cum s-au definit anterior, pentru a da un compus având formula:



d. ciclizarea compusului etapei c, cu acid mineral sau organic diluat, deprotejarea opțională și izolarea compusului dorit.

O alternativă la procedeul descris imediat mai sus este procedeul în care etapele c și d sunt înlocuite prin etapele c-f, constând din:

c. tratarea compusului etapei b, cu o amină având formula:



RO 123529 B1

1 unde A, B, D și E sunt așa cum s-au definit aici și Y este hidroxi, pentru a da un compus
având formula:

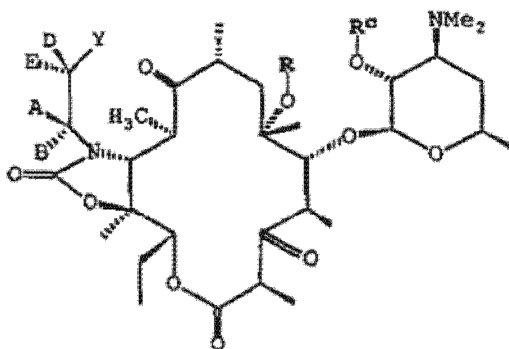
3

5

7

9

11



13 d. tratarea compusului etapei c, cu trifenilfosfină și difenilfosforil azidă și
15 dietilazodicarboxilat în tetrahidrofuran, pentru a da compusul analog, în care Y este N₃, și
îndepărtarea grupării de deprotecție, pentru a da compusul analog, în care Y este N₃ și R^c
este H;

17 e. tratarea compusului etapei d, cu un agent reducător, selectat din grupul care constă
19 din trifenilfosfină-apă, hidrogen cu un catalizator, borhidrură de sodiu și hidrură de
dialchilaluminiu, pentru a da compusul având formula:

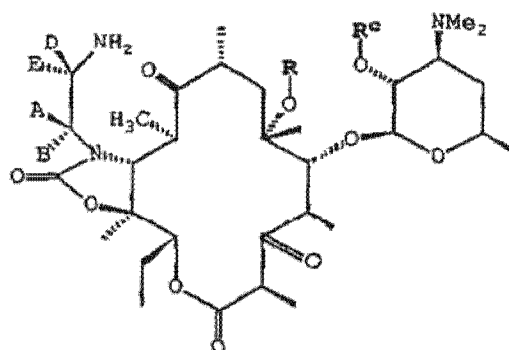
21

23

25

27

29



31 și

f. ciclizarea compusului etapei e, cu un acid mineral sau organic diluat și izolarea
33 compusului dorit.

În altă realizare a prezentei invenții, sunt redați derivați de macrolidă 6-O substituită,
35 având formula IV-A:

37

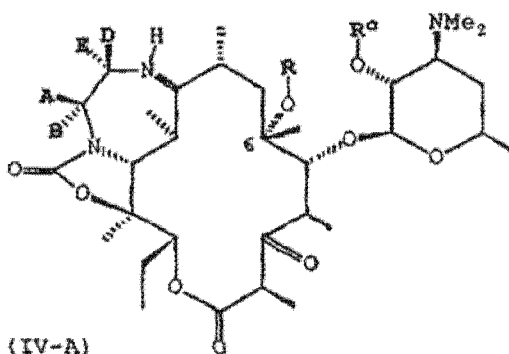
39

41

43

45

47

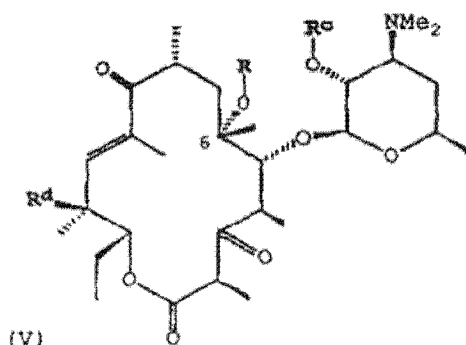


RO 123529 B1

în care R, R^c, A, B, D și E sunt așa cum s-au definit anterior.

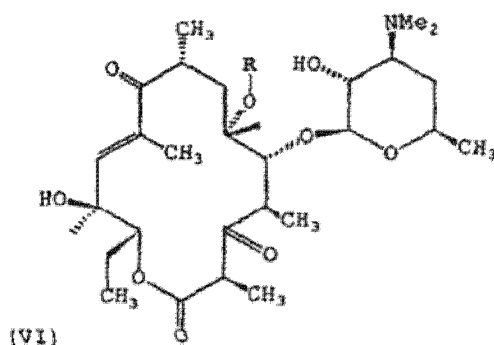
Într-o realizare preferată, sunt redați derivați de macrolidă 6-O substituită, având formula IV-A, în care R^c este H și R, A, B, D și E sunt așa cum s-au definit anterior.

În altă realizare a prezentei invenții, sunt redați derivați de macrolidă 6-O substituită, având formula V:



unde R, R^c și R^d sunt așa cum s-au definit anterior.

Într-o realizare preferată a derivaților de macrolidă 6-O substituită, cu formula V, ai invenției, sunt redați derivați, având formula VI:



în care R este așa cum s-a definit anterior.

Derivații reprezentativi ai derivaților de macrolidă 6-O substituită cu formula VI includ, dar nu se limitează la:

- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH₂CH₃,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH=CH,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH=CH-fenil,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH₂CH₂-fenil,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH=NOH,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH₂NH₂,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH₂NHCH₂-fenil,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH₂NHCH₂-(4-piridil),
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH₂NHCH₂-(4-chinolil),
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH(OH)CN,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-fenil,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CN,
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH=CH-(4-metoxifenil),
- derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vi: R este -CH₂CH=CH-(4-clorofenil),

de carbon, respectiv, prin îndepărtarea unui singur atom de hidrogen. Exemplele de radicali alchil C_1-C_3 includ metil, etil, propil și izopropil, exemplele de radicali alchil C_1-C_6 includ, dar nu se limitează la metil, etil, propil, izopropil, *n*-butil, *terț*-butil, neopentil și *n*-hexil. Exemplele de radicali alchil C_6-C_{12} includ, dar nu se limitează la toate exemplele anterioare, precum și *n*-heptil, *n*-octil, *n*-nonil, *n*-decil, *n*-undecil și *n*-docecil.

Termenul "alcoxi C_1-C_6 ", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare alchil C_1-C_6 , așa cum s-a definit anterior, atașat la radicalul moleculei mamă printr-un atom de oxigen. Exemplele de alcoxi C_1-C_6 nu se limitează la metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *terț*-butoxi, neopentoxi și *n*-hexoxi.

Termenul "alchenil C_1-C_{12} " indică o grupare monovalentă, derivată de la un radical de hidrocarbură care conține de la 2 până la 12 atomi de carbon și având cel puțin o dublă legătură carbon-carbon, prin îndepărtarea unui singur atom de hidrogen. Grupările alchenil includ, de exemplu, etenil, propenil, butenil, 1-metil-2-buten-1-il și altele asemenea.

Termenul "alchinil C_1-C_{12} ", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare monovalentă, derivată de la o hidrocarbură conținând de la 2 până la 12 atomi de carbon și având cel puțin o legătură triplă carbon-carbon, prin îndepărtarea unui singur atom de hidrogen. Grupări alchinil reprezentative includ etinil, 2-propinil (propargil), 1-propinil și altele asemenea.

Termenul "alchilenă" indică o grupare divalentă derivată de la o hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată, prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen, de exemplu, metilen, 1,2-etilen, 1,1-etilen, 1,3-propilen, 2,2-dimetilpropilen și altele asemenea.

Termenul "alchilamino C_1-C_3 ", așa cum s-a folosit aici, se referă la una sau două grupări alchil C_1-C_3 , așa cum s-a definit anterior, atașat la radicalul moleculei mamă printr-un atom de azot. Exemplele de alchilamino C_1-C_3 includ, dar nu se limitează la metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino și propilamino.

Termenul "oxo" indică o grupare în care doi atomi de hidrogen de la un singur atom de carbon într-o grupare alchil, așa cum s-a definit mai sus, s-au înlocuit cu un singur atom de oxigen (adică, o grupare carbonil).

Termenul "solvent aprotic", așa cum s-a folosit aici, se referă la un solvent care este relativ inert ca activitate protonică, adică, nu acționează ca un donor de proton. Exemplele includ, dar nu se limitează la hidrocarburi, cum ar fi hexan și toluen, de exemplu, hidrocarburi halogenate, așa cum ar fi, de exemplu, clorură de metilen, clorură de etilen, cloroform, și altele asemenea, compuși heteroaril, așa cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran și *N*-metilpirolidinonă, și esteri așa cum ar fi dietil eter, bis-metoximetil eter. Astfel de compuși sunt binecunoscuți specialiștilor din domeniu și va fi evident acelor specialiști în domeniu că solvenți individuali sau amestecuri ale lor pot fi preferate pentru compuși și condiții de reacție specifice, depinzând de astfel de factori ca, de exemplu, solubilitatea reactivilor, reactivitatea reactivilor și domenii preferate de temperatură. Discuții suplimentare asupra solvenților aprotici se pot găsi în manualele de chimie organică sau în monografiile specializate, de exemplu: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, ed. 4, editat de către John A. Riddick *et al.*, Vol. II, în *Techniques of Chemistry Serie*, John Willey & Sons, NY, 1986.

Termenul "aril", așa cum s-a folosit aici, se referă la un sistem inelar carbociclic mono- sau biciclic, având unul sau două inele aromatice, care includ, dar nu se limitează la fenil, naftil, tetrahidronaftil, indanil, indenil și altele asemenea. Grupările aril (incluzând grupări aril ciclice) pot fi substituite sau nesubstituite cu unul, doi sau trei substituenți selectați independent de la alchil inferior, alchil inferior substituit, haloalchil, alcoxi, tioalcoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, dialchilamino, acilamino, ciano, hidroxi halo, mercapto, nitro, carboxaldehydă, carboxi, alcoxycarbonil și carboxamidă. În plus, grupările aril substituite includ tetrafluorofenil și pentafluorofenil.

RO 123529 B1

1 Termenul "cicloalchil C₃-C₁₂" indică o grupare monovalentă derivată de la un compus
saturat cu inel carbociclic monociclic sau biciclic, prin îndepărtarea unui singur atom de
3 hidrogen. Exemplele includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, biciclo[2,2,1]heptil și
biciclo[2,2,2]octil.

5 Termenii "halo" și "halogen", așa cum s-au folosit aici, se referă la un atom selectat
de la fluor, clor, brom și iod.

7 Termenul "alchilamino" se referă la un grup având structura -NHR', în care R' este
alchil, așa cum s-a definit mai sus. Exemple de alchilamino includ metilamino, etilamino, izo-
9 propilamino și altele asemenea.

11 Termenul "dialchilamino" se referă la o grupare având structura -NR'R", în care R' și
R" sunt selectați independent de la alchil, așa cum s-a definit anterior. Suplimentar, R' și R",
luați împreună, pot fi opțional -(CH₂)_k-, unde k este un număr întreg de la 2 până la 6.
13 Exemplele de dialchilamino includ dimetilamino, dietilaminocarbonil, metiletilamino, piperidino
și altele asemenea.

15 Termenul "haloalchil" indică o grupare alchil, așa cum s-a definit mai sus, având unul,
doi sau trei atomi de halogen atașați la aceasta, și s-a exemplificat prin astfel de grupări ca
17 clorometil, bromoetil, trifluorometil și altele asemenea.

19 Termenul "alcoxicarbonil" reprezintă o grupare ester; adică o grupare alcoxi atașată
la o jumătate moleculară inițială printr-o grupare carbonil, cum ar fi metoxicarbonil,
etoxicarbonil și altele asemenea.

21 Termenul "tioalcoxi" se referă la o grupare alchil, așa cum s-a definit anterior, atașată
la o jumătate moleculară, inițială, printr-un atom de sulf.

23 Termenul "carboxaldehydă", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare cu formula
-CHO.

25 Termenul "carboxi", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare cu formula -CO₂H.

27 Termenul "carboxamidă", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare cu formula
-CONHR'R", în care R' și R" sunt selectați independent de la hidrogen sau alchil, sau R' și R",
luați împreună, pot fi opțional -(CH₂)_k-, unde k este un număr întreg de la 2 până la 6.

29 Termenul "heteroaril", așa cum s-a folosit aici, se referă la un radical aromatic ciclic,
având de la 5 până la 10 atomi în inel, dintre care un atom de inel s-a selectat de la S, O și
31 N; zero, unul sau doi atomi de inel sunt independent heteroatomi selectați independent de la
S, O și N; și atomii de inele rămași sunt carbon, radicalul fiind legat la restul moleculei prin
33 oricare dintre atomi de inel, cum ar fi, de exemplu, piridil, pirazinil, pirimidinil, pirolil, pirazolil,
imidazolil, tiazolil, oxazolil, izooxazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, tiofenil, furanil, chinolinil,
35 izochinolinil și altele asemenea.

37 Termenul "heterocicloalchil", așa cum s-a folosit aici, se referă la un sistem inelar cu
3 până la 10 membri parțial nearomatic, nesaturat sau total saturat, care poate include inele
aril sau heteroaril aromatice cu șase membri, condensate la un inel nearomatic. Aceste inele
39 heterocicloalchil includ pe cele care au de la unul la trei heteroatomi selectați independent de
la oxigen, sulf sau azot, în care heteroatomii de azot și sulf pot fi opțional oxidați și hetero-
41 atomul de azot poate fi cuaternizat.

43 Heterociclii reprezentativi includ, dar nu se limitează la pirolidinil, pirazolinil,
pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, piperidinil, piperazinil, oxazolidinil, izoxazolidinil,
morfolinil, tiazolidinil, izotiazolidinil și tetrahidrofuranil.

45 Inele heterocicloalchil specifice, considerate utile în prepararea compușilor invenției,
includ: 3-metil-4-(3-metilfenil)piperazin, 3-metilpiperidină, 4-(bis-(4-fluorofenil)
47 metil)piperazină, 4-(difenilmetil)piperazină, 4-(etoxicarbonil)piperazină, 4-
(etoxicarbonilmetil)piperazină, 4-(fenilmetil)piperazină, 4-(1-feniletil)piperazină, 4-(1,1-dimetil

RO 123529 B1

etoxicarbonil)piperazină, 4-(2-(bis-(2-propenil)amino)etil)piperazină, 4-(2-	1
(dietilamino)etil)piperazină, 4-(2-(bis-(2-propenil)amino)etil)piperazină, 4-(2-	
(dietilamino)etil)piperazină, 4-(2-clorofenil)piperazină, 4-(2-cianofenil)piperazină, 4-(2-	3
etoxifenil)piperazină, 4-(2-etilfenil)piperazină, 4-(2-fluorofenil)piperazină, 4-(2-	
hidroxietil)piperazină, 4-(2-metoxietil)piperazină, 4-(2-metoxifenil)piperazină, 4-(2-	5
metilfenil)piperazină, 4-(2-metiltiofenil)piperazină, 4-(2-nitrofenil)piperazină, 4-(2-	
nitrofenil)piperazină, 4-(2-feniletil)piperazină, 4-(2-piridil)piperazină, 4-(2-pirimidinil)	7
piperazină, 4-(2,3-dimetilfenil)piperazină, 4-(2,4-difluorofenil)piperazină, 4-(2,4-	
dimetoxifenil)piperazină, 4-(2,4-dimetilfenil)piperazină, 4-(2,5-dimetilfenil)piperazină, 4-(2,6-	9
dimetilfenil)piperazină, 4-(3-clorofenil)piperazină, 4-(3-metilfenil)piperazină, 4-(3-	
trifluorometilfenil)piperazină, 4-(3,4-diclorofenil)piperazină, 4-(3,4-dimetoxifenil) piperazină,	11
4-(3,4-dimetilfenil)piperazină, 4-(3,4-metilendioxifenil)piperazină, 4-(3,4,5-	
trimetoxifenil)piperazină, 4-(3,5-diclorofenil)piperazină,4-(3,5-dimetoxifenil)piperazină, 4-(4-	13
(fenilmetoxi)fenil)piperazină,4-(4-(1,1-dimetiletil)fenilmetil) piperazină, 4-(4-cloro-3-	
trifluorometilfenil)piperazină, 4-(4-clorofenil)-3-metilpiperazină, 4-(4-clorofenil) piperazină, 4-	15
(4-clorofenil)piperazină, 4-(4-clorofenilmetil)piperazină, 4-(4-fluorofenil) piperazină, 4-(4-	
metoxifenil)piperazină, 4-(4-metilfenil)piperazină, 4-(4-metoxifenil) piperazină, 4-(4-	17
metilfenil)piperazină, 4-(4-nitrofenil)piperazină, 4-(4-trifluorofenii) piperazină, 4-	
ciclohexilpiperazină, 4-etilpiperazină, 4-hidroxi-4-(4-clorofenil) metilpiperidină, 4-hidroxi-4-	19
fenilpiperidină, 4-hidroxi-pirolidină, 4-metilpiperazină, 4-fenilpiperazină, 4-piperidinilpiperazină,	
4-((2-furanil)carbonil)piperazină, 4-((1,2-dioxolan-5-il)metil)piperazină, 6-fluoro-1,2,3,4-	21
tetrahidro-2-metilchinolină, 1,4-diazacicloheptan, 2,3-dihidroindolil, 3,3-dimetilpiperidină, 4,4-	
etilendioxipiperidină, 1,2,3,4-tetrahidroiochinolină, 1,2,3,4-tetrahidrochinolină, azaciclooctan,	23
decahidrochinolină, piperazină, piperidină, pirolidină, tiomorfolină și triazol.	
Termenul "heteroarilalchil", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare heteroaril,	25
așa cum s-a definit mai sus, atașată la radicalul molecular mamă, printr-o grupare alchilen,	
în care gruparea alchilen are de unul până la patru atomi de carbon.	27
"Grupare de protecție pentru hidroxi", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare	
ușor de îndepărtat, care este cunoscută în domeniu că protejează o grupare hidroxi împotriva	29
reacției nedorite în timpul procedurilor de sinteză și că se poate îndepărta selectiv. Utilizarea	
grupărilor de protecție hidroxi este binecunoscută în domeniu, pentru grupările de protecție	31
împotriva reacțiilor nedorite în timpul unei proceduri sintetice și mai multe astfel de grupări de	
protecție sunt cunoscute, conform, de exemplu, T. H. Green și P. G. M. Wuts, <i>Protective</i>	33
<i>Groups în Organic Synthesis</i> , ediția a 2-a, John Wiley & Sons, New York, 1991. Exemple de	
grupări de protecție hidroxi includ, dar nu se limitează la metiltiometil, <i>terț</i> -dimetilsilil, <i>terț</i> -	35
butilfenilsilil, esterii precum metoximetil și esterii care includ acetyl benzoil, și altele asemenea.	
Termenul "grupare de protecție pentru cetona", așa cum s-a folosit aici, se referă la	37
o grupare ușor de îndepărtat, care este cunoscută în domeniu a proteja o grupare cetonă	
împotriva reacțiilor nedorite în timpul procedurilor sintetice și a fi îndepărtată selectiv.	39
Utilizarea grupărilor de protecție cetonă este binecunoscută în domeniu, pentru protejarea	
grupărilor împotriva reacțiilor nedorite în timpul unei proceduri sintetice, și mai multe astfel de	41
grupări sunt cunoscute, conform, de exemplu, T. H. Green și P. G. M. Wuts, <i>Protective</i>	
<i>Groups în Organic Synthesis</i> , ediția a 2-a, John Wiley & Sons, New York, 1991. Exemple de	43
grupări de protecție cetonă includ, dar nu se limitează la cetali, oxime, oxime O-substituite,	
de exemplu, oximă O-benzil, oximă O-feniltiometil, oximă 1-izopropoxi-ciclohexil și altele	45
asemenea.	
Termenul "hidroxi protejat" se referă la o grupare hidroxi protejată cu o grupare de	47
protecție hidroxi, așa cum s-a definit mai sus, care include, de exemplu, grupări benzoil,	
acetyl, trimetilsilil, trietilsilil, metoximetil.	49

RO 123529 B1

1 Termenul "solvent organic protogenic", așa cum s-a folosit aici, se referă la un solvent
care tinde să asigure protoni, cum ar fi un alcool, de exemplu, metanol, etanol propanol,
3 izopropanol, butanol, *t*-butanol și alții asemenea. Astfel de solvenți sunt binecunoscuți celor
de specialitate în domeniu și va fi evident specialiștilor din domeniu că solvenții individuali sau
5 amestecuri ale lor pot fi preferate pentru compuși și condiții de reacție specifice, care depind
de astfel de factori, cum ar fi, de exemplu, solubilitatea reactivilor, reactivitatea reactivilor și
7 domeniul de temperatură preferate. Discuții suplimentare ale solvenților protogenici se pot găsi
în manualele de chimie organică sau în monografiile specializate, de exemplu: *Organic*
9 *Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, ed. 4, editat de John A. Riddick et
al., Vol. II, în *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

11 Termenul "aryl substituit", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare aril, așa cum
s-a definit aici, substituită prin înlocuirea independentă a unuia, doi sau trei atomi de hidrogen
13 cu Cl, Br, F, I, OH, CN, alchil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ substituit cu aril, haloalchil,
tioalcoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, mercapto, nitro, carboxaldehydă, carboxi,
15 alcoxycarbonil și carboxamidă. În plus, orice substituent poate fi o grupare aril, heteroaril sau
heterocicloalchil. De asemenea, grupări aril substituite includ tetrafluorofenil și
17 pentafluorofenil.

19 Termenul "heteroaril substituit", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare
heteroaril, așa cum s-a definit aici, substituită prin înlocuirea independentă a unuia, doi sau
trei atomi de hidrogen cu Cl, Br, F, I, OH, CN, alchil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ substituit
21 cu aril, haloalchil, tioalcoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, mercapto, nitro, carboxaldehydă,
carboxi, alcoxycarbonil și carboxamidă. În plus, orice substituent poate fi o grupare aril,
23 heteroaril sau heterocicloalchil.

25 Termenul "heterocicloalchil substituit", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare
heterocicloalchil, așa cum s-a definit aici, substituită prin înlocuirea independentă a unuia, doi
sau trei atomi de hidrogen cu Cl, Br, F, I, OH, CN, alchil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃
27 substituit cu aril, haloalchil, tioalcoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, mercapto, nitro,
carboxaldehydă, carboxi, alcoxycarbonil și carboxamidă. În plus, orice substituent poate fi o
29 grupare aril, heteroaril sau heterocicloalchil.

31 În compușii prezentei invenții, pot exista numeroși centri de asimetrie. Cu excepția
locurilor unde s-a notat altfel, prezenta invenție are în vedere stereozomerii diferiți și
amestecurile lor. Ca atare, atunci când o legătură este reprezentată printr-o azuree, linie
33 trasată în jurul unui desen, pentru a crea efectul de umbră, aceasta denotă prezența unui
amestec de stereo-orientări sau a unui izomer individual, cu orientare atribuită sau neatribuită.

35 Așa cum s-a folosit aici, termenul "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la acele
săruri care sunt, în cadrul unei aprecieri medicale de bună calitate, potrivit pentru utilizare în
37 contact cu țesuturi umane sau de animale inferioare, fără toxicitate necorespunzătoare, iritare,
răspuns alergic și altele asemenea, și sunt măsurabile cu un raport beneficiu/risc moderat.
39 Sărurile acceptabile farmaceutic sunt binecunoscute în domeniu. De exemplu, S. M. Berge,
et al. descrie săruri acceptabile farmaceutic, în detaliu, în *J. Pharmaceutical Sciences*, 66:1-
41 19, 1977, încorporată aici prin referință. Sărurile pot fi preparate *in situ*, timpul izolării și
purificării finale a compușilor invenției, sau separat, prin reacționarea funcției de bază liberă
43 cu un acid organic corespunzător. Exemple de săruri de adiție acidă netoxice, acceptabile
farmaceutic, sunt săruri ale unei grupări amino, formate cu acizi anorganici precum acid
45 clorhidric, acid bromhidric, acid fosforic, acid sulfuric și acid percloric sau cu azici organici
cum ar fi acid acetic, acid oxalic, acid maleic, acid tartric, acid citric, acid succinic sau acid
47 malonic sau prin utilizarea altor metode folosite în domeniu, cum ar fi schimbare de ioni. Alte
săruri acceptabile farmaceutic includ săruri de adipat, alginat, ascobat, aspartat, benzen-

sulfanat, benzoat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforsulfonat, formiat, fumarat, glucoheptonat, glicerofosfat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hidriodură, 2-hidroxi-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauril sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nicotinat, azotat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, p-toluensulfonat, undecanoat, valerat și altele asemenea. Săruri de metale alcaline sau alcalino-pământoase includ sodiu, litiu, potasiu, calciu, magneziu și altele asemenea. Săruri suplimentare, acceptabile farmaceutic, includ, unde este corespunzător, amoniu netoxic, amoniu cuaternar și cationi amină formați folosind contraioni cum ar fi halogen, hidroxid, carboxilat, sulfat, fosfat, nitrat, sulfonat alchil inferior și sulfonat aril.

Așa cum s-a folosit aici, termenul "ester acceptabil farmaceutic" se referă la esteri care hidrolizează *in vivo* și includ pe cei care se descompun rapid în corpul uman, pentru a elibera compusul inițial sau o sare a acestuia. Grupurile de esteri corespunzători includ, de exemplu, pe cei derivați de la acizi carboxilici alifatici, acceptabili farmaceutic, în special, acizi alcanoici, alchenoici, cicloalcanoici și alcandioici, în care fiecare jumătate alchil sau alchenil avantajos nu are mai mult decât 6 atomi de carbon. Exemple de esteri particulari includ formiați, acetiați, propionați, butirați, acilați și etilsuccinați.

Termenul "precursori medicamentoși acceptabili farmaceutic", așa cum s-a folosit aici, se referă la acei precursori medicamentoși ai compușilor prezentei invenții, care sunt, în limitele aprecierii medicale corecte, corespunzători pentru utilizarea în contact cu țesuturile umane și a animalelor inferioare, cu toxicitate, iritare, răspuns alergic și altele asemenea, care nu sunt excesive și având un raport beneficiu/risc moderat și eficace pentru utilizarea intenționată, cât și formele de zwitterioni, când există, ale compușilor invențiilor. Termenul "precursor medicamentos" se referă la compuși care sunt transformați rapid *in vivo*, pentru a rezulta compusul inițial cu formula de mai sus, de exemplu, prin hidroliza în sânge. O discuție amănunțită este asigurată de T. Higuchi și V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series și în Edward B. Roche, Ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press*, 1987, ambele fiind încorporate aici prin referință.

Activitate antibacteriană

Compușii reprezentativi ai prezentei invenții s-au evaluat *in vitro*, în ceea ce privește activitatea anticabteriană, după cum urmează: s-au preparat douăsprezece vase Petri, care conțin diluții apoase, succesive, ale compusului test, amestecat cu 10 ml Brain Heart Infusion (BHI) agar (Difco 0418-01-5). Fiecare placă s-a inoculat cu diluții 1:100 (sau 1:10 pentru tulpini care cresc încet, cum ar fi *Micrococcus* și *Streptococcus*) ale până la 32 microorganisme diferite, folosind un bloc replicator Steers. Plăcile inoculate s-au incubat la 35...37°C, timp de 20 până la 24 h. Suplimentar, o placă de control, folosind agar BHI care nu conține compusul test, s-a preparat și incubat, la începutul și sfârșitul fiecărui test.

O placă suplimentară, care conține un compus având modele cu susceptibilitate cunoscută pentru organisme, fiind testate și aparținând aceleiași clase de antibiotic precum compusul test, s-a preparat, de asemenea, și s-a incubat ca un control suplimentar, la fel ca și pentru a asigura compatibilitatea test-la-test. Pentru acest scop, s-a utilizat eritromicina A.

După incubare, fiecare placă s-a inspectat vizual. Concentrația de inhibare minimă (MIC) s-a definit ca cea mai mică concentrație a medicamentului care produce lipsă de creștere, ușoară opacitate, sau colonii izolate ici și colo pe spotul de inoculare, așa cum s-a comparat la controlul creșterii. Rezultatele acestui test, arătate mai jos în tabelul 1, demonstrează activitatea antibacteriană a compușilor invenției.

RO 123529 B1

Tabelul 1

Activitatea antibacteriană (MIC-uri) a compușilor selectați

	Microorganism	Cod organism	Eritromicina A standard
3	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	AA	0,2
5	<i>Staphylococcus aureus</i> A5177	BB	3,1
	<i>Staphylococcus aureus</i> A-5278	CC	>100
7	<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 642A	DD	0,39
	<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC10649M	EE	0,39
9	<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 553	FF	0,39
	<i>Staphylococcus aureus</i> 1775	GG	>100
11	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 3519	HH	0,39
	<i>Enterococcus faecium</i> ATCC 8043	II	0,05
13	<i>Streptococcus bovis</i> A-5169	JJ	0,02
	<i>Streptococcus agalactiae</i> CMX 508	KK	0,05
15	<i>Streptococcus pyogenes</i> EES61	LL	0,05
	<i>Streptococcus pyogenes</i> 930	MM	>100
17	<i>Streptococcus pyogenes</i> PIU 2548	NN	6,2
	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	OO	0,05
19	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 4698	PP	0,2
	<i>Escherichia coli</i> JUHL	QQ	>100
21	<i>Escherichia coli</i> SS	RR	0,78
	<i>Escherichia coli</i> DC-2	SS	>100
23	<i>Candida albicans</i> CCH 442	TT	>100
	<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 114	UU	3,1
25	<i>Nocardia Asteroides</i> ATCC 9970	W	0,1
	<i>Haemophilis Influenzae</i> DILL AMP	WW	4
27	<i>Streptococcus Pneumonia</i>	XX	0,06
	<i>Streptococcus Pneumonia</i>	YY	0,06
29	<i>Streptococcus Pneumonia</i>	ZZ	>128
	<i>Streptococcus Pneumonia</i>	ZZA	16

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 1	Exemplul 2	Exemplul 3	Exemplul 5	Exemplul 7	Exemplul 8	Exemplul 9	
AA	12,5	3,1	25	6,2	3,1	25	3,1	1
BB	50	3,1	>100	6,2	3,1	25	1,56	3
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5
DD	50	3,1	100	12,5	3,1	6,2	6,2	7
EE	6,2	1,56	25	12,5	3,1	6,2	0,78	9
FF	25	3,1	25	12,5	3,1	50	3,1	11
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	13
HH	50	6,2	50	6,2	3,1	100	3,1	15
II	12,5	6,2	25	6,2	1,56	6,2	0,78	17
JJ	25	3,1	25	1,56	0,78	3,1	0,05	19
KK	6,2	1,56	25	1,56	0,78	6,2	0,39	21
LL	0	3,1	100	3,1	1,56	6,2	0,39	23
MM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25
NN	12,5	3,1	100	6,2	3,1	12,5	0,78	27
OO	3,1	1,56	12,5	0,78	0,39	6,2	0,2	29
PP	6,2	3,1	100	6,2	1,56	12,5	0,78	31
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25	
RR	12,5	3,1	50	6,2	3,1	6,2	0,39	
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
UU	>100	25	100	>100	100	100	6,2	
VV	6,2	0,2	12,5	6,2	0,78	12,5	0,2	
WW	>128	-	-	>128	-	-	16	
XX	4	-	-	8	-	-	0,25	
YY	4	-	-	4	-	-	0,25	
ZZ	>128	-	-	>125	-	-	>64	
ZZA	8	-	-	16	-	-	4	

datele lipsă sunt indicate prin "-"

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

Cod organism	Exemplul 10	Exemplul 12	Exemplul 14	Exemplul 15	Exemplul 16	Exemplul 17	Exemplul 18
AA	6,2	6,2	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
BB	6,2	3,1	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
DD	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
EE	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
FF	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
HH	6,2	12,5	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
II	6,2	1,56	0,78	1,56	0,78	1,56	0,2
JJ	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,39	-
KK	1,56	0,78	0,2	0,2	0,39	0,78	0,2
LL	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78	0,2
MM	>100	>100	50	100	>100	25	100
NN	1,56	1,56	0,78	3,1	0,78	0,78	0,1
OO	0,2	0,39	0,39	0,78	0,2	0,39	-
PP	1,65	0,78	0,78	3,1	0,78	0,78	0,2
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	1,56	0,39	6,2	6,2	6,2	12,5	0,39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
UU	12,5	-	3,1	6,2	3,2	3,1	-
VV	1,56	0,39	3,1	1,56	1,56	3,1	0,1
VVV	64	32	128	>64	128	64	16
XX	2	0,25	1	1	1	1	0,03
YY	2	-	0,25	1	0,25	0,5	-
ZZ	>128	>128	128	32	128	32	128
ZZA	4	2	2	1	2	2	0,25

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 71	Exemplul 72	Exemplul 73	Exemplul 74	Exemplul 75	Exemplul 102	Exemplul 103	
AA	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1	1
BB	0,39	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1	3
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	5
DD	1,56	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1	7
EE	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1	9
FF	3,1	0,2	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1	11
GG	>100	100	100	>100	>100	>100	>100	13
HH	3,1	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1	15
II	1,56	0,05	0,1	0,1	0,1	0,78	0,05	17
JJ	0,2	0,01	0,05	0,05	<0,005	0,2	0,01	19
KK	0,2	0,01	0,05	0,05	0,01	0,2	0,02	21
LL	0,39	<0,005	0,05	0,05	0,02	0,2	0,02	23
MM	>100	50	12,5	50	3,1	>100	100	25
NN	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1	27
OO	-	0,01	0,1	0,05	0,02	0,2	0,01	29
PP	0,78	0,1	0,2	0,2	0,2	0,78	0,1	
QQ	>100	-	>100	>100	50	>100	100	
RR	3,1	0,78	3,1	3,1	0,39	1,56	0,39	
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	
UU	25	0,8	0,78	0,39	0,39	25	0,2	
VV	0,39	0,1	0,39	0,39	0,05	1,56	0,02	
WW	64	8	16	4	2	64	4	
XX	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,5	0,03	
YY	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,25	0,03	
ZZ	>128	64	64	64	64	>64	128	
ZZA	1	0,5	1	1	0,5	0,25	0,25	

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

Cod organism	Exemplul 104	Exemplul 171	Exemplul 172	Exemplul 173	Exemplul 174	Exemplul 175	Exemplul 176
AA	0,05	0,1	100	12,5	3,1	0,2	1,56
BB	0,05	0,05	100	50	3,1	0,39	0,78
CC	>100	>100	100	100	>100	25	>100
DD	0,05	0,05	100	12,5	3,1	0,78	1,56
EE	0,1	0,02	100	12,5	3,1	0,78	0,78
FF	0,1	0,05	>100	12,5	3,1	0,78	0,78
GG	>100	>100	100	100	>100	12,5	100
HH	0,05	0,02	100	12,5	3,1	0,78	0,78
II	0,05	0,05	100	1,56	3,1	0,02	0,2
JJ	0,01	<100	25	0,78	0,2	0,02	0,05
KK	0,01	0,02	50	0,78	0,39	0,02	0,05
LL	<=0,005	<=0,005	50	0,78	0,39	0,01	0,05
MM	1,56	25	50	50	>100	3,1	50
NN	0,1	0,2	25	3,1	1,56	0,39	0,2
OO	<=0,005	0,01	50	0,78	0,39	0,05	0,05
PP	0,05	0,39	100	3,1	0,78	0,1	0,2
QQ	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0,39	0,39	>100	50	12,5	0,78	3,1
SS	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	50	3,1	3,1	0,78	0,78
VV	0,01	0,05	25	6,2	0,78	0,39	1,56
VVV	2 2	>125	128	128	64	64	
XX	0,03	0,03	16	2	1	0,03	0,25
YY	0,03	0,03	16	2	1	0,03	0,25
ZZ	16	<16	64	32	>128	8	64
ZZA	0,25	1	32	4	2	2	0,25

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 179	Exemplul 180	Exemplul 181	Exemplul 182	Exemplul 183	Exemplul 184	Exemplul 185	
AA	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1	1
BB	6,2	0,1	6,2	0,2	25	1,56	0,1	3
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5
DD	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1	7
EE	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1	
FF	6,2	0,1	6,2	0,39	25	1,56	0,1	9
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
HH	12,5	0,1	12,5	0,78	25	3,1	0,1	11
II	1,56	0,05	0,78	0,1	0,78	0,2	0,05	
JJ	0,39	0,02	0,1	0,01	0,78	0,1	<=0,005	13
KK	0,39	0,05	0,2	0,05	1,56	0,1	0,01	
LL	0,39	0,02	0,1	0,01	1,56	0,1	0,01	15
MM	>100	25	>100	100	>100	25	>100	
NN	0,78	0,2	0,78	0,39	3,1	1,56	0,2	17
OO	1,56	0,02	0,78	0,02	6,2	0,39	0,01	
PP	3,1	0,1	1,56	0,39	25	0,78	0,1	19
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	
RR	6,2	0,2	1,56	0,39	25	12,5	0,39	21
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	23
UU	12,5	0,2	12,5	0,39	0,39	6,2	3,1	
VV	3,1	0,1	0,39	0,2	0,2	3,1	0,1	25
WW	>128	4	64	8	8	>128	8	
XX	0,5	0,03	1	0,125	0,125	1	0,03	27
YY	0,5	0,03	1	0,25	0,25	0,5	0,03	
ZZ	>128	128	>128	>128	>128	>32	>128	29
ZZA	0,5	0,25	2	2	2	2	0,5	

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

Cod organism	Exemplul 186	Exemplul 187	Exemplul 188	Exemplul 189	Exemplul 190	Exemplul 191	Exemplul 192
AA	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
BB	0,01	0,1	0,1	0,1	0,05	0,05	0,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
EE	0,1	0,1	0,2	0,1	0,02	0,1	0,2
FF	0,01	0,1	0,1	0,1	0,02	0,05	0,1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,1	0,1	0,2	0,2	0,05	0,05	0,1
II	0,05	0,02	0,05	0,05	0,02	0,05	0,02
JJ	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	-	0,02
KK	0,01	0,02	<=0,005	<=0,005	<=0,005	0,05	0,01
LL	0,01	0,01	0,01	<=0,005	<=0,005	0,02	0,01
MM	3,1	25	25	50	12,5	3,1	50
NN	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
OO	<=0,005	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01
PP	0,1	0,02	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
QQ	>100	100	>100	100	100	50	>100
RR	0,39	0,39	0,78	0,39	0,2	0,2	0,2
SS	>100	>100	>100	50	100	100	100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,2	0,78	0,78	0,78	0,78	0,39	3,1
VV	0,1	0,1	0,39	0,05	0,1	0,02	0,1
VVV	16	2	8	8	4	2	4
XX	0,03	0,03	0,03	0,125	0,06	0,03	0,03
YY	0,015	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03
ZZ	>128	>16	>64	>32	>128	2	>128
ZZA	1	0,25	1	0,5	0,5	0,25	0,25

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 193	Exemplul 194	Exemplul 195	Exemplul 196	Exemplul 197	Exemplul 198	Exemplul 199	
AA	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1	1
BB	0,1	0,05	-	-	0,1	0,05	0,1	3
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5
DD	0,1	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1	7
EE	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1	9
FF	0,1	0,05	0,05	0,1	0,2	0,02	0,1	11
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	13
HH	0,1	0,05	0,05	0,2	0,1	0,1	0,1	15
II	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05	0,02	<=0,005	17
JJ	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	19
KK	0,01	0,01	0,05	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	21
LL	<=0,005	0,01	0,02	<=0,005	<=0,005	<=0,005		23
MM	25	0,78	1,56	>100	100	0,39	50	25
NN	0,05	0,05	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	27
OO	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	<=0,005	0,05	29
PP	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	
QQ	100	50	50	>100	100	50	100	
RR	0,2	0,39	0,2	0,39	0,2	0,1	0,39	
SS	>100	100	50	>100	100	50	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
UU	0,39	0,78	0,39	0,2	1,56	0,39	0,78	
VV	0,05	<=0,005	0,05	0,1	0,1	0,02	0,1	
WW	4		1	8	2	1	4	
XX	0,03	<=0,004	0,03	0,03	0,03	<=0,004	0,008	
YY	0,015	<=0,004	0,015	0,03	0,03	<=0,004	0,008	
ZZ	>128	64	4	>128	64	4	>128	
ZZA	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,125	0,25	

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

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

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 207	Exemplul 208	Exemplul 209	Exemplul 210	Exemplul 211	Exemplul 212	Exemplul 213	
AA	0,1	0,1	0,05	0,1	0,05	0,39	0,2	1
BB	0,1	0,39	-	-	0,05	0,39	0,2	3
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5
DD	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2	7
EE	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2	9
FF	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2	11
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	13
HH	0,1	0,2	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2	15
II	0,02	0,1	0,02	0,02	0,01	0,1	0,1	17
JJ	<=0,005	0,01	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	0,05	19
KK	<=0,005	0,01	0,01	<=0,005	0,01	0,1	0,05	21
LL	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05	0,02	23
MM	1056	0,78	3,1	0,78	3,1	25	100	25
NN	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1	0,39	0,39	27
OO	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,05	0,05	29
PP	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39	0,2	
QQ	25	25	100	50	25	>100	100	
RR	0,2	0,39	0,2	0,2	0,2	0,39	0,39	
SS	50	50	>100	>100	50	>100	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
UU	0,39	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	0,39	
W	0,02	0,2	0,02	0,02	0,05	0,2	0,39	
VVV	2	2	2	2	2	8	4	
XX	0,015	0,03	0,03	0,015	<=0,004	0,125	0,03	
YY	0,015	0,03	0,03	<=0,004	<=0,004	0,25	0,03	
ZZ	64	4	4	4	16	128	>128	
ZZA	0,5	1	0,5	0,25	0,25	1	1	

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

Cod organism	Exemplul 214	Exemplul 215	Exemplul 216	Exemplul 217	Exemplul 218	Exemplul 219	Exemplul 211
AA	6,2	0,05	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
BB	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
CC	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
DD	12,5	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
EE	12,5	0,1	0,2		0,1	0,2	0,2
FF	12,5	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
HH	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,2
II	25	0,05	0,05	0,2	0,05	0,05	0,05
JJ	6,2	0,01	0,01	0,02	0,01	<=0,005	<=0,005
KK	3,1	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
LL	1,56	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01
MM	12,5	0,78	0,78	0,78	6,2	3,1	>100
NN	25	0,1	0,2	0,78	0,2	0,2	0,39
OO	12,5	0,01	0,05	0,1	0,05	0,05	0,02
PP	12,5	0,2	0,1	0,39	0,05	0,2	0,2
QQ	>100	25	100	50	50	100	12,5
RR	3,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78	0,1
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12,5
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	100	0,78	0,78	12,5	0,78	0,39	3,1
VV	50	0,02	0,1	0,78	0,05	0,05	0,2
VVV	64	2	2	2		2	2
XX	1	0,015	0,015	0,03	0,015	0,03	0,03
YY	1	0,015	0,015	0,03	0,015	0,03	0,06
ZZ	>128	16	0,5	2	4	2	>128
ZZA	32	0,25	0,25	2	0,25	0,25	2

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 222	Exemplul 223	Exemplul 224	Exemplul 225	Exemplul 226	Exemplul 227	Exemplul 228	
AA	0,2	0,2	0,39	0,2	0,1	0,2	0,39	1
BB	0,1	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78	3
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5
DD	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78	7
EE	0,2	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78	9
FF	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78	11
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	13
HH	0,2	0,39	0,39	0,2	0,1	0,2	0,78	15
II	0,02	0,05	0,01	0,05	0,05	0,05	0,1	17
JJ	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	<=0,005	0,02	19
KK	0,02	<=0,005	<=0,005	0,01	0,02	0,05	<=0,005	21
LL	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	23
MM	>100	>100	>100	>100	6,2	50	25	25
NN	0,39	0,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78	27
OO	0,01	0,05	0,02	0,02	0,02	0,05	0,2	29
PP	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,39	0,39	
QQ	25	50	25	12,5	6,2	6,2	>100	
RR	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,78	
SS	25	100	25	12,5	12,5	25	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
UU	0,78	3,1	3,1	3,1	0,78	1,56	3,1	
VV	0,2	0,2	0,1	0,2	0,05	0,05	0,78	
ww	4	4	4	4	2	2	8	
XX	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,125	
YY	0,06	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,125	
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>64	>128	
ZZA	2	0,5	2	2	2	2	1	

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

Cod organism	Exemplul 229	Exemplul 230	Exemplul 231	Exemplul 232	Exemplul 233	Exemplul 234	Exemplul 235
AA	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
BB	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
EE	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
FF	0,2	0,2	0,05	0,1	0,1	0,1	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
II	0,05	0,05	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05
JJ	<=0,005	<=0,005	0,02	0,02	0,02	<=0,005	0,01
KK	0,02	<=0,005	0,02	0,02	0,02	0,05	0,01
LL	0,01	<=0,005	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
MM	50	>100	100	>100	100	100	25
NN	0,2	0,05	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2
OO	0,02	0,05	0,02	0,02	0,02	0,01	0,05
PP	0,05	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39
QQ	>100	100	100	25	50	50	>100
RR	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78
SS	>100	>100	100	>100	50	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	1,56	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78	0,78
VV	0,2	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	3,1
VVV	2	2	2	2	2	2	4
XX	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
YY	<=0,004	0,015	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ZZ	>128	128	>128	>128	64	>128	32
ZZA	0,125	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 236	Exemplul 237	Exemplul 238	Exemplul 239	Exemplul 240	Exemplul 241	Exemplul 242	
AA	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1	3,1	0,2	1
BB	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1			3
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5
DD	0,2	0,39	0,39	6,2	6,2	6,2	0,2	7
EE	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2	9
FF	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2	11
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	13
HH	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,39	15
II	0,05	0,1	0,05	1,56	0,78	1,56	0,1	17
JJ	0,05	0,05	0,2	0,39	0,39	0,39	0,2	19
KK	0,05	0,05	0,2	0,39	0,39	0,39	0,05	21
LL	0,01	0,05	0,2	0,39	0,39	0,39	0,01	23
MM	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25
NN	0,2	0,2	0,2	1,56	0,78	6,2	0,2	27
OO	0,05	0,05	0,05	0,39	0,39	0,78	0,05	29
PP	0,2	0,39	0,2	1,56	1,56	3,1	0,39	
QQ	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
RR	0,39	0,39	0,39	6,2	3,1	1,56	0,78	
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
UU	0,39	0,78	0,2	50	6,2	100	0,78	
VV	0,2	0,39	0,1	3,1	1,56	6,2	0,39	
WW	4	16	8	64	32	16	8	
XX	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,5	0,03	
YY	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,25	0,03	
ZZ	32	>128	>64	>128	>128	>128	>128	
ZZA	0	0,5	0,25	1	1	4	0,25	

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

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

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 250	Exemplul 251	Exemplul 252	Exemplul 253	Exemplul 254	Exemplul 255	Exemplul 256	
AA	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,05	1
BB	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	3
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5
DD	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	7
EE	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	9
FF	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	11
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	13
HH	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,1	15
II	0,05	0,1	0,05	0,05	0,02	0,05	0,02	17
JJ	0,01	0,02	0,02	0,02	≤0,005	0,02	0,01	19
KK	0,01	0,05	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	21
LL	0,01	0,05	0,05	0,01	0,01	0,02	0,01	23
MM	6,2	6,2	3,1	0,78	0,78	50	25	25
NN	0,2	0,2	0,1	0,05	0,1	0,2	0,2	27
OO	0,1	0,02	0,02	0,01	0,02	0,05	0,01	29
PP	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	
QQ	100	>100	>100	50	25	100	100	
RR	0,39	1,56	0,78	0,2	0,2	0,2	0,2	
SS	>100	>100	>100	50	100	>100	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
UU	0,78	0,2	0,2	0,2	0,78	3,1	1,56	
VV	0,1	0,05	0,05	0,02	0,01	0,05	0,05	
WW	4	16	2	2	2		2	
XX	0,03	0,125	0,03	0,015	≤0,004	0,03	0,03	
YY	0,03	0,25	0,03	0,03	≤0,004	0,03	0,03	
ZZ	16	>128	4	1	2	16	16	
ZZA	0,5	1	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

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

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 263	Exemplul 264	Exemplul 265	Exemplul 266	Exemplul 267	Exemplul 268	Exemplul 269	
AA	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-	1
BB	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-	3
CC	>100	>100	50	>100	>100	25	-	5
DD	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-	7
EE	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-	
FF	0,05	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-	9
GG	>100	>100	25	>100	>100	25	-	
HH	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	0,39	-	11
II	0,02	0,01	0,05	0,1	0,05	0,2	-	
JJ	0,01	<=0,005	<=0,005	0,01	<=0,005	0,1	-	13
KK	0,02	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	0,1	-	
LL	0,02	0,01	0,01	0,01	<=0,005	0,1	-	15
MM	50	3,1	6,2	6,2	1,56	25	-	
NN	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,39	-	17
OO	0,02	<=0,005	0,01	0,02	<=0,005	0,1	-	
PP	0,2	0,1	0,05	0,2	0,05	0,39	-	19
QQ	>100	100	>100	>100	25	>100	-	
RR	0,78	0,1	0,78	0,78	0,2	3,1	-	21
SS	>100	100	>100	>100	25	>100	-	
TT	>100	>100	50	>100	>100	>100	-	23
UU	0,78	0,78	0,2	0,39	0,39	0,39	-	
VV	0,2	0,01	0,2	0,1	0,02	0,39	-	25
WW	4 2	4	4	2	16	-		
XX	0,015	0,03	0,015	0,06	0,03	0,125	0,06	27
YY	0,015	0,015	0,015	0,03	0,03	0,125	0,06	
ZZ	>128	>128	32	2	8	8	2	29
ZZA	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	1	0,5	

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

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

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 277	Exemplul 278	Exemplul 279	Exemplul 280	Exemplul 281	Exemplul 282	Exemplul 283	
AA	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1	1
BB	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1	3
CC	>100	>100	50	50	>100	100	100	5
DD	1,56	0,05	0,78	0,39	0,78	0,2	0,1	7
EE	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1	9
FF	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1	11
GG	>100	>100	50	25	>100	100	50	13
HH	1,56	0,1	0,39	0,39	0,78	0,2	0,2	15
II	0,78	0,05	0,2	0,2	0,39	0,05	0,05	17
JJ	0,39	0,01	0,05	0,05	0,05	0,01	0,01	19
KK	0,2	0,01	0,02	0,05	0,1	<=0,005	0,02	21
LL	0,2	<=0,005	-	0,1	0,1	<=0,005	<=0,005	23
MM	50	1,56	25	12,5	50	25	3,1	25
NN	1,56	0,2	0,39	0,39	0,39	0,1	0,2	27
OO	0,39	0,01	0,05	0,1	0,2	0,05	0,01	29
PP	3,1	0,1	0,39	0,78	0,78	0,2	0,2	
QQ	>100	25	>100	>100	>100	>100	>100	
RR	6,2	0,39	1,56	1,56	3,1	0,78	0,78	
SS	>100	12,5	>100	>100	>100	>100	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
UU	3,1	0,78	0,78	3,1	3,1	1,56	0,39	
VV	3,1	0,02	0,78	6,2	3,1	0,2	0,2	
WW	>128	4	8	8	32	8	2	
XX	0,5	0,03	0,03	0,06	0,25	0,03	<=0,004	
YY	0,5	0,03	0,03	0,06	0,25	0,03	<=0,004	
ZZ	32	128	32	16	64	16	4	
ZZA	4	0,5	0,5	1	1	0,25	0,125	

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29

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

RO 123529 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 290	Exemplul 291	Exemplul 292	Exemplul 293	
AA	0,1	0,05	0,1	0,39	3
BB	0,1	0,05	0,1	0,39	
CC	50	>100	>100	>100	5
DD	0,1	0,05	0,1	0,39	
EE	0,1	0,05	0,1	0,39	7
FF	0,1	0,05	0,1	0,39	
GG	25	>100	>100	>100	9
HH	0,1	0,05	0,05	0,39	
II	0,05	0,02	0,02	0,1	11
JJ	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,02	
KK	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,02	0,05	13
LL	0,01	$\leq 0,005$	0,01	0,02	
MM	6,2	3,1	12,5	>100	15
NN	0,1	0,1	0,05	0,78	
OO	0,01	$\leq 0,005$	0,02	0,05	17
PP	0,05	0,05	0,1	0,2	
QQ	>100	25	50	>100	19
RR	0,78	0,1	0,2	0,78	
SS	>100	50	>100	>100	21
TT	50	>100	>100	>100	
UU	0,2	0,39	0,78	12,5	23
VV	0,2	0,01	0,02	0,78	
WW	4	2	2	16	25
XX	0,015	$\leq 0,004$	0,03	0,03	
YY	0,015	$\leq 0,004$	0,03	0,03	27
ZZ	32	1	16	>128	
ZZA	0,25	0,125	0,25	0,5	29

Compoziții farmaceutice

Compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții cuprind o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus al prezentei invenții, formulat împreună cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic. Așa cum s-a folosit aici, termenul "purtător acceptabil farmaceutic" înseamnă un diluant, umplutură lichidă sau semisolidă, solid inert, netoxic, material care se

RO 123529 B1

1 încapsulează sau o formulare auxiliară de orice tip. Unele exemple de materiale, care servesc
ca purtători acceptabili farmaceutic, sunt zaharuri, cum ar fi lactoza, glucoza sau sucroza;
3 amidonuri, cum ar fi amidon de porumb și amidon de cartof; celuloză și derivații săi, cum ar
fi carboximetil celuloza de sodiu, etil celuloza și acetat de celuloză; tragacantă pulbere; malt;
5 gelatină; talc; excipienți precum unt de cacao și ceruri supozitoare; uleiuri precum ulei de
arahide, ulei din semințe de bumbac; ulei din floarea-soarelui; ulei de susan; ulei de măsline;
7 ulei de porumb și ulei de soia; glicoli cum ar fi propilenglicol; esteri precum oleat de etil și
laurat de etil; agar; agenți de tamponare, cum ar fi hidroxid de magneziu și hidroxid de
9 aluminiu; acid alginic; apă fără sulf; soluție Ringer salină izotonică; alcool etilic și soluții
tampon fosfat, la fel ca și alți lubrifianți compatibili netoxici precum laurii sulfat de sodiu și
11 stearat de magneziu, precum și agenți de colorare, agenți de eliberare, agenți de acoperire,
agenți de îndulcire, aromatizare și parfumare, conservanți și antioxidanți pot fi, de asemenea,
13 prezenți în compoziție, conform aprecierii celui care formulează. Compozițiile farmaceutice
ale acestei invenții pot fi administrate, la oameni și alte animale, oral, rectal, parenteral,
15 intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, topic (cum ar fi prin pulberi, unguente, sau picături),
bucal sau ca un spray oral sau nazal.

17 Formele de dozare lichide pentru administrare orală includ emulsii, microemulsii,
soluții, suspensii, siropuri și elixiruri acceptabile farmaceutic. În plus, la compușii activi,
19 formele de dozare lichide pot conține diluanți inerti, folosiți de obicei în domeniu, cum ar fi, de
exemplu, apa sau alți solvenți, agenți de solubilizare și emulgatori precum alcool etilic, alcool
21 izopropilic, carbonat de etil, acetat de etil, alcool benzilic, benzoat de benzil, propilenglicol,
1,3-butilenglicol, dimetilformamida, uleiuri (în special, uleiuri din semințe de bumbac, alune
23 de pământ, porumb, germen, măsline, ricin și susan), glicerol, alcool tetrahidrofurfuril,
polietilenglicoli și esteri de acid gras ai sorbitanului și amestecurile acestora. Alături de diluanți
25 inerti, compozițiile orale pot include, de asemenea, adjuvanți, cum ar fi agenți de umezire,
agenți de emulsionare și suspendare, agenți de îndulcire, aromatizare și parfumare.

27 Preparatele injectabile, de exemplu, suspensii apoase, injectabile, sterile sau
oleaginoase, pot fi formulate conform cunoștințelor în domeni, folosind agenți de umezire
29 sau dispersare și agenți de suspendare corespunzători. Preparatul injectabil, steril, poate fi,
de asemenea, o soluție injectabilă, sterilă, suspensie sau emulsie într-un diluant sau solvent
31 acceptabil parenteral, de exemplu, ca o soluție de 1,3-butandiol. Printre vehiculele și solvenții
acceptabili, care pot fi folosiți, sunt apa, soluția Ringer, U.S.P. și soluție de clorură de sodiu
33 izotonică. În plus, uleiuri sterile, stabile, sunt folosite în mod convențional, ca un solvent sau
mediu de suspendare. În acest scop, orice ulei stabil, care nu irită, poate fi folosit incluzând
35 mono- și digliceride sintetice. În plus, acizi grași, cum ar fi acid oleic, sunt folosiți pentru
prepararea injectabilelor.

37 Anterior folosirii, formulările injectabile pot fi sterilizate, de exemplu, prin filtrarea printr-
un filtru care reține bacterii, sau prin încorporarea agenților de stabilizare sub forma
39 compozițiilor solide sterile, care pot fi dizolvate sau dispersate în apă sterilă sau în alt mediu
injectabil steril.

41 În scopul prelungirii efectului unui medicament, adesea este de dorit să se
încetinească absorbția unui medicament de la injectare subcutanată sau intramusculară.
43 Aceasta poate fi însoțită de utilizarea unei suspensii lichide de material cristalin sau amorf cu
solubilitate scăzută în apă. Viteza de absorbție a medicamentului depinde apoi de viteza sa
45 de dizolvare care, în schimb, poate depinde de mărimea cristalului și forma de cristalizare.
Alternativ, absorbția întârziată a unui forme de medicament administrat parental este însoțită
47 de dizolvarea sau suspendarea medicamentului într-un vehicul uleios. Formele depozit
injectabile s-au preparat prin formarea matricelor de microcapsule ale medicamentului în

RO 123529 B1

polimeri biodegradabili, cum ar fi polilactid-poliglicolid. În funcție de raportul dintre medicament și polimer, și de natura polimerului particular folosit, poate fi controlată viteza de eliberare a medicamentului. Exemplele de alți polimeri biodegradabili includ poli(ortoesteri) și poli(anhidride). Formulările depozit injectabile s-au preparat, de asemenea, prin captarea medicamentului în lipozomi sau microemulsii care sunt compatibile cu țesuturile corpului.

Compozițiile pentru administrarea rectală sau vaginală sunt de preferat supozitoarele, care pot fi preparate prin amestecarea compușilor acestei invenții cu excipienți sau purtători neiritabili, cum ar fi unt de cacao, polietilenglicol sau o ceară supozitoare, care sunt solide la temperatura ambiantă, dar lichide la temperatura corpului și, din acest motiv, se topesc în cavitatea rectală sau vaginală și eliberează compusul activ.

Formele solide de dozare pentru administrare orală includ capsule, tablete, pilule, pulberi și granule. În astfel de forme solide de dozare, compusul activ s-a amestecat cu cel puțin un excipient sau purtător inert, acceptabil farmaceutic, cum ar fi citrat de sodiu sau fosfat dicalcic și/sau a. umpluturi sau agenți de umplere. cum ar fi amidonuri, lactoză, sucroză, glucoza, manitol și acid silicic, b. agenți de legare, cum ar fi, de exemplu, carboximetil-celuloza, algi-nați, gelatină, polivinilpirolidonă, sucroză sau acacia, c. agenți de umectare, cum ar fi glicerol, d. agenți de dezintegrare. cum ar fi agar-agar, carbonat de calciu, amidon de cartof sau tapioca, acid alginic, anumiți silicați și carbonat de sodiu, e. agenți de întârziere a soluției, cum ar fi parafina, f. acceleratori de absorbție, cum ar fi compuși cuaternari de amoniu, g. agenți de umectare, cum ar fi, de exemplu, alcool cetilic și monostearat de glicerol, h. absorbanți. cum ar fi caolinul și argila cu bentonită și i. lubrifiant, cum ar fi talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilenglicoli solizi, sulfat lauril de sodiu și amestecurile acestora. În cazul capsulelor, tabletelor și pilulelor, forma de dozare poate cuprinde, de asemenea, agenți de tamponare.

Compozițiile solide de un tip similar pot fi folosite, de asemenea, ca umpluturi, în capsule de gelatină moi sau tari, umplute, folosind astfel de excipienți, ca lactoză sau lactoză, precum și polietilenglicoli cu greutate moleculară ridicată și altele asemenea.

Formele de dozare solide, ca tablete, drajeuri, capsule, pilule și granule, pot fi preparate cu agenți de acoperire și învelire, cum ar fi agenții de acoperire enterici și alți agenți de acoperire binecunoscuți în domeniul formulării farmaceutice. Opțional, pot conține agenți de opacizare și, de asemenea, pot fi o compoziție care eliberează ingredientul i. activ numai sau, de preferință, într-o anumită parte a tractului intestinal, opțional, într-un mod întârziat. Exemple de compoziții pentru inserții, care pot fi folosite, includ substanțe polimerice și ceruri.

Compoziții solide de un tip similar pot fi folosite, de asemenea, ca agenți de umplere, în capsule de gelatină moi sau tari, umplute, folosind astfel de excipienți, ca lactoză sau lactoză, precum și polietilenglicoli cu greutate moleculară ridicată și altele asemenea. Compușii activi pot fi, de asemenea, în formă micro-încapsulată, cu unul sau mai mulți excipienți notați mai sus. Formele dozare solide, de tablete, drajeuri, capsule, pilule și granule, pot fi preparate cu agenți de acoperire și învelire, cum ar fi acoperiri enterice, acoperiri cu eliberare controlată și alte acoperiri binecunoscute în domeniul formulării farmaceutice. În astfel de forme de dozare solide, compusul activ poate fi amestecat cu cel puțin un diluant inert, cum ar fi sucroză, lactoză sau amidon, astfel de forme dozate pot cuprinde, de asemenea, deoarece este o practică normală, substanțe adiționale, altele decât diluanții inerti, de exemplu, lubrifianți de tabletare și alți auxiliari de tabletare, cum ar fi stearat de magneziu și celuloză microcristalină. În cazul capsulelor, tabletelor și pilulelor, formele de dozare pot cuprinde, de asemenea, agenți de tamponare. Pot conține, opțional, agenți de opacizare și pot fi, de asemenea, o compoziție care eliberează ingredientul, i. activ numai, de preferință, într-o anumită parte a tractului intestinal, opțional, într-un mod întârziat. Exemplele de compoziții de incluziune, care pot fi folosite, includ substanțe polimerice și ceruri.

RO 123529 B1

1 Formele de dozare, pentru administrare topică și transdermică, a unui compus al
acestei invenții, includ unguente, paste, creme, loțiuni, geluri, pulberi, soluții, spray-uri,
3 inhalante și plasturi. Componentul activ este amestecat în condiții sterile cu un purtător
acceptabil farmaceutic și cu orice conservanți sau tampoane, necesari după caz. Formularea
5 oftalmică, picături pentru ureche, este, de asemenea, considerată ca fiind în întinderea
acestei invenții.

7 Unguentele, pastele, cremele și gelurile pot conține, în plus, la un compus activ al
acestei invenții, excipienți, cum ar fi grăsimi animale și vegetale, uleiuri, ceruri, parafine,
9 amidon, tragacant, derivați de celuloză, polietilenglicoli, siliconi, bentonite, acid silicic, talc și
oxid de zinc sau amestecuri ale acestora.

11 Pulberile și spray-urile pot conține, în plus față de compoziția invenției, excipienți, cum
ar fi lactoză, talc, acid silicic, hidroxid de aluminiu, silicați de calciu și poliamidă pulbere sau
13 amestecuri ale acestor substanțe. Spray-urile pot conține suplimentar propulsori uzuali, cum
ar fi clorfluorhidrocarburi.

15 Plasturii transdermici au avantajul suplimentar al asigurării eliberării controlate a
compusului în corp. Astfel de forme dozare pot fi obținute prin dizolvarea sau dispersarea
17 compusului în mediu adecvat. Pot fi folosiți, de asemenea, amelioratori de absorbție, pentru
a crește fluxul compusului prin piele. Viteza poate fi controlată fie prin asigurarea unei
19 membrane care controlează viteza, fie prin dispersia compusului într-o matrice polimer sau
gel.

21 Conform metodelor de tratament ale prezentei invenții, infecțiile bacteriene s-au tratat
sau prevenit, la un pacient, cum ar fi un om sau mamifer inferior, prin administrarea, la
23 pacient, a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al invenției, în astfel de cantități
și pentru astfel de timp, cât este necesar, pentru a se obține rezultatul dorit, printr-o "cantitate
25 eficientă terapeutic" a unui compus al invenției este înțeles o cantitate suficientă a
compusului, pentru a trata infecții bacteriene, la un raport beneficiu/risc moderat, aplicabil la
27 orice tratament medical. Se va înțelege totuși, că folosirea zilnică, totală, a compușilor și
compozițiilor prezentei invenții, va fi decisă de către terapeut, în conformitate cu aprecierea
29 medicală corespunzătoare. Nivelul specific al dozei eficiente terapeutic, pentru oricare pacient
particular, depinde de o diversitate de factori, care includ tulburarea care va fi tratată și
31 severitatea tulburării; activitatea compusului specific folosit; compoziția specifică folosită;
vârsta, greutatea corpului, sănătatea generală, sexul și dieta pacientului; timpul de
33 administrare, calea de administrare și viteza de eliminare a compusului specific folosit; durata
tratamentului; medicamentele folosite în combinație sau coincidental cu compusul specific
35 folosit și alți asemenea factori binecunoscuți în domeniul medical.

37 Doza zilnică, totală, a compușilor acestei invenții, administrată la un om sau alt
mamifer, în doze unice sau divizate, poate fi în cantități, de exemplu, de la 0,01 până la 50
39 mg/kg greutate corp, sau mai obișnuit, de la 0,1 până la 25 mg/kg greutate corp. Compoziții
doză unică, pot conține astfel de cantități sau submultiplii ai acestora, pentru a prepara doza
zilnică. În general, regimurile de tratament conform prezentei invenții cuprind administrarea,
41 la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, de la aproximativ 10 mg până la
aproximativ 2000 mg din compusul acestei invenții, per zi, în doze unice sau multiple.

43 Abrevierile care s-au folosit în descrierile schemelor și exemplelor care urmează sunt:
AIBN pentru azobisisobutironitril; Bu₃SnH pentru hidruură de tributil staniu; CDI pentru
45 carbonildiimidazol; DBU pentru 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă; DEAD pentru
dietilazodicarboxilat; DMF pentru dimetilformamidă; DMSO pentru dimetilsulfoxid; DPPA
47 pentru difenilfosforil azidă; Et₃N pentru trietilamină; EtOAc pentru acetat de etil; Et₂O pentru

RO 123529 B1

eter etilic; EtOH pentru etanol; HOAc pentru acid acetic; MeOH pentru metanol; $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ 1
pentru bis(trimetilsilil)amidă de sodiu; NMMO pentru N-oxid de N-metilmorfolină; TEA pentru
trietilamină; THF pentru tetrahidrofuran; și TPP pentru trifenilfosfină. 3

Metode de sinteză

Compușii și procedeele prezentei invenții vor fi mai bine înțelese, în legătură cu 5
următoarele scheme I-IV de sinteză (de găsit, urmând textul care descrie schemele), care
ilustrează metodele prin care pot fi preparați compușii invenției. Compușii prezentei invenții 7
sunt preparați prin metodele reprezentative, descrise mai jos. Grupările A, B, D, E, W, X, Y,
Z, R^a , R^b , R^c și R^d sunt așa cum s-au definit mai sus, cu excepția cazurilor în care s-a 9
specificat în mod diferit.

Prepararea compușilor cu formula VIII, ai invenției, de la eritromicina A, este ilustrată 11
în schemele la și Ib. Prepararea eritromicinei A protejate s-a descris în brevetele SUA, care
urmează: **US 4990602**, **US 4331803**, **US 4680368** și **US 4670549**, care sunt încorporate aici 13
prin referință. De asemenea, încorporată prin referință este cererea de brevet european
EP 260938. În general, gruparea C-9-carbonil a compusului 1 s-a protejat ca o oximă, (V este 15
 N-O-R^3 sau $=\text{N-O-C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)\text{-O-R}^3$, unde R^3 s-a definit mai sus, și R^8 și R^9 sunt fiecare
selecțate independent dintre o grupare care constă din: a. hidrogen, b. alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 17
nesubstituit, c. alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu aril și d. alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu aril substituit, sau
 R^9 sau R^{10} , luați împreună cu carbonul la care aceștia sunt atașați, formează un inel cicloalchil 19
 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$). O grupare V de protecție carbonil preferată, în special, este O-(1-izopro-
poxiciclohexil)-oxima. 21

Grupările 2'- și 4"-hidroxi ale 2 sunt protejate prin reacția cu un reactiv de protecție 23
pentru hidroxi corespunzător, cum ar fi cei descriși de către T. W. Green și P. G. M. Wuts, în
Protective Groups in Organic Synthesis, ed. a 2-a, John Willey & Son, Inc., 1991, care este 25
încorporat aici prin referire. Grupările de protecție pentru hidroxi includ, de exemplu, anhidridă
acetică, anhidridă benzoică, cloroformiat de benzil, hexametildisilazan, sau o clorură de 27
trialchilsilil într-un solvent aprotic. Exemple de solvenți aprotici sunt diclorometan, cloroform,
DMF, tetrahidrofuran (THF), N-metil pirolidinonă, dimetilsulfoxid, dietilsulfoxid, N,N-
dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosforică, un amestec al acestora 29
sau un amestec al unuia dintre acești solvenți cu eter, terahidrofuran, 1,2-dimetoxietan,
acetonitril, acetat de etil, acetonă și altele asemenea. Solvenți aprotici nu afectează 31
nefavorabil reacția și sunt, de preferință, diclorometan, cloroform, DMF, tetrahidrofuran (THF),
N-metil pirolidinonă sau un amestec al acestora. Protejarea grupărilor 2' și 4"-hidroxi ale lui 33
2 poate fi însoțită, secvențial sau simultan, de asigurarea compusului 3, unde R^p este o
grupare de protecție pentru hidroxi. O grupare de protecție preferată R^p este trimetilsilil. 35

Gruparea 6-hidroxi a compusului 3 s-a alchilat apoi prin reacția cu un agent de 37
alchilare, în prezența bazei, pentru a da compusul 4. Agenții de alchilare includ cloruri,
bromuri, ioduri sau alchil sulfonați de alchil. Exemplele specifice ale agenților de alchilare 39
includ bromură de alil, bromură de propargil, bromură de benzil, bromură de 2-fluoroetil,
bromură de 4-nitrobenzil, bromură de 4-clorobenzil, bromură de 4-metoxibenzil, a-bromo-p-
tolunitril, bromură de cinamil, 4-bromocrotonat de metil, bromură de crotil, 1-bromo-2-pentenă, 41
3-bromo-1-propenil fenil sulfonă, 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propină, 3-bromo-2-octină, 1-
bromo-2-butană, clorură de 2-picolil, clorură de 3-picolil, clorură de 4-picolil, 4-bromometil 43
chinolină, bromoacetonitril, epiclorohidrină, bromofluorometan, bromonitrometan, bromoacetat
de metil, clorură de metoximetil, bromoacetamidă, 2-bromoacetofenonă, 1-bromo-2-butanonă, 45
bromoclorometan, bromometil fenil sulfonă, 1,3-dibromo-1-propenă, și altele asemenea.
Exemplele de sulfonați de alchil sunt: alil O-tosilat, sulfonat de 3-fenilpropil-O-trifluorometan, 47
n-butil-O-metansulfonat și altele asemenea. Exemplele de solvenți folosiți sunt solvenți
aprotici precum dimetilsulfoxid, dietilsulfoxid, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, 49

RO 123529 B1

1 N-metil-2-pirolidonă, hexametilfosforictriamidă, un amestec al acestora sau un amestec a
2 unuia dintre acești solvenți cu eter, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxietan, acetonitril, acetat de etil,
3 acetonă și altele asemenea, exemplele de bază, care pot fi folosite, includ hidroxid de potasiu,
4 hidroxid de cesiu, hidroxid de tetraalchilamoniu, hidrură de sodiu, hidrură de potasiu,
5 izopropoxid de potasiu, *terț*-butoxid de potasiu, izobutoxid de potasiu și altele asemenea.

6 Deprotejarea grupărilor 2'- și 4''-hidroxil s-a realizat apoi conform metodelor descrise
7 în literatură, de exemplu, de către T. W. Greene și P. G. M. Wuts, în *Protective Groups in*
8 *Organic Synthesis*, ed. a 2-a, John Wiley & Son, Inc., 1991, care este încorporată aici prin
9 referință. Condițiile folosite pentru deprotejarea grupărilor 2'- și 4''-hidroxil rezultă în mod
10 obișnuit în transformarea lui X la =N-OH (de exemplu, folosind acid acetic în acetonitril și apă,
11 rezultă în deprotejarea grupărilor 2'- și 4''-hidroxil și transformarea lui X de la =N-O-R³ sau =N-
12 O-C(R⁸) (R⁹)-O-R³ unde R³, R⁸ și R⁹ sunt așa cum s-au definit mai sus, până la =N-OH). Dacă
13 acesta nu este cazul, transformarea s-a realizat într-o etapă separată.

14 Reacția de deoximare se poate efectua conform metodelor descrise în literatură, de
15 exemplu, de către Greene (*op. cit.*) și alții. Exemplele de agenți de deoximare sunt compușii
16 anorganici de oxid de sulf, cum ar fi sulfat de sodiu, piro-sulfat de sodiu, tiosulfat de sodiu,
17 sulfat de sodiu, sulfat de sodiu, hidrosulfat de sodiu, metabisulfat de sodiu, ditionat de sodiu,
18 tiosulfat de potasiu, metabisulfat de potasiu și altele asemenea. Exemplele de solvenți utilizați
19 sunt solvenții protici, cum ar fi apa, metanol, etanol, propanol, izopropanol, trimetilsilanol sau
20 un amestec al unuia sau mai mulți dintre solvenții menționați și alții asemenea. Reacția de
21 deoximare s-a realizat mai convenabil în prezența unui acid organic, cum ar fi acid formic,
22 acid acetic și acid trifluoroacetic. Cantitatea de acid folosită este de la aproximativ 1 până la
23 aproximativ 10 echivalenți ai cantității compusului 5 folosit. Într-o realizare preferată,
24 deoximarea s-a realizat folosind un acid organic, cum ar fi acid formic în etanol și apă, pentru
25 a da produsul dorit 6.

26 Transformarea derivatului de eritromicină 6-substituită până la cetolina 6-substituită
27 s-a descris în schema 1b. Restul de cladinoză a macrolidei 6 s-a îndepărtat fie prin hidroliză
28 acidă, apoasă, blândă, fie prin hidroliză enzimatică, pentru a da 7. Acizii reprezentativi includ
29 acid clorhidric diluat, acid sulfuric, acid percloric, acid cloroacetic, acid dicloroacetic sau acid
30 trifluoroacetic. Solvenții corespunzători pentru reacție includ metanol, etanol, izopropanol,
31 butanol și alții asemenea. Timpii de reacție sunt tipic de la 0,5 până la 24 h. Gruparea 2'-
32 hidroxi a acestuia este protejată 7, folosind un reactiv de protecție pentru hidroxi, cum ar fi
33 anhidrida acetică, anhidrida de benzoil, cloroformiat de benzil sau clorură de trialchilsilil într-
34 un solvent aprotic, cum s-a definit mai sus, preferabil diclorometan, cloroform, DMF,
35 tetrahidrofuran (THF), N-metil pirolidinonă sau un amestec al acestora. O grupare de protecție
36 preferată pentru R^p este benzoat. Este posibil să se inverseze ordinea etapelor pentru
37 îndepărtarea cladinozei și protejarea grupărilor hidroxi, fără afectarea randamentului
38 procedurii.

39 Gruparea 3-hidroxi a lui 8 s-a oxidat până la cetonă 9, folosind o procedură de oxidare
40 Swern modificată. Agenții de oxidare corespunzători sunt sulfura de N-clorsuccinamid-dimetil
41 sau carbodiimid-dimetilsulfoxid. Într-un exemplu tipic, 8 s-a adăugat într-un complex preformat
42 de N-clorsuccinimidă și sulfură de dimetil într-un solvent clorurat, cum ar fi clorură de metil
43 la -10 până la 25°C. După ce s-a agitat timp de 0,5...4 h, s-a adăugat o amină terțiară, cum
44 ar fi trietilamina sau baza Hunig, pentru a produce cetona corespunzătoare. Gruparea de
45 protecție a 2-hidroxi a lui 9 s-a îndepărtat apoi prin metode standard, pentru a da cetolida VIII,
46 dorită. Când R^p este un ester, cum ar fi acetat sau benzoat, compusul poate fi deprotejat prin
47 tratament cu metanol sau etanol. Când R^p este o grupare trialchilsilil, compusul poate fi
48 deprotejat prin tratament cu fluor în THF sau acetonitril.

RO 123529 B1

Derivatul de oximă poate fi preparat apoi prin reacția compusului VIII, în care X este O cu clorhidrat de hidroxilamină, în prezență de bază sau hidroxilamină, în prezența acidului, așa cum s-a descris în brevetul **US 5274085**, pentru a forma compușii în care R¹ este H. Reacția cu hidroxilamina substituită R¹NH₂ duce la formarea compușilor în care R¹ este diferit de H, pot fi preparați prin formarea inițială a oximei nesubstituite, așa cum s-a descris mai sus urmat de reacția cu R¹X', în care X' este o grupare reziduală corespunzătoare, cum ar fi halogen.

Prepararea derivaților de macrolidă 6-O substituită cu formula ix, din această invenție, în care L este CO și T este -NH- sau -N(W-R^d)-, este subliniată în schemele 1c și 4. Conform schemei 1c, compusul 6 6-O-substituit este protejat mai întâi cu o grupare de protecție hidroxi corespunzătoare, pentru a da compusul 6A, cu amoniac apos, duce la formarea carbamatului ciclic 6C, în care R^e este H. Pe lângă aceasta, reacția compusului 6B cu un compus amino cu formula H₂N -W-R^d duce la formarea carbamatului ciclic în care R^e este -W-R^d.

Proceduri alternative sau suplimentare pot fi folosite pentru a prepara derivații de macrolidă 6-O substituită cu formula ix, în care L este CO și T este -N(W-R^d)-. De exemplu, tratarea unui compus 6C, în care R^e este H, cu un agent de alchilare având formula R^d-halogen, în care R^d este cum s-a definit anterior, dă un compus 6C, în care R^e este W-R^d, W este absent și R^d este cum s-a definit anterior.

Reacția compusului 6B cu un compus hidrazină cu formula H₂N-NH-R^d duce la formarea carbamatului ciclic, dă un compus 6C, în care R^e este W-R^d, W este -NH- și R^d este așa cum s-a definit mai sus. Când hidrazina nesubstituită este reactiv, produsul final este un compus 6C, în care R^e este -N(W-R^d)- în care (W-R^d) este (NH₂).

Tratarea compusului 6C, în care R^e este -N(W-R^d)- în care (W-R^d) este (NH₂), cu un agent de alchilare având formula R^d-halogen, în care R^d este așa cum s-a definit anterior, dă un compus 6C, în care R^e este W-R^d, W este -NH- și R^d este așa cum s-a definit anterior.

Tratarea compusului C, cu un agent de acilare selectat din grupul care constă din R^d-C(CO)-halogen sau (R^d-C(CO)-O)₂, dă un compus 6C în care R^e este W este -NH-CO- și R^d este așa cum s-a definit anterior.

Tratarea unui compus 6C, în care R^e este -N(W-R^d)- în care (W-R^d) este (NH₂), cu o aldehidă R^d-CHO, în care R^d este așa cum s-a definit anterior, dă un compus 6C, în care W este -N=CH- și R^d este așa cum s-a definit anterior.

Tratarea unui derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ix, în care L este CO și T este -N(W-R^d)- în care (W-R^d) este (NH₂), cu un agent de alchilare având formula R^d-halogen, în care R^d este așa cum s-a definit anterior, dă compusul cu formula ix, în care L este CO, T este -N(W-R^d)-, W este absent și R^d este așa cum s-a definit.

Reacția compusului 6B cu un compus hidroxilamină cu formula H₂N-O-R^d duce la formarea carbamatului ciclic, în care R^e este -O-R^d.

Îndepărtarea jumătății cladinoză prin hidroliză acidă, așa cum s-a descris anterior, dă compusul 6D, în care Z' este H. Compusul 6D este apoi oxidat până la 6E, prin procedura de oxidare Swern modificată, descrisă pentru schema 1b de mai sus, pentru transformarea compusului 8 până la cetona 9.

Deprotejarea grupării 2'-hidroxi, așa cum s-a descris mai sus, asigură cetolida IX, dorită.

Conform procedurii alternative, prezentată în schema 1d, compusul 2A, care este compusul 9-oximă al eritromicinei A, s-a supus hidrolizei acide cu acid mineral sau organic diluat, așa cum s-a descris anterior, pentru a îndepărta jumătatea cladinoză, pentru a da compusul 7A. Compusul oximă 7A este transformat apoi, până la compusul oximă protejat 7B, în care V este =N-O-R¹ (arătat) sau =N-O-C(R⁵) (R⁵)-O-R¹ unde R¹

RO 123529 B1

1 R⁵ și R⁶ sunt așa s-au definit anterior, prin reacția cu reactivul de protecție oximă, substituit
2 corespunzător. Grupările 3 și 2'-hidroxi ale 7B sunt apoi protejate cum s-a descris anterior,
3 preferabil cu o grupare de protecție trimetilsilil, pentru a da compusul 7C. Compusul 7C este
4 apoi alchilat, cum s-a descris anterior pentru schema 1a, pentru a da compusul 7D, și
5 compusul 7D este mai întâi deoximat, cum s-a descris mai sus, pentru schema 1a, apoi
6 produsul deoximat s-a transformat la compusul 7E, prin proceduri descrise pentru prepararea
7 compusului 6C de la compusul 6A în schema 1c. Compusul 7E este apoi deprotejat și oxidat
8 până la compusul derivat 3-cetolidă de formula IX, în care X este O, L este CO și T este -NH-
9 sau -N(W-R^d) - prin procedurile descrise anterior.

11

Schema 1a

13

15

17

19

21

23

25

27

29

31

33

35

37

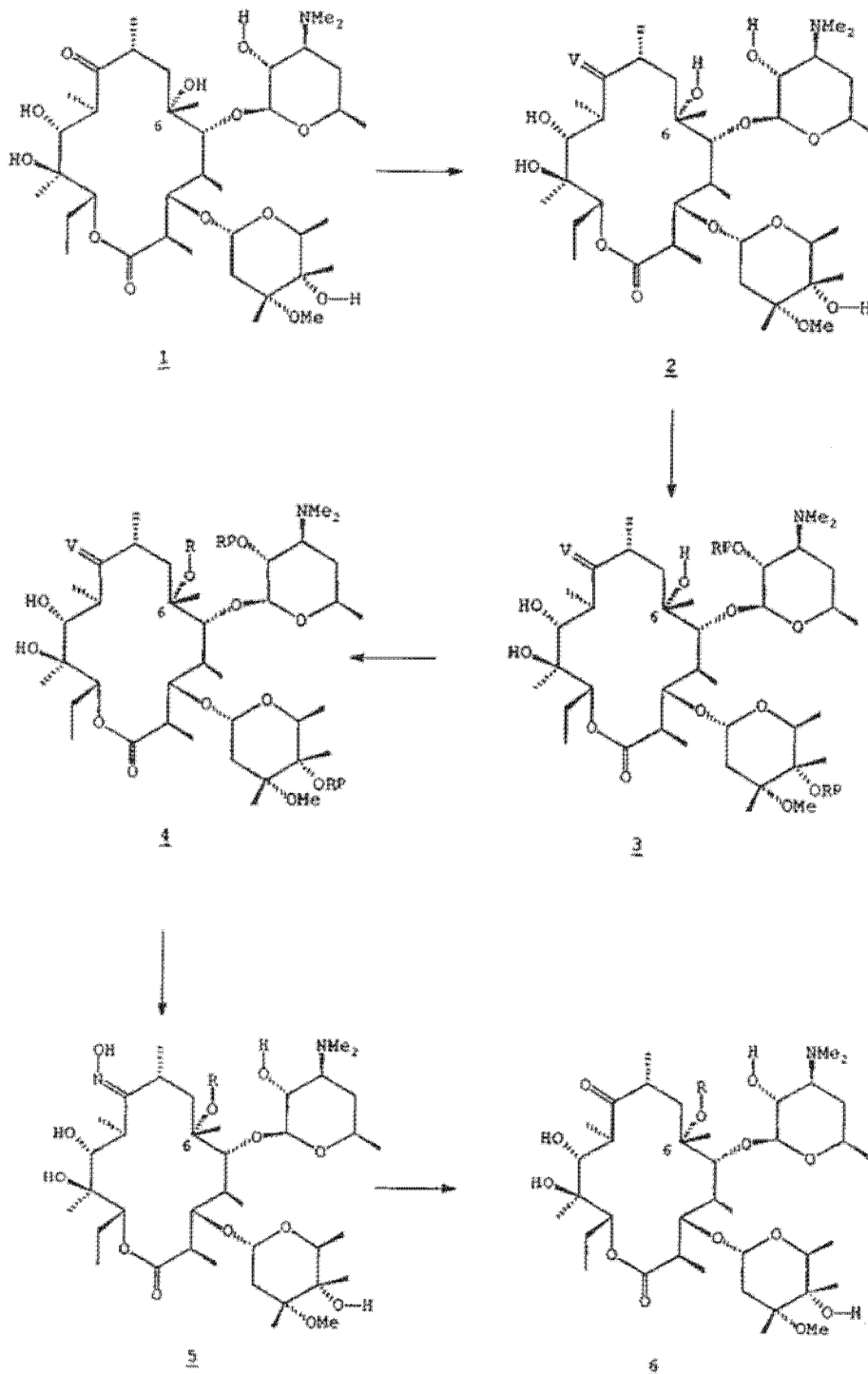
39

41

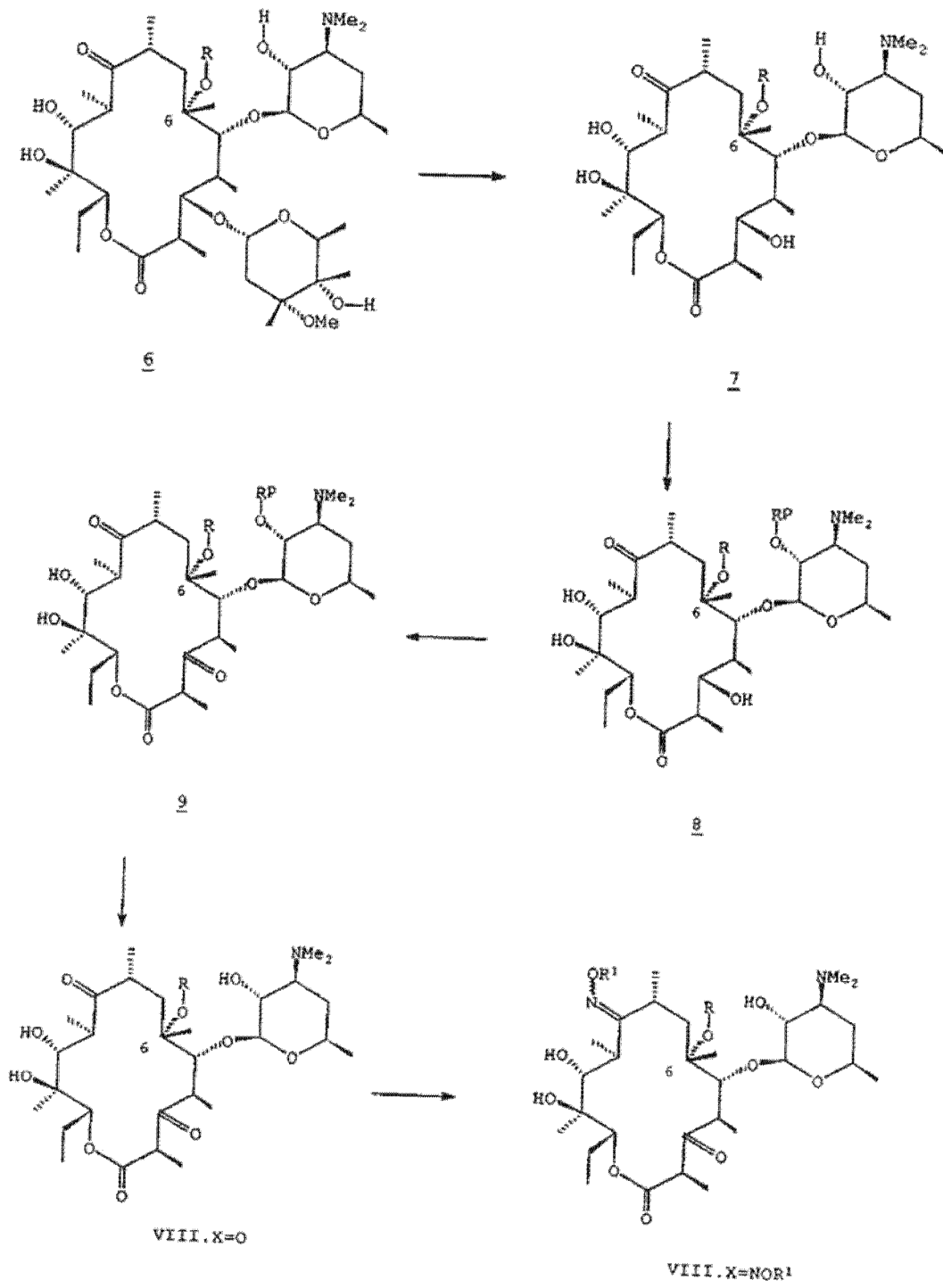
43

45

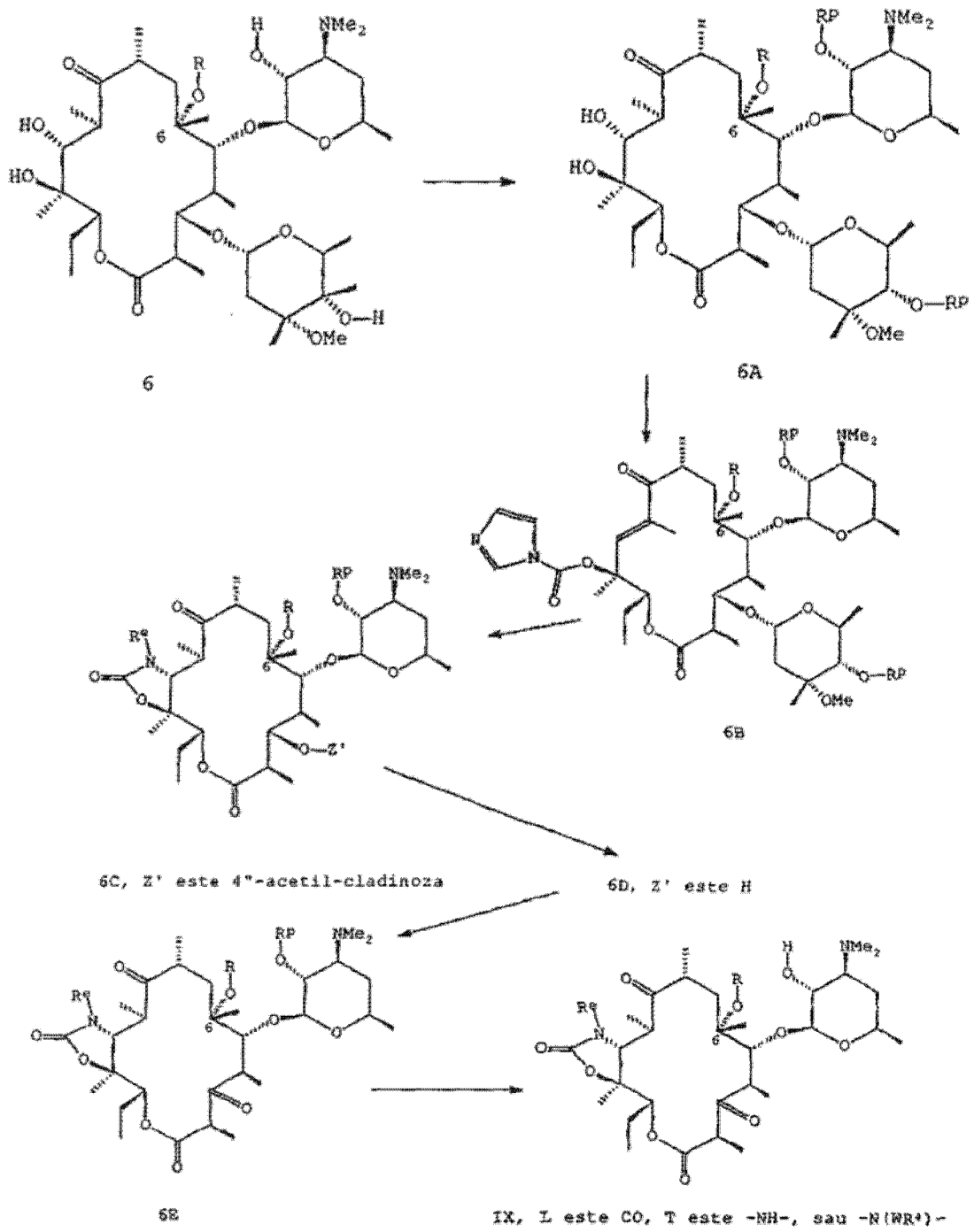
47



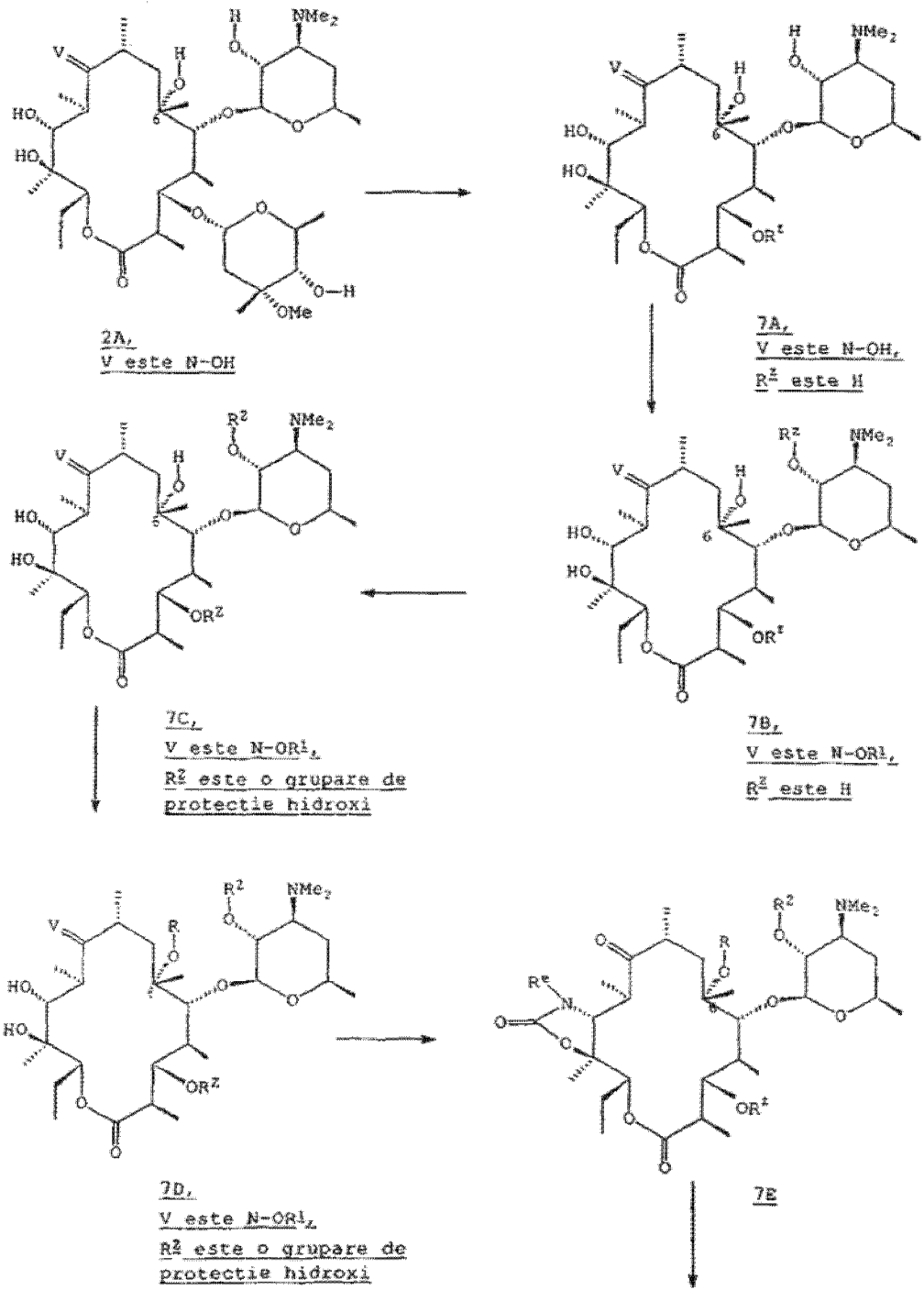
Schema 1b



Schema 1c



Schema 1d



IX, X este O, R^e este H sau WR^t

Prepararea derivaților de macrolidă 6-O substituită, cu formula IX, din această invenție, în care L este CO și T este O, și compușii cu formula VI este subliniată în schema 2. În schema 2, prepararea urmează procedura descrisă de către Baker et al, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2340, care este încorporat aici prin referință. În special, derivatul 9 cetolida 2' protejată, preparată așa cum s-a descris în schema 1 de mai sus, s-a transformat până la carbonatul ciclic 10, prin reacția cu carbonildiimidazol și hexametildisilazidă de sodiu. Deprotejarea, așa cum s-a descris mai sus, dă compusul IX, în care L este CO și T este O.

RO 123529 B1

1 Derivații de macrolidă 6-O substituită, cu formula VI, sunt preparați de la 9, prin reacția
cu hidrură de sodiu sau hidrură de litiu și fosgen, difosgen sau trifosgen în condiții anhidre,
3 urmată de prelucrare apoasă (decarboxilare catalizată cu bază apoasă). Alternativ, 9 s-a
transformat în mesilatul său corespunzător, prin reacția cu anhidridă metansulfonică în piridină.
5 Mesilatul s-a transformat apoi la 11, prin tratament cu o bază amină, cum ar fi DBU sau
dimetilaminopiridină, în acetonă sau acetonitril. Gruparea de protecție 2' este îndepărtată, așa
7 cum s-a descris mai sus, pentru a da compusul VI.

Derivații de macrolidă 6-O substituită cu formula IV s-au preparat, de asemenea, de
9 la 10, prin tratament cu o bază amină, cum ar fi 1,8-diazobiclo[5,5,0]undec-7-enă (DBU) sau
4-dimetilaminopiridină (DMAP), într-un solvent, cum ar fi benzen sau acetonitril, sau prin
11 reacția cu hidrură de sodiu sau litiu în tetrahidrofuran sau N,N-dimetilformamidă (DMF), pentru
a da 11, care apoi s-a deprotejat, așa cum s-a descris mai sus, pentru a da compusul dorit.

13 Derivații de macrolidă 6-O substituită cu formula VII s-au preparat așa cum s-a descris
în schemele 3a și 3b. În conformitate cu schema 3a, cetolida 11, preparată ca în schema 2,
15 s-a transformat la 12, prin reacția cu carbonildiimidazol și o bază hidrură de metal alcalin, cum
ar fi hidrură de sodiu, hidrură de litiu sau hidrură de potasiu într-un solvent aprotic corespun-
17 zător, de la aproximativ 0°C până la temperatura ambiantă. Compusul 12 poate fi preparat, de
asemenea, prin reacția diolului 9, sau a carbonatului ciclic 10, preparat așa cum s-a descris
19 în schema 2 de mai sus, prin reacție cu carbonildiimidazol sau hidrură de sodiu sau litiu, în
condiții similare. Apoi, compusul 12 a reacționat cu diamina 13, având substituenți A, B, D și
21 E, așa cum s-a definit mai sus, într-un solvent corespunzător, cum ar fi acetonitril apos, DMF
sau DMF apos, pentru a da compusul 14 biciclic. Compusul 14 este apoi ciclizat prin tratament
23 cu acid diluat, cum ar fi acid acetic sau HCl, într-un solvent organic corespunzător, cum ar fi
etanol sau propanol, și s-a deprotejat, așa cum s-a descris mai sus, pentru a da cetolida VII
25 triciclică. Alternativ, gruparea de protecție 2' a cetolidei 14 biciclice poate fi îndepărtată înainte
de ciclizare, folosind metodele descrise în schema 1. Compușii cu formula IV sau VII pot fi
27 reduși la compuși cu formula IV-A, prin tratare cu un agent de reducere, selectat de la
hidrogen, în prezența catalizatorului de paladiu, borohidrură de alchil și hidrură de litiu
29 aluminiu, într-un solvent organic corespunzător.

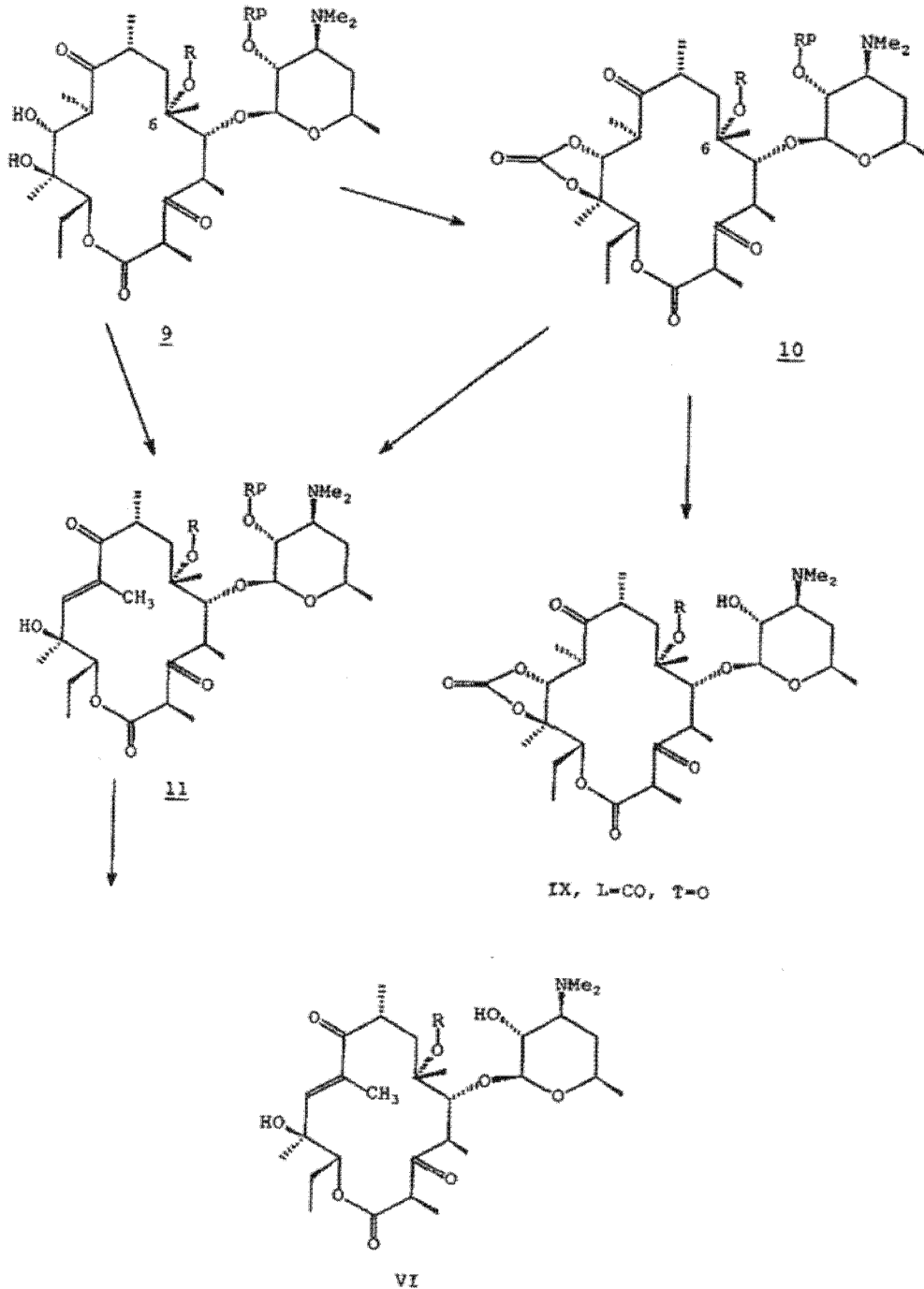
Schema 3b ilustrează o preparare alternativă a derivaților de macrolidă 6-O substituită
31 cu formula VII. Materia primă 12 a reacționat cu un *beta*-aminoalcool 15 (Y=OH) într-un sistem
solvent corespunzător, cum ar fi acetonitril apos, DMF sau DMF apos, la 0...70°C, pentru a da
33 16, care este transformat la azidă, cu o reacție Mitsunobu, folosind trifenilfosfina și
difenilfosforil azida și DEAD în tetrahidrofuran. Alternativ, gruparea hidroxi în 16 poate fi
35 activată prin tratament cu clorură de sulfonil, alchil sau anhidridă aril sulfonică sau anhidridă
trifluorometansulfonică într-un solvent aprotic. Gruparea hidroxi activată s-a transformat apoi
37 la azida corespunzătoare, prin reacția cu azida de litiu sau azida de sodiu, într-un solvent
aprotic. Gruparea de protecție 2' s-a îndepărtat apoi, cum s-a descris mai sus, și azida s-a
39 redus până la amida 17. Reactivii de reducere corespunzători sunt trifenilfosfină-apă, hidrogen
cu un catalizator, borohidrură de sodiu, sau hidrură de dialchilaluminu în solventul
41 corespunzător pentru aceste reacții, cum este binecunoscut în domeniu. Compusul 17 s-a
ciclizat apoi, așa cum s-a descris în schema 3a de mai sus.

43 Derivații de macrolidă 6-O substituită cu formula IX, în care L este CO și T este NH
sau N-W-R^d, s-au preparat așa cum s-a arătat în schema 4. Prepararea urmează procedura
45 descrisă de către Baker et al., *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2340, care este încorporată aici prin
referință. În particular, tratamentul compusului 12, preparat cum s-a descris în schema 3 de
47 mai sus, cu amoniac apos, duce la formarea carbamatului 18 ciclic, în care R^e este H. În
aceleși mod, reacția compusului 12 cu un compus amino cu formula H₂N-W-R^d duce la
49 formarea carbamatului ciclic, în care R^e este -W-R^d.

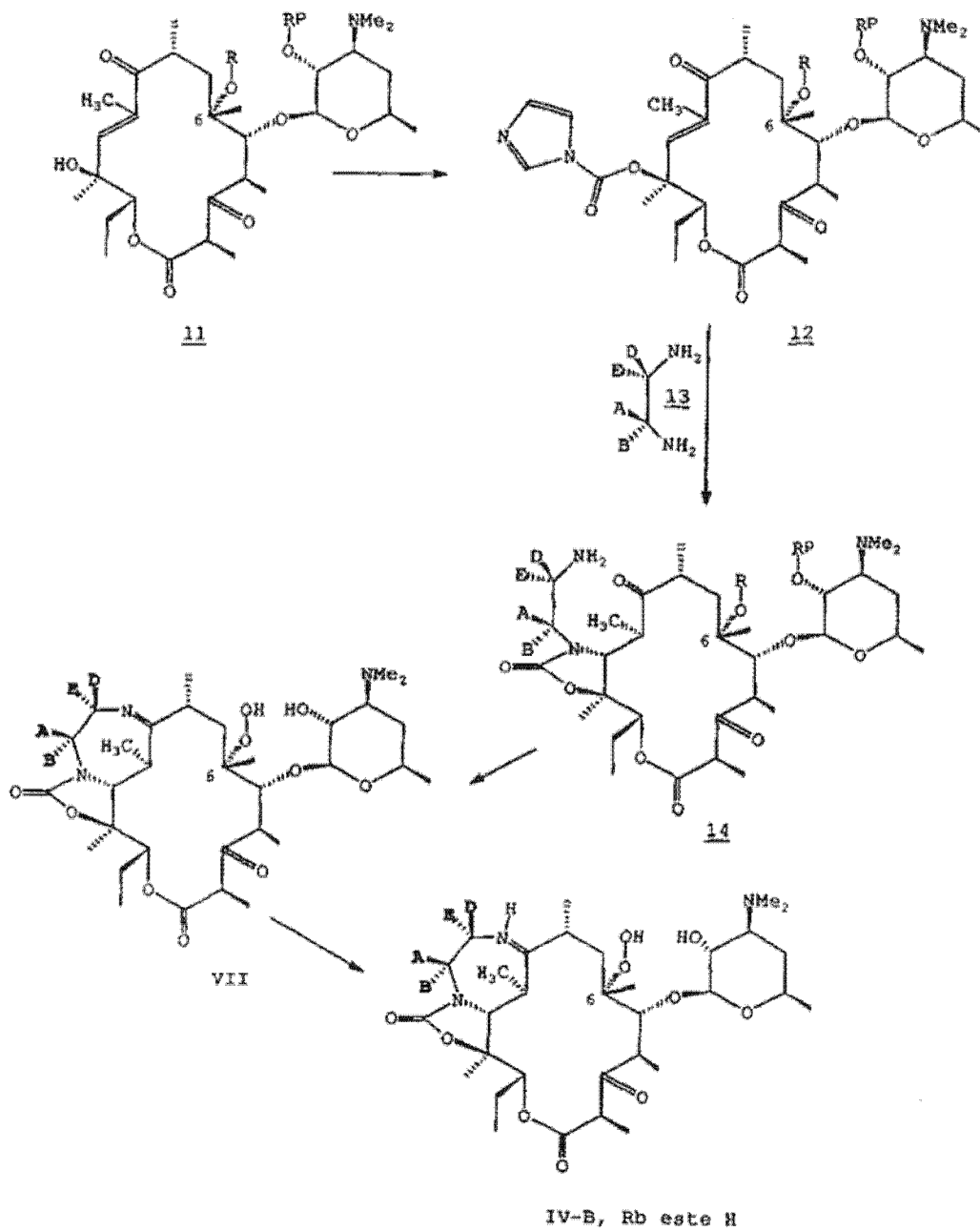
RO 123529 B1

Deprotejarea grupării 2'-hidroxi, așa cum s-a descris mai sus, conduce la obținerea cetolidei IX dorită. În particular, tratamentul compusului 6B, cu amoniac apos, duce la formarea carbamatului 6C ciclic, în care R^e este H. În același mod, reacția compusului 6B cu un compus amino cu formula H₂N-W-R^d duce la formarea carbamatului ciclic, în care R^e este -W-R^d.

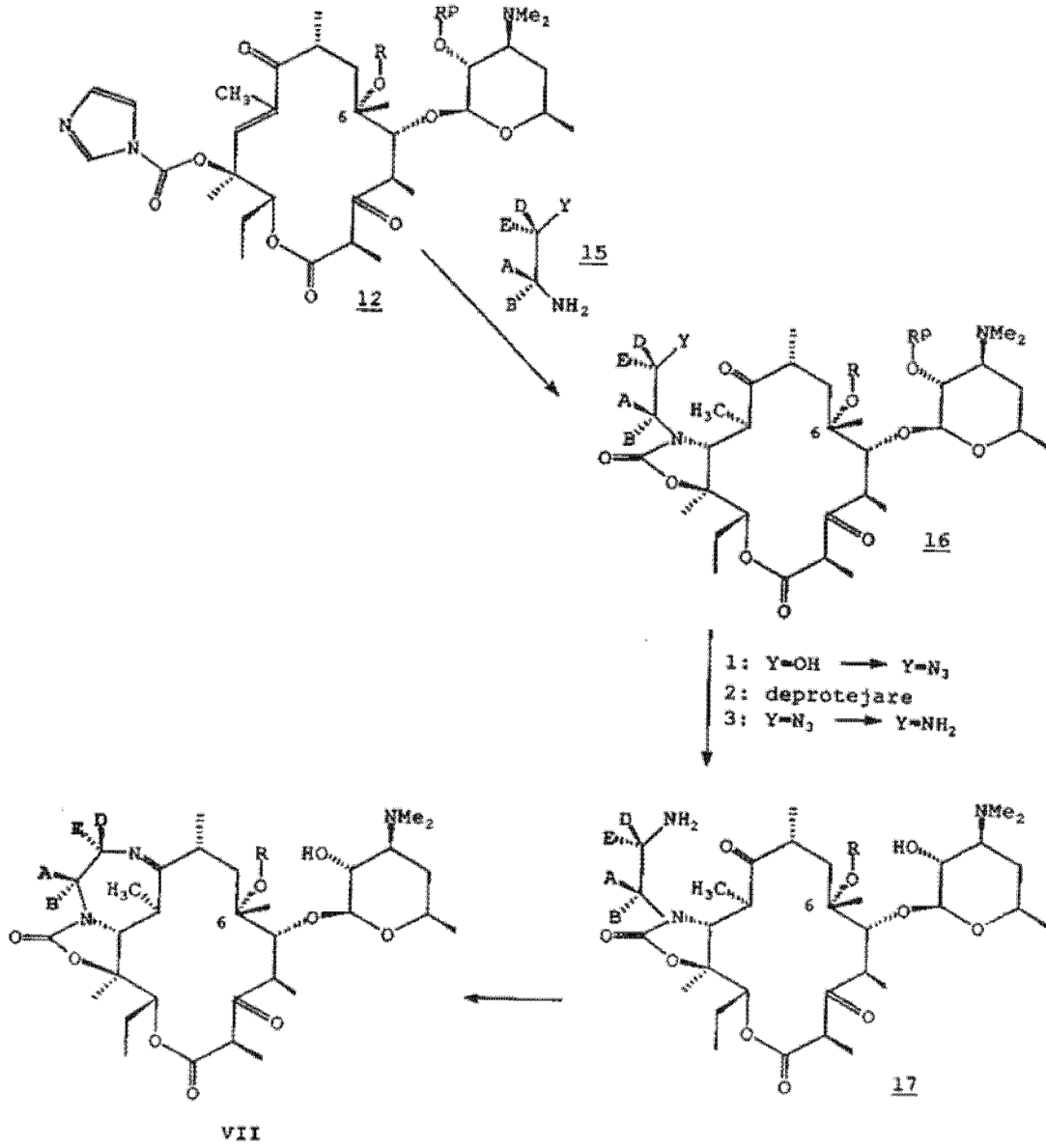
Schema 2



Schema 3a

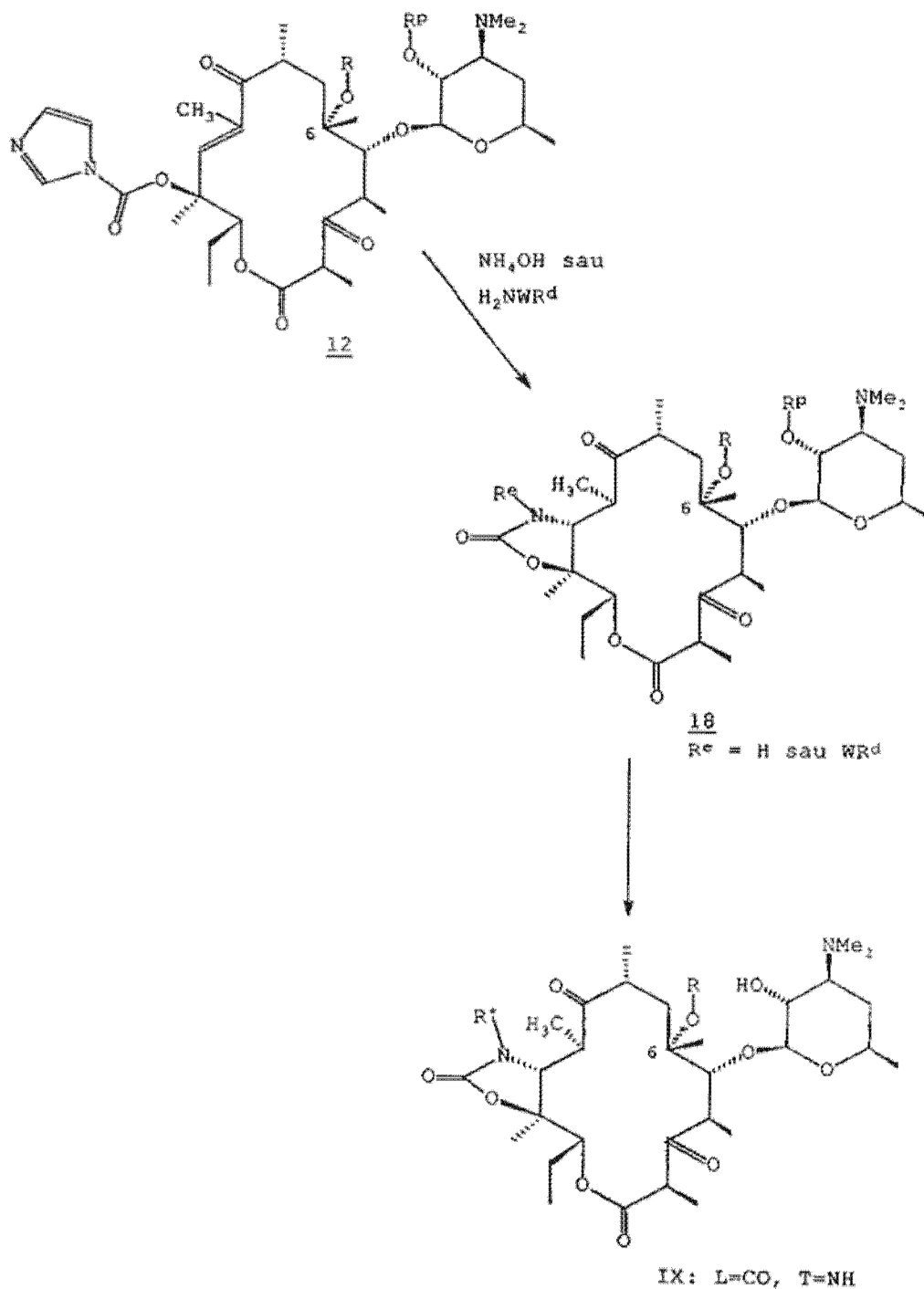


Schema 3b



1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33

Schema 4

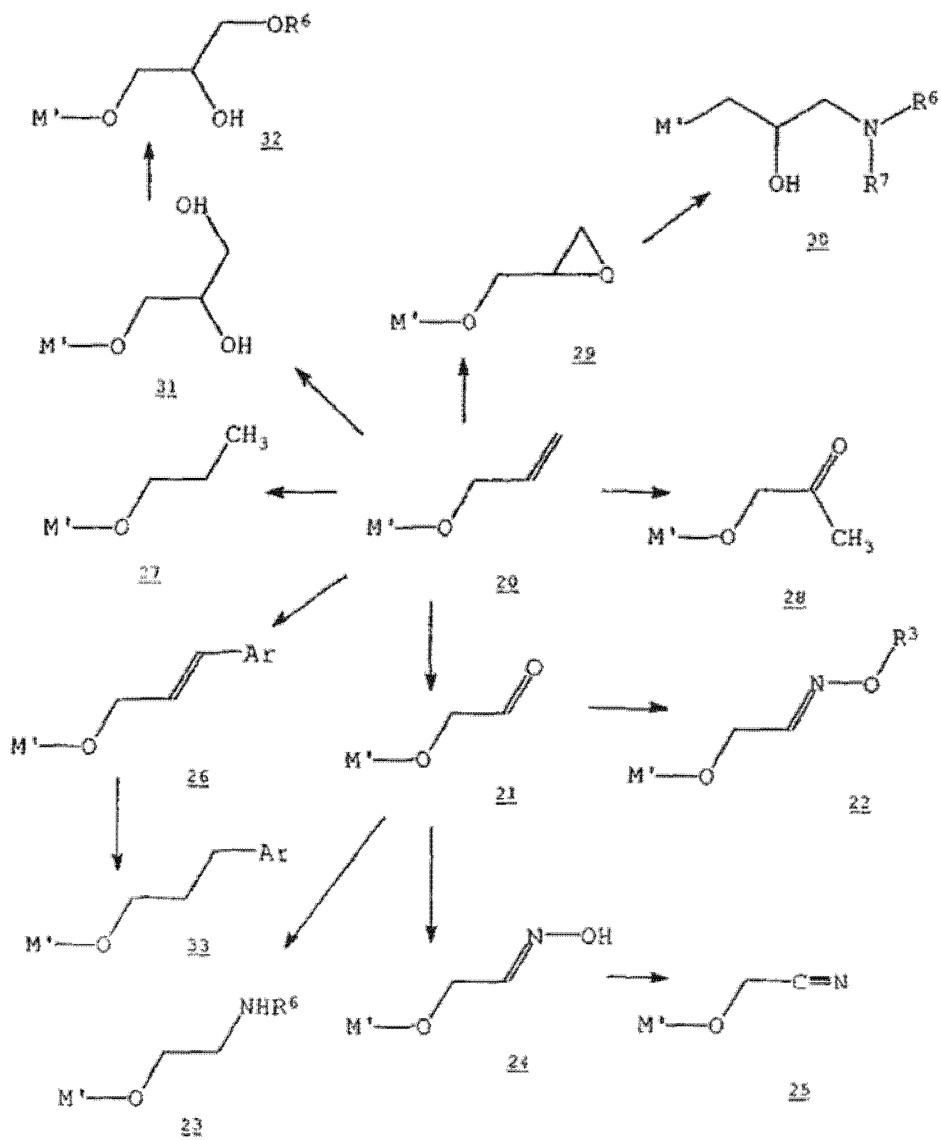


Derivatul de macrolidă 6-O-substituită dorit poate fi preparat direct, așa cum s-a descris mai sus, sau obținut prin modificarea chimică a unui derivat 6-O-substituit, preparat inițial. Exemplele reprezentative ale elaborării suplimentare ale poziției 6- sunt prezentate în schema 5. De exemplu, compusul 20, în care R este 6-O-CH₂CH=CH₂ și M' reprezintă sistemul de inel de macrolidă, poate fi derivat în continuare. Dubla legătură a compusului alil poate fi: a. redusă catalitic, pentru a da compusul 27 6-O-propil; b. tratată cu tetroxid de osmiu, pentru a da compusul 31 2,3,-dihidroxipropil care, în schimb, poate fi pus în funcțiune, cum ar fi prin esterificare cu un agent de acilare, cum ar fi o halogenură acil sau anhidridă acil, la fiecare atom de oxigen, pentru a da 32; c. oxidată cu acid m-cloroperoxibenzoic într-un solvent aprotic,

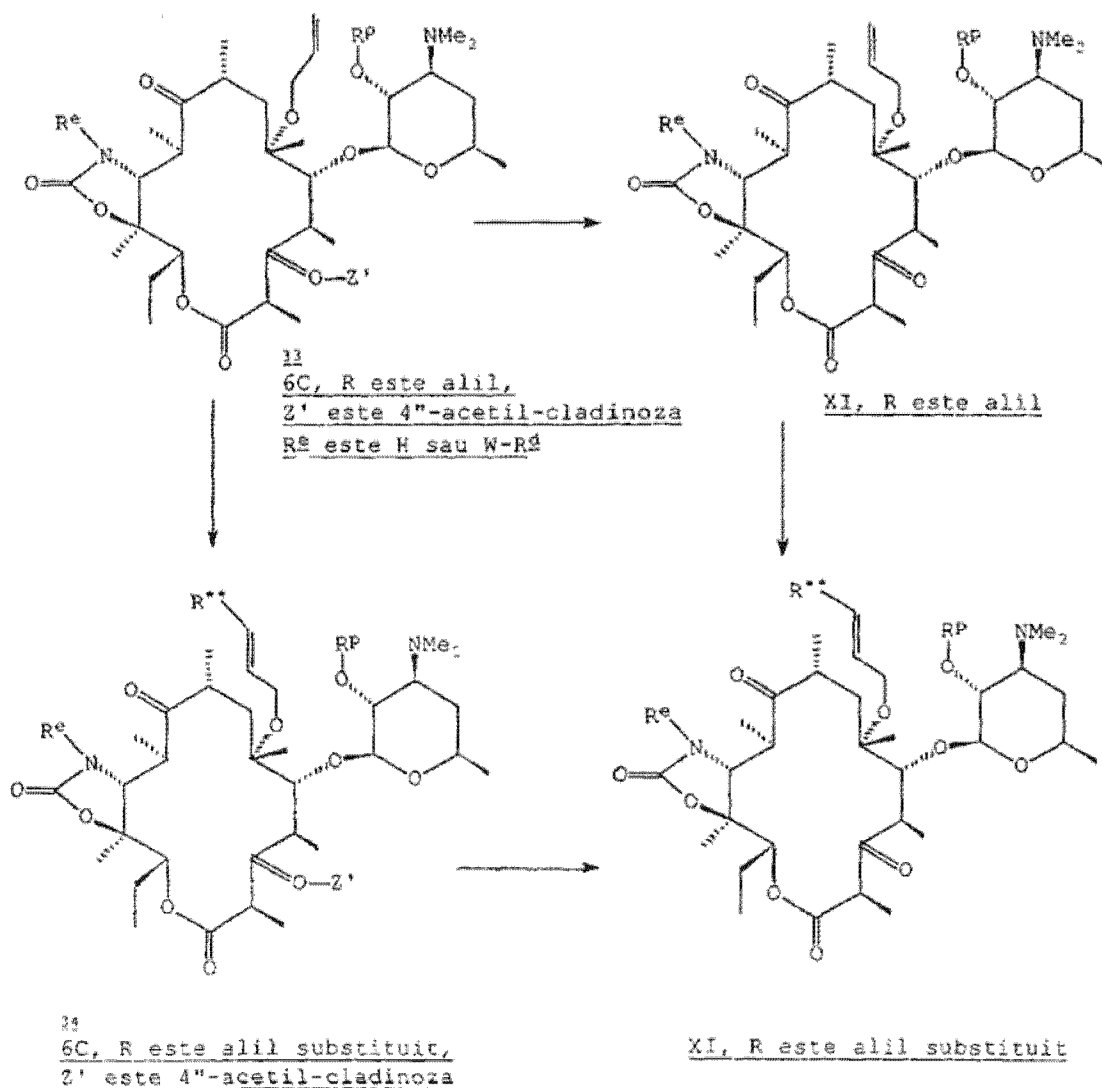
RO 123529 B1

- pentru a da compusul 29 epoxi metil, care poate fi deschis cu compuși nucleofilici, de exemplu, amine sau compuși heteroaril care conțin N, pentru a da compuși cu catene laterale 30, care conțin N-; d. oxidată în condiții Wacker, cum s-a descris de către Henry în *Palladium Catalized Oxidation of Hydrocarbons*, Reidel Publishig Co., Dordrecht, Holland, 1980, pentru a da compusul 28 6-O-CH₂-C(O)-CH₃; și e. ozonată, pentru a da aldehida 21, care poate, în schimb, să fie: 1. transformată în oximele 22 și 24 prin reacție cu H₂NOR³ sau respectiv, H₂NOH, sau 2. aminată reductiv, cum ar fi cu o amină corespunzătoare, în prezența unui agent de reducere borohidruură sau prin formarea iminei și reducere catalitică ulterioară, pentru a da amina 23. Reacția oximei 24 cu diizopropil carbodiimida într-un solvent aprotic, în prezența CuCl, dă nitrilul 25. Reacția lui 20 cu o halogenură de aril în condiții Heck (Pd(II) sau Pd(O), fosfină și amină sau bază anorganică, vezi *Organic Reactions*, 1982, 27,345-390, dă 26. Reducerea dublei legături în 26, de exemplu, folosind H₂ și paladiu pe cărbune, dă 33. 1
- Schema 6 descrie proceduri alternative, pentru prepararea compușilor cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d) - și R este alchenil substituit. Compusul 33 eritromicină 6-O-alil s-a transformat în compusul cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d) - și R este alil, prin îndepărtarea cladinozei și oxidarea grupării 3-hidroxi, așa cum s-a descris în schemele anterioare. Reacția ulterioară a compusului cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d)- și R este aril, cu un compus având formula R^{**}-halogen, în care R^{**} este aril, aril substituit, heteroaril sau heteroaril substituit, în condiții Heck cu (Pd(II) sau Pd(O), fosfină și amină sau bază anorganică, (vezi, *Organic Reactions*, 1982, 27, 345-390) dă produsul dorit cu formula XI, în care L este CO, T este N(R^d) și R este alchenil substituit. 3
- În mod alternativ, compusul 33 s-a transformat în compusul 6-O-(alchenil substituit) cu formula 34, prin reacția cu o halogenură aril, o halogenură aril substituit, o halogenură heteroaril sau halogenură heteroaril substituit, în condiții Heck cu (Pd(II) sau Pd(O), fosfină și amină sau bază anorganică, așa cum s-a descris deja. Compusul 34 poate apoi fi transformat în produsul dorit cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d)- și R este alchenil substituit, prin îndepărtarea cladinozei și oxidarea grupării 3-hidroxi, cum s-a descris în schemele anterioare. 5
- 7
- 9
- 11
- 13
- 15
- 17
- 19
- 21
- 23
- 25
- 27
- 29

Schema 5



Schema 6



Exemplele reprezentative ale elaborării suplimentare a poziției 6- s-au ilustrat în
 schema 7. Derivatul 6-O-substituit dorit poate fi preparat prin modificarea chimică a unui
 derivat de 6-O-propargil, preparat inițial. De exemplu, compusul 35, unde R este 6-O-CH₂-OCH
 și M', reprezintă sistemul inelar macrolidă, poate fi divizat suplimentar. Legătura triplă a
 compusului 35 alchină poate fi tratată cu o halogenură de aril. O halogenură de aril substituit,
 o halogenură de heteroaril sau halogenură de heteroaril substituit în prezența
 Pd(trifenilfosfină)₂Cl₂ și CuI în prezența unei amine organice, cum ar fi trietilamina, pentru a
 da compusul 36. De asemenea, compusul 35 poate fi tratat cu derivat de acid boric HB(OR^{ZZ}),
 în care R^{ZZ} este H sau alchil C₁-C₁₀, într-un solvent aprotic, la 0°C până la temperatura
 ambiantă, pentru a da compușii 37, care apoi s-au tratat cu Pd(trifenilfosfin)₄ și o halogenură
 de aril, o halogenură de aril substituit, o halogenură heteroaril sau o halogenură de heteroaril
 substituit în condiții de reacție Suzuki, pentru a da compușii 38. Compusul 35 poate fi tratat de
 asemenea cu N-halosuccinimidă în acid acetic, pentru a da compușii 39. De asemenea,
 compusul 35 poate fi tratat cu o halogenură alchenil substituită, cum ar fi Ar-CH=CH-halogen,

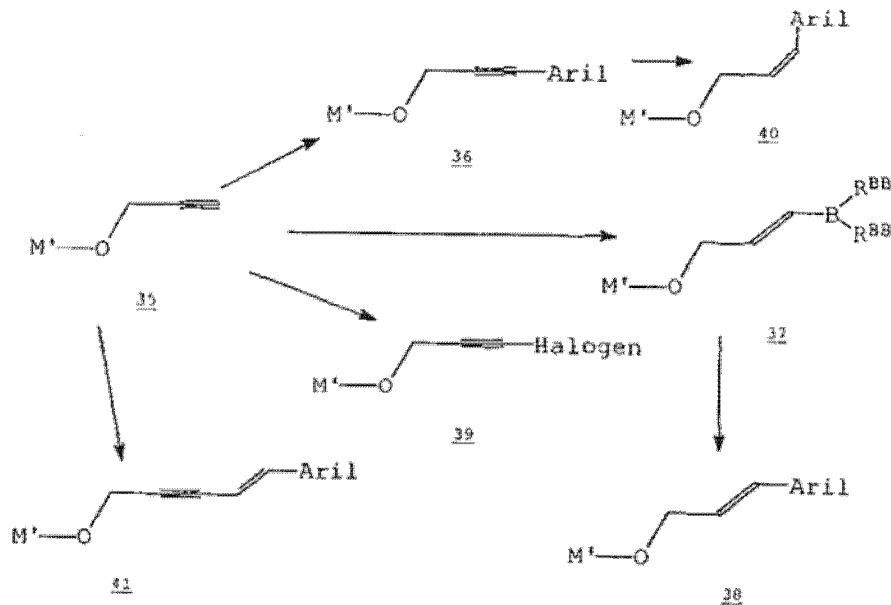
RO 123529 B1

1 în care Ar este aril, aril substituit, heteroaril sau heteroaril substituit, în prezența
Pd(trifenilfosfin)₂Cl₂ și CuI în prezența unei amine organice, cum ar fi trietilamină, pentru a da
3 compuși 41, substituiți corespunzător. Suplimentar, compusul 36 poate fi redus selectiv la
compusul 40 cis-olefin corespunzător, prin hidrogenare catalitică în etanol, la presiunea
5 atmosferică, în prezența a 5% Pd/BaSO₄ și chinolină (Rao et al., *J. Org. Chem.*, 1986,
51:4158-4159).

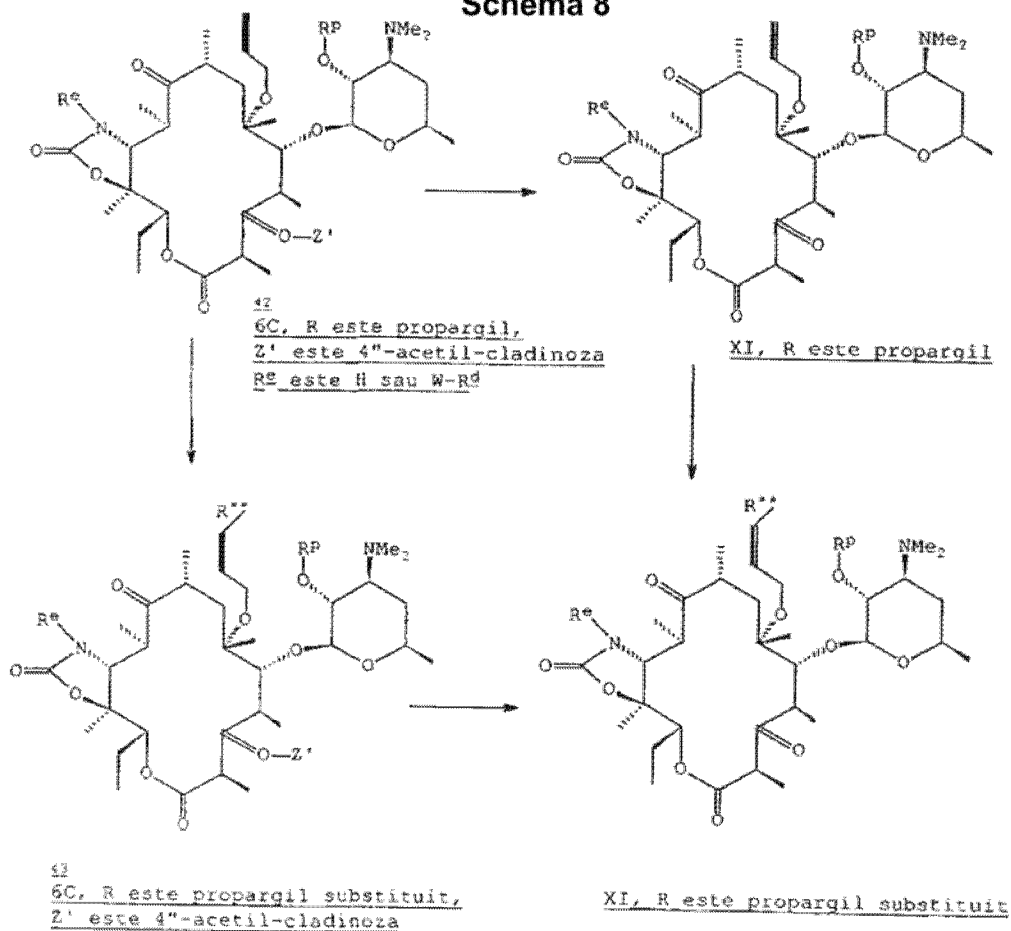
7 Schema 8 descrie proceduri alternative pentru prepararea compușilor cu formula XI,
în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d) - și R este alchinil substituit. Compusul 42
9 eritromicină 6-O-propargil poate fi transformat în compusul cu formula XI, în care L este CO,
T este N(R^d) și R este propargil, prin îndepărtarea cladinozei și oxidarea grupării 3-hidroxi, așa
11 cum s-a descris în schemele anterioare. Reacția ulterioară a compusului cu formula XI, în care
L este CO, T este N(R^d) și R este propargil, cu un compus având formula R^{**}-halogen, în care
13 R^{**} este aril, aril substituit, heteroaril sau heteroaril substituit, în prezența Pd(trifenilfosfin)₂Cl₂
cu CuI în prezența unei amine organice, cum ar fi trietilamină, dă produsul dorit cu formula XI,
15 în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d) - și R este alchinil substituit.

Compusul 42 s-a transformat în compusul 6-O-(alchinil substituit) cu formula 43, prin
17 reacția cu un compus având formula R^{**}-halogen, în care R^{**} este aril, aril substituit, heteroaril
sau heteroaril substituit, în prezența Pd(trifenilfosfin)₂Cl₂ cu CuI în prezența unei amine
19 organice, cum ar trietilamină, cum s-a descris deja. Compusul 43 s-a transformat apoi în
produsul dorit cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d)- și R este alchinil
21 substituit, prin îndepărtarea cladinoză și oxidarea grupării 3-hidroxi, așa cum s-a descris în
schemele anterioare.

23
25
27 **Schema 7**



Schema 8



Cele mai sus menționate pot fi înțelese mai bine prin referință la exemplele următoare care s-au prezentat pentru ilustrare și nu pentru a limita întinderea conceptului inventiv.

Exemplul 1. *Compusul cu formula viii: X este O, R este alil.*

Etapa 1a. *Compusul 4 de la schema 1a; V este N-O-(1-izopropoxiciclohexil), R este alil, R^p este trimetilsilil.*

La o soluție de 2',4''-bis-O-trimetilsilileritromicin A 9-[O-(1-izopropoxiciclohexil)oximă (1,032 g, 1,00 mmol) având temperatura de 0°C, preparată conform metodei din brevetul **US 4990602**, în 5 ml DMSO și 5 ml THF, s-a adăugat bromură de alil proaspăt distilată (0,73 ml, 2,00 mmol). După aproximativ 5 min, o soluție de *terț*-butoxid de potasiu (1M 2,0 ml, 2,0 ml) în 5 ml DMSO și 5 ml THF s-a adăugat în picătură, pe perioada a 4 h. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu apă și sare. Faza organică s-a concentrat în vid, pentru a da compusul dorit (1,062 g), ca o spumă albă.

Etapa 1b. *Compusul 5 de la schema 1a: V este NHO, R este alil.*

La o soluție a compusului rezultat de la etapa 1a (1,7 g) în 17 ml acetonitril și 8,5 ml apă, s-au adăugat 9 ml acid acetic la temperatura ambiantă. După câteva ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacție s-a diluat cu 200 ml toluen și s-a concentrat în vid. Reziduu obținut s-a găsit a conține materie primă nereacționată, astfel încât s-au adăugat acetonitril adițional (15 ml), apă (70 ml) și HOAc (2 ml). După 2 h, s-a adăugat un alicot de 1 ml HOAc adițional. După aproximativ încă trei ore, amestecul de reacție s-a plasat în congelator peste

RO 123529 B1

1 noapte. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă, s-a diluat
cu 200 ml toluen și s-a concentrat în vid. Reziduul s-a clătit de două ori cu toluen și s-a uscat
3 până la greutate constantă (1,524 g).

Etapa 1c. *Compusul 6 de la schema 1a; R este alil.*

5 Compusul rezultat de la etapa 1b (1,225 g) în 16 ml de etanol-apă 1:1 s-a tratat cu
NaHSO₃ (700 mg) și acid formic (141 μl) și s-a încălzit la 86°C, timp de 2,5 h. Amestecul de
7 reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura ambiantă, s-a diluat cu 5...6 ml apă, s-a
9 alcalinizat cu NaOH 1 N până la pH 9...10 și s-a extras cu acetat de etil. Extractele organice
combinat s-au spălat cu saramură (2x), s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și concentrat în vid.
11 Materialul brut s-a purificat pe cromatografie pe coloană, eluând cu 1% MeOH în clorură de
metilen care conține hidroxid de amoniu 1%, pentru a da 686 mg (57%) din compusul din titlu.
13 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,3(C-9), 174,8(C-1), 135,5(C-17), 116,3(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),
15 65,1 (C2'), 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),
17 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)⁺.

Etapa 1d. *Compusul de la schema 1b; R este alil.*

19 La o suspensie a compusului preparat în etapa 1 c (7,73 g, 10,0 mmol) în etanol (25
ml) și apă (75 ml), s-a adăugat HCl 1 M apos (18 ml), timp de 10 min. Amestecul de reacție
21 s-a agitat timp de 9 h, la temperatura ambiantă și apoi s-a lăsat să stea în frigider peste
noapte. NaOH 2 M apos (9 ml, 18 mmol) care a rezultat în formarea unui precipitat alb.
23 Amestecul s-a diluat cu apă și s-a filtrat. Solidul s-a spălat cu apă și s-a uscat în vid, pentru
a da compusul 7 descladinozil (3,11 g).

Etapa 1e. *Compusul 8 de la schema 1b; R este aril, R^p este benzoil.*

25 La o soluție a produsului etapei 1d (2,49 g, 4,05 mmol) în diclorometan (20 ml), s-a
adăugat anhidridă benzoică (98%, 1,46 g, 6,48 mmol) și trietilamină (0,90 ml, 6,48 mmol) și
27 suspensia albă s-a agitat timp de 24 h, la temperatura ambiantă. S-a adăugat carbonat de
sodiu 5% apos și amestecul s-a agitat timp de 20 min. Amestecul s-a extras cu diclorometan.
29 Faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a spălat pe sulfat de
sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silicagel (acetona-
31 hexani 30%) a dat compusul din titlu (2,46 g) ca un solid alb.

33 **Etapa 1f.** *Compusul 9 de la schema 1b; R este alil, R^p este benzoil; la fel și compusul
cu formula ii, R^a este OH, R^c este benzoil.*

35 La o soluție la -10°C sub N₂ de N-clorosuccinimidă (0,68 g, 5,07 mmol) în diclorometan
(20 ml), s-a adăugat dimetilsulfură (0,43 ml, 5,92 mmol), pe durata a 5 min. Depunerea albă
37 rezultată s-a agitat timp de 20 min, la -10°C și apoi o soluție a compusului rezultat de la etapa
1e (2,43 g, 3,38 mmol) în diclorometan (20 ml) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a agitat
39 timp de 30 min, la -10 până la -5°C. Trietilamina (0,47 ml, 3,38 mmol) s-a adăugat în picătură
pe durata a 5 min și amestecul de reacție s-a agitat, timp de 30 min, la 0°C. Amestecul de
41 reacție s-a extras cu diclorometan. Faza organică s-a spălat de două ori cu bicarbonat de
sodiu 5% apos și o dată cu saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid,
43 pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silicagel (30% acetona-hexani) a dat compusul
din titlu (2,27 g) ca o spumă albă.

45 **Etapa 1g.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este alil*

O soluție a compusului rezultat de la etapa 1 f (719 mg, 1,0 mmol) în metanol (20 ml)
47 s-a agitat la reflux, timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a
purificat prin cromatografie pe silicagel (95:5:0,5 diclorometan-metano-amoniac), pentru a da
49 compusul dorit (57,7 mg) ca o spumă albă.

RO 123529 B1

^{13}C RMN (CDCl_3) 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, 69,0, 65,9, 64,6, 50,6, 45,4, 45,1,40,2, 38,6, 37,8, 31,6, 28,4, 21,8, 21,3, 20,3, 18,1, 16,5, 14,7, 12,8, 12,3, 10,6. 1
MS(FAB) + m/e 614 (M+H)⁺. 3

Exemplul 2. *Compusul cu formula viii: X este NQH, R este alil.* La o soluție a compusului rezultat de la exemplul 1 (122 mg, 0,2 mmol) în etanol, s-a adăugat clorhidrat de hidroxilamină (76 mg, 1,1 mmol) și trietilamină (56 μl , 0,4 mmol), și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte, la 80°C. Amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a reluat în acetat de etil. Faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat oxima E (42 mg) și oxima Z (38 mg) ca spume albe. 5
7
9
11

^{13}C RMN (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, 74,1, 70,3, 70,2, 69,4, 65,9, 64,7, 50,6, 45,2, 40,2, 37,3, 33,1, 28,4, 21,9, 21,3, 20,3, 16,5, 14,9, 14,7, 12,8, 10,7. 13
MS(FAB) + m/e 629 (M+H)⁺. 15

Exemplul 3. *Compusul cu formula viii: X este O, R este propil.* O soluție a compusului care rezultă de la exemplul 1 (122 mg, 0,2 mmol) în etanol s-a spălat cu azot și s-a adăugat 10% paladiu pe cărbune (20 mg). Amestecul s-a spălat apoi cu hidrogen și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte, sub presiune pozitivă de hidrogen. Amestecul de reacție s-a filtrat și concentrat în vid, pentru a da o sticlă. Cromatografia pe silicagel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul din titlu ca un solid alb. 17
19
21

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 220,2(C-9), 206,5(C-3), 169,9(C-1), 102,7, 78,1,70,3, 69,4, 65,9, 64,5, 50,6, 45,4, 44,7, 40,2, 38,8, 37,5, 28,4, 22,3, 21,9, 20,3, 18,3, 16,5, 14,9, 14,7, 12,4, 10,6, 10,2. 23
MS(FAB) + m/e 616 (M+H)⁺. 25

Exemplul 4. *Compusul cu formula viii: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CHO}$.*

Etapa 4a. *Compusul cu formula viii: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CHO}$ N-oxid.* 27

S-a trecut ozon printr-o soluție -78°C în diclorometan (100 ml) a compusului rezultat de la exemplul 1 (2,45 g, 4,0 mmol) timp de 45 min. Amestecul de reacție s-a spălat apoi cu azot timp de 10 min. S-a adăugat sulfura de dimetil (1,46 ml, 20 mmol) la -78°C și amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min la 0°C. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă (2,78 g) care s-a folosit fără purificare suplimentară. 29
31

Etapa 4b. *Compusul cu formula viii: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CHO}$.* 33

Compusul dorit s-a preparat prin încălzirea unei soluții în THF (40 ml) a compusului rezultat de la etapa 4a (2,78 g, 4,0 mmol) și trifenilfosfină (2,26 g, 10,0 mmol) la 55°C, timp de 2,5 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. 35

Cromatografia pe silicagel (1:1 acetonă-hexan, apoi 75:25:0,5 acetonă-hexan-trietilamină) a dat compusul dorit (1,29 g) ca o spumă albă. 37

MS(FAB) + m/e 616 (M+H)⁺. 39

Exemplul 5. *Compusul cu formula viii: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$.* La o soluție în metanol (5 ml) a compusului preparat în exemplul 4 (46 mg, 0,08 mmol), s-a adăugat trietilamină (31 μl , 0,225 mmol) și clorhidrat de hidroxilamină (7,7 mg, 0,112 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 6 h, la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o sticlă transparentă. Cromatografia pe silicagel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul din titlu (29 mg) ca un solid alb. 41
43
45

MS(FAB) + m/e 631 (M+H)⁺. 47

RO 123529 B1

1 **Exemplul 6.** *Compusul cu formula viii: X este NOH, R este -CH₂CH=NOH.* Compusul
din titlu (7,0 mg) s-a obținut de la cromatografia descrisă în exemplul 5. MS(FAB)⁺ m/e
3 631(M+H)⁺. MS(FAB) + m/e 645 (M+H)⁺.

5 **Exemplul 7.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este -CH₂CN.* La o soluție sub azot
a compusului preparat în exemplul 5 (168 mg, 0,267 mmol) în THF (5 ml), s-a adăugat
7 diizopropilcarbodiimidă (83 μl, 0,534 mmol) și CuCl (2,7 mg, 0,027 mmol) și amestecul de
9 reacție s-a agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție s-a reluat în
acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de
11 sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o sticlă transparentă. Cromatografia pe silicagel
(95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul din titlu (63 mg) ca un solid alb.
13 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,5(C-9), 205,6(O-3), 169,9(O-1), 103,4, 81,3, 78,2, 77,4, 77,1, 74,0,
69,7, 69,1, 65,9, 51,1, 48,6, 46,7, 44,3, 40,2, 38,0, 37,6, 28,2, 23,2, 21,2, 19,7, 17,8, 16,1,
14,4, 11,9, 10,5, 10,5.
MS(FAB)⁺ m/e 613 (M+H)⁺.

15 **Exemplul 8.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este -CH₂CH₃NH₂.* La o soluție în
metanol a compusului preparat în exemplul 4 (170 mg, 0,276 mmol), s-a adăugat acetat de
17 amoniu (212 mg, 2,76 mmol) și amestecul s-a răcit până la 0°C. S-a adăugat cianoborohidru
de sodiu (34 mg, 0,553 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min, la 0°C.
19 Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos,
tris(hidroximetil)aminometan 2% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și
21 s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (90:10:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a
dat compusul din titlu (90 mg) ca un solid alb.
23 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,0(O-9), 206,3(O-3), 170,6(C-1), 102,7, 78,9, 78,5, 74,9,70,3, 69,3,
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,
25 16,6,14,9,12,8,12,4,10,9.
MS(FAB) + m/e 617 (M+H)⁺.

27 **Exemplul 9.** *Compusul cu formula viii: X este O. R este -CH₂CH₂NHCH₂-fenil.* La o
soluție în metanol (10 ml) a compusului preparat în exemplul 4 (121,3 mg, 0,200 mmol), s-a
29 adăugat acid acetic (114 μl, 2,00 mmol) și benzilamină (218 mg, 2,00 mmol) și amestecul s-a
agitat timp de 10 min. S-a adăugat cianoborohidru (24,8 mg, 0,400 mmol) și apoi s-a
31 adăugat și agitarea s-a continuat timp de 5 h . Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil
și s-a spălat cu carbonat de sodiu 5% apos, tris(hidroximetil)aminometan 2% apos și
33 saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel
(95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac), urmată de o a doua cromatografie (50:50:0,5
35 acetonă-hexani-trietilamină) a dat compusul din titlu (82 mg) ca o spumă albă.
¹³C RMN (CDCl₃) 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,
37 75,1, 74,8, 70,2, 69,4, 67,8, 65,9, 61,7, 53,2, 50,7, 48,2, 45,6, 44,8, 40,2, 38,8, 38,0, 28,3,
21,9, 21,3, 20,6, 18,8, 16,6, 14,6, 12,6, 12,3, 10,7. MS (FAB)⁺ m/e 707 (M+H)⁺.

39 **Exemplul 10.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-fenil.* La
o soluție la 0°C în metanol (10 ml), a compusului preparat în exemplul 4(121,3 mg,
41 0,200 mmol), s-a adăugat acid acetic (114 μl, 2,00 mmol) și amestecul s-a agitat timp de
10 min. Cianoborohidru de sodiu (24,8 mg, 0,400 mmol) și amestecul de reacție s-au agitat
43 timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu carbonat de sodiu

RO 123529 B1

5% apos, tris(hidroximetil)aminometan 2% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și 1
s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (90:10:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a
dat compusul din titlu (60,1 mg) ca o spumă albă. 3
MS(FAB) + m/e 712 (M+H)⁺.

Exemplul 11. *Compusul cu formula viii: X este O, R este -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₂)-* 5
CH₂-fenil. La o soluție în metanol (10 ml) a compusului preparat în exemplul 4 (121,3 mg, 7
0,200 mmol), la 0°C, s-a adăugat clorhidratul esterului metilic al L-fenilalaninei (129 mg, 7
0,600 mmol) și amestecul s-a agitat timp de 22 h. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat
de etil și s-a spălat cu carbonat de sodiu 5% apos, tris(hidroximetil)aminometan 2% apos și 9
saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe
silicagel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul din titlu (60,1 mg) ca o 11
spumă albă.

¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,8(C-9), 206,4(C-3), 170,5(C-1), 170,4, 137,5, 129,4, 128,2, 126,4, 13
102,4, 78,8, 78,4, 75,2, 74,9, 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. 15
MS(FAB) + m/e 779 (M+H)⁺.

Exemplul 12. *Compusul cu formula viii: X este O, R este -CH₂CH₂NCH₂-(4-piridil).* 17
Compusul s-a preparat conform metodei rxemplului 10, cu excepția înlocuirii fenilaminei cu 4-
aminometilpiridina. 19

¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,8(C-9), 206,2(C-3), 170,6(C-1), 149,7, 148,2, 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
21,8, 21,3, 20,6, 18,7, 16,6, 14,6, 12,6, 12,2, 10,7. 21
MS(FAB) + m/e 708 (M+H)⁺. 23

Exemplul 13. *Compusul cu formula viii: X este O, R este -CH₂CH₂NHCH₂-(4-chinolil).*
La o soluție a compusului preparat în exemplul 8 (90 mg, 0,15mmol) în metanol (2 ml), s-a 25
adăugat 4-chinolinocarboxaldehidă (23 mg, 0,15 mmol), acid acetic (8,6 μl, 0,15 mmol) și
cianoborohidruură de sodiu (9,4 mg, 0,15 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 h. 27
Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu carbonat de sodiu 5% apos,
tris(hidroximetil)aminometan și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid. 29
Cromatografia pe silicagel (90:10:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul din titlu
(32 mg) ca un solid alburii. 31
MS(FAB)+ m/e 758 (M+H)⁺.

Exemplul 14. *Compusul cu formula viii: X este O, R este -CH₂CH=CH-fenil.* 33

Etapa 14a. *Compusul 9 de la schema 2: X este O, R este -CH₂CH=CH-fenil, R^p este* 35
benzoi.

La o soluție sub azot a compusului preparat în exemplul 1, etapa 6 (717 mg, 37
1,00 mmol), acetat de paladiu(II) (22 mg, 0,100 mmol) și trifenilfosfină (52 mg, 0,200 mmol) în
acetonitril (5 ml), s-a adăugat iodobenzen (200 μl, 2,00 mmol) și trietilamină (280 μl, 39
2,00 mmol) și amestecul s-a răcit până la -78°C, s-a degazat și s-a izolat. Amestecul de reacție
s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat de două ori cu bicarbonat de sodiu 5% apos, o dată cu
tris(hidroximetil)aminometan 2% apos și o dată cu saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a 41
filtrat și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-
amoniac) a dat compusul din titlu (721 mg) ca o spumă alburie. 43

RO 123529 B1

1 **Etapa 14b.** *Compusul cu formula vii: X este O, R este -CH₂CH=CH-fenil.*

2 Deprotejarea compusului preparat în etapa 14a a fost realizată prin încălzirea în
3 metanol, conform procedurii exemplului 1, etapa g.

4 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,4(C-9), 206,3(C-3), 169,8(O1), 137,0, 132,6, 128,3, 127,3, 126,7,
5 126,6, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,3, 69,5, 69,1, 65,9, 64,2, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,7,
6 28,3, 21,9, 21,2, 20,3, 18,1, 16,5, 14,6, 13,0, 12,3, 10,8.

7 MS(FAB) + m/e 690 (M+H)⁺.

8 **Exemplul 15.** *Compusul cu formula vii: X este O, R este -CH₂CH₂CH-fenil.* O soluție
9 a compusului preparat în exemplul 14 (170 mg, 0,247 mmol) în metanol (10 ml) s-a purjat cu
10 azot. S-a adăugat paladiu 10% pe carbon (50 mg) și amestecul s-a purjat cu hidrogen și s-a
11 agitat timp de 18 h, sub presiune pozitivă de hidrogen. Amestecul de reacție s-a filtrat prin
12 celită și turta de filtrare s-a clătit cu diclorometan. Filtratul s-a concentrat în vid, pentru a da o
13 sticlă incoloră. Sticla s-a reluat în eter, s-a adăugat hexan și solvenții s-au îndepărtat în vid,
14 pentru a da compusul din titlu (67 mg) ca un solid alb.

15 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 220,2(C-9), 206,5(C-3), 170,0(C-1), 142,3, 128,4, 128,4, 128,1, 125,4,
16 102,6, 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,
17 32,1, 30,3, 28,4, 21,9, 21,3, 20,2, 18,4, 16,5, 14,9, 12,4, 10,6.

18 MS(FAB) + m/e 692 (M+H)⁺.

19 **Exemplul 16.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este -CH₂CH=CH-(4-metoxifenin.*
20 *Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 14, cu excepția înlocuirii*
21 *iodobenzenului cu 4-iodoanisol.*

22 MS(FAB) + m/e 720 (M+H)⁺.

23 **Exemplul 17.** *Compusul cu formula viii: X este O. R este -CH₂CH=CH-(4-clorofenin.*
24 *Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 14, cu excepția înlocuirii iodobenzen*
25 *cu 1-cloro-4-iodobenzen.*

26 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,6(C-9), 206,0(C-3), 169,8(C-1), 139,6, 135,5, 131,3, 128,5, 127,9,
27 127,3, 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,
28 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0, 16,5, 14,6, 12,2, 10,8.

29 MS(FAB) + m/e 724 (M+H)⁺.

30 **Exemplul 18.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil).*

31 **Etapa 18a.** *Compusul 9 de la schema 2: X este O, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil), R^p*
32 *este benzoil.*

33 Un amestec al compusului preparat în exemplul 1, etapa f (1,80 g, 0,25 mmol), acetat
34 de paladiu(II) (11 mg, 0,05 mmol) și tri-o-tolilfosfină (30 mg, 0,10 mmol) în 3-bromochinolină
35 (68 μl, 0,5 mmol) în acetonitril (2 ml) s-a răcit până la -78°C, degazat și s-a izolat. Amestecul
36 de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu carbonat de sodiu 5% apos,
37 tris(hidroximetil)aminometan 2% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și
38 s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (98:2 diclorometan-metanol) a dat compusul
39 din titlu (186 mg) ca o spumă alburie.

40 MS(FAB) + m/e 845 (M+H)⁺.

41 **Etapa 18b.** *Compusul cu formula vii: X este O, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil).*

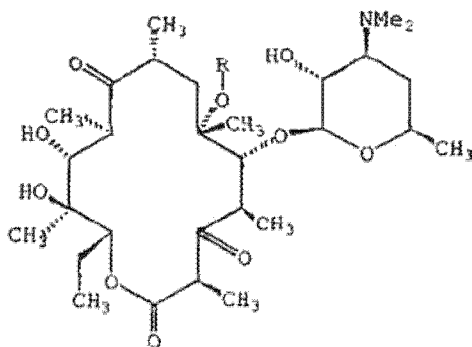
42 Deprotejarea compusului preparat în etapa 18a a fost realizată prin încălzirea în metanol,
43 conform procedurii exemplului 1, etapa g.

RO 123529 B1

^{13}C RMN (CDCl_3) 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, 45,3, 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. 1

MS(FAB) + m/e 741 (M+H)⁺. 3

Folosind procedurile descrise în exemplele și schemele precedente, și metodele cunoscute în domeniul chimiei organice sintetice, pot fi preparați compușii următori cu formula VIII, în care X este O. Acești compuși, având R substituent, așa cum s-a descris în tabelul de mai jos, au formula: 5



Exemplul	Substituent
19	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
20	R este $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$
21	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
22	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$
23	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
24	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-morfolinil})$
25	R este $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
26	R este $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$
27	R este $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$
28	R este $-\text{CH}_2\text{F}$
29	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
30	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_3$
31	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
32	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$
33	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
34	R este $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$

RO 123529 B1

Tabel (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31

Exemplul	Substituent
35	R este -ciclopropil
36	R este -CH ₂ OCH ₃
37	R este -CH ₂ CH ₂ F
38	R este -CH ₂ -ciclopropil
39	R este -CH ₂ CH ₂ CHO
40	R este -C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₃
41	R este -CH ₂ -(4-nitrofenil)
42	R este -CH ₂ -(4-clorofenil)
43	R este -CH ₂ -(4-metoxifenil)
44	R este -CH ₂ - (4-cianofenil)
45	R este -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₃
46	R este -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₂ CH ₃
47	R este -CH ₂ CH=CHCH ₃
48	R este -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃
49	R este -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₂ CH ₃
50	R este -CH ₂ CH=CHSO ₂
51	R este -CH ₂ OC≡Si(CH ₃) ₃
52	R este -CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
53	R este -CH ₂ C≡CCH ₃
54	R este -CH ₂ -(2-piridil)
55	R este -CH ₂ -(3-piridil)
56	R este -CH ₂ -(4-piridil)
57	R este -CH ₂ -(4-chinolil)
58	R este -CH ₂ NO ₂
59	R este -CH ₂ C(O)OCH ₃
60	R este -CH ₂ C(O)-fenil
61	R este -CH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃
62	R este -CH ₂ Cl
63	R este -CH ₂ S(O) ₂ -fenil
64	R este -CH ₂ CH=CHBr

Exemplul	Substituent
65	R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil)
66	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil)
67	R este -CH ₂ CH=CH-(5-chinolil)
68	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolil)
69	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolil)
70	R este -CH ₂ CH=CH-(7-benzimidazolil)

Exemplul 71. Compusul cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH₂.

Etapa 71a. Compusul 10 de la schema 2: R este R este -CH₂CH=CH₂, R^p este benzoil.

La o soluție la -35°C sub azot în THF (60 ml), a compusului preparat în exemplul 1, etapa f (3,58 g, 5,00 mmol), s-a adăugat hexametildisilazidă de sodiu (1,0 M în THF, 5,5 ml, 5,5 mmol) și suspensia albă rezultată s-a agitat, timp de 30 min. O soluție de carbonildimidazol (4,05 g, 25 mmol) în THF (40 ml) s-a adăugat în picătură, pe durata a 20 min, la -35°C și apoi baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (30% acetonă-hexan) a dat compusul din titlu (2,6 mg) ca o spumă albă.
MS(FAB) + m/e 744 (M+H)⁺.

Etapa 71b. Compusul cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH₂.

Deprotejarea compusului preparat în etapa 71a a fost realizată prin încălzirea în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g.

¹³C RMN (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, 21,2, 20,5, 18,3, 14,5, 13,6, 12,6, 10,6.

MS(FAB) + m/e 640 (M+H)⁺.

Exemplul 72. Compusul cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-fenil.

Etapa 72a. Compusul 10 de la schema 2; R este -CH, CH=CH-fenil, R^p este benzoil.

O soluție a compusului preparat în exemplul 1, etapa a (150 mg, 0,20 mmol), în THF (5 ml), s-a răcit până la -35°C și s-a spălat cu azot, hexametildisilazidă de litiu (1,0 M în THF, 0,22 ml, 0,22 mmol) pe durata a 2 min la -35°C. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 10 min la -35°C și apoi s-a adăugat în picătură, pe durata a 2 min, o soluție de carbonildiimidazol (162 mg, 1,00 mmol) în THF (3 ml). Baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a agitat, timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a răcit până la 0°C și s-a adăugat KH₂PO₄ 0,5 M apos. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (30% acetonă-hexan) a dat compusul din titlu (87 mg) ca un solid alb.

MS(FAB) + m/e 820 (M+H)⁺.

Etapa 72b. Compusul cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-fenil.

Deprotejarea compusului preparat în etapa 72a a fost realizată prin încălzirea în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g.

RO 123529 B1

1 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 212,4(C-9),205,2(C-3), 168,3(C-1), 153,3, 136,4, 134,9, 128,3, 127,6,
124,7, 103,2, 84,5, 80,8, 78,7, 70,3, 69,6, 65,9, 64,5, 50,9, 46,9, 44,4, 40,2, 39,1, 37,8, 28,3,
3 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,7, 12,6, 10,8.

MS(FAB) + m/e 716 (M+H)⁺.

5 **Exemplul 73.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂CH₂-fenil.*

Etapa 73a. *Compusul 8 de la schema 1b: R este -CH₂CH₂CH₂-fenil, R^p este benzoil.*

7 Compusul dorit s-a preparat prin reacția compusului exemplului 15, cu anhidridă benzoică, conform procedurii exemplului 1, etapa e.

9 **Etapa 73b.** *Compusul 10 de la schema 1 b: R este -CH₂CH₂CH₂-fenil, R^p este benzoil.*

11 O soluție a compusului preparat în etapa 73a (104 mg, 0,13 mmol) în THF (5 ml) s-a răcit până la -35°C și s-a spălat cu azot, hexametildisilazidă de litiu (1,0 M în THF, 0,16 ml, 0,16 mmol), pe durata unui minut, la -35°C. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 10 min la
13 -35°C și apoi o soluție de carbonildiimidazol (105 mg, 0,65 mmol) în THF (3 ml) s-a adăugat în picătură, pe durata unui minut. Baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a
15 agitat, timp de 30 min. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a
17 concentrat în vid, pentru a da o sticlă incoloră. Cromatografia pe silicagel (30% acetonă-hexan) a dat compusul din titlu (63 mg) ca un solid alb.

19 MS(FAB) + m/e 822 (M+H)⁺.

Etapa 73c. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂CH₂-fenil.*

21 Deprotejarea compusului preparat în etapa 73b a fost realizată prin încălzirea în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g.

23 ^{13}C RMN (CDCl_3) 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,
25 30,4, 28,4, 22,6, 21,2, 20,3, 18,5, 14,6, 13,4, 13,3, 12,6, 10,4.

MS(FAB) + m/e 718 (M+H)⁺.

27 **Exemplul 74.** *Compus cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-clorofenil).*

29 **Etapa 74a:** *Compusul 10 de la schema 2: R este -CH₂CH=CH-(4-clorofenil), R^p este benzoil.*

31 O soluție a compusului de formula 10 (R este -CH₂CH=CH-(4-clorofenil), R^p este benzoil), preparat ca în exemplul 17, (165 mg, 0,20 mmol) în THF (5 ml), s-a răcit până la -
33 35°C și s-a spălat cu azot, hexametildisilazidă de litiu (1,0 M în THF, 0,22 ml, 0,22 mmol), pe durata a 2 min, la -35°C. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 10 min la -35°C și apoi s-a
35 adăugat în picătură, pe durata a 2 min, o soluție de carbonildiimidazol (105 mg, 0,65 mmol) în THF (3 ml). Baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min.
37 Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu apos 5% și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, până la o sticlă incoloră
39 (219 mg), care s-a folosit fără purificare suplimentară.

MS(FAB) + m/e 854 (M+H)⁺.

41 **Etapa 74b.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-clorofenil).*

43 Deprotejarea compusului preparat în etapa 74a a fost realizată prin încălzirea în metanol, conform procedurii exemplului 1, etapa g.

RO 123529 B1

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 212,4(C-9), 205,1(C-3), 168,6(C-1), 153,3, 135,0, 133,2, 128,5, 128,3, 125,5, 103,2, 84,5, 80,7, 78,8, 78,0, 69,6, 65,0, 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.

MS(FAB) + m/e 750 (M+H)⁺.

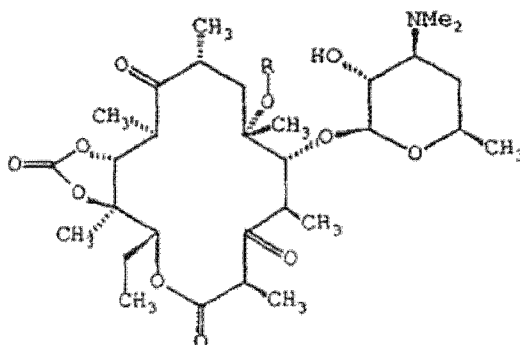
Exemplul 75. Compusul cu formula ix: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-chinolil).

Compusul cu formula 10 (R este -CH₂CH=CH-(4-chinolil), R^p este benzoil), preparat ca în exemplul 18, s-a transformat la compusul din titlu, folosind procedura exemplului 71, etapele a și b.

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 212,4(C-9), 205,2(C-3), 168,7(01), 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, 70,3, 69,6, 65,9, 64,3, 50,9,44,5, 40,3, 39,0, 37,8, 28,4, 22,8, 21,2, 20,4, 18,1, 14,7, 14,4,13,5, 12,6, 10,6.

MS(FAB) + m/e 767 (M+H)⁺.

Folosind procedurile descrise în exemplele și schemele precedente și metodele cunoscute în domeniul chimiei organice de sinteză, pot fi preparați compușii următori cu formula IX, în care L este CO și T este O. Acești compuși au substituentul R așa cum este redat în tabelul de mai jos și următoarea formulă:



Exemplul	Substituent
76	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₃
77	R este -CH ₂ CH ₂ NH ₂
78	R este -CH ₂ CH=NOH
79	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
80	R este -CH ₂ F
81	R este -CH ₂ CH ₂ -fenil
82	R este -CH ₂ CH ₂ -(4-piridil)
83	R este -CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil)
84	R este -CH ₂ CH(OH)CN
85	R este -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -fenil

RO 123529 B1

Tabel (continuare)

Exemplul	Substituent
86	R este $-\text{CH}_2\text{CN}$
87	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-metoxifenil})$
88	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-fluorofenil})$
89	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-chinolil})$
90	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-fenil}$
91	R este $-\text{CH}_2\text{-fenil}$
92	R este $-\text{CH}_2\text{-(4-piridil)}$
93	R este $-\text{CH}_2\text{-(4-chinolil)}$
94	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-piridil})$
95	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-piridil)}$
96	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinolil})$
97	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-chinolil)}$
98	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-chinolil})$
99	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-chinolil)}$
100	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-benzoxazolil})$
101	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-benzimidazolil})$

Exemplul 102. Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH. R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Etapa 102a. Compusul 11 de la schema 2; R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p este benzoil.

La o soluție a compusului 10 (R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p este benzoil) preparat în etapa 71, etapa a (2,59 g, 3,48 mmol) în benzen (100 ml), s-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (DBU, 5,0 ml, 34 mmol). Amestecul de reacție s-a spălat cu azot, s-a încălzit până la 80°C și s-a agitat timp de 3,5 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la 0°C și s-a adăugat NaH_2PO_4 0,5 M (100 ml). Amestecul s-a extras de două ori cu acetat de etil și straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silicagel (30% acetonă-hexan) a dat compusul din titlu (1,74 g) ca un solid alb.

MS(FAB) + m/e 700 (M+H)⁺.

Etapa 102b. Compusul 12 de la schema 3a: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p este benzoil.

O soluție în THF (30 ml) a compusului preparat în etapa 102a (1,74 g, 2,49 mmol) s-a răcit până la -10°C și s-a spălat cu azot. S-a adăugat hidrură de sodiu (80% în ulei mineral, 150 mg, 5,00 mmol) și amestecul s-a răcit timp de 10 min. S-a adăugat o soluție de carbonildiimidazol (1,22 g, 7,50 mmol) în THF (20 ml), pe durata a 10 min, la -10°C. Baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a agitat timp de o oră. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silicagel (30% acetonă-hexani) a dat compusul din titlu (1,58 g) ca un solid alb.

MS(FAB) + m/e 794 (M+H)⁺.

RO 123529 B1

Etapa 102c. *Compusul 18 de la schema 4: R este -CH₂CH=CH₂, R^p este benzoil.* 1

O soluție a compusului preparat în etapa 102b (1,19 g, 1,5 mmol), dizolvat în THF (2 ml) și acetonitril (20 ml) și soluția s-a spălat cu azot. S-a adăugat hidroxid de amoniu apos (28%, 21 ml) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 24 h, sub azot. Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silicagel (30% acetonă-hexani) a dat compusul din titlu (0,56 g) ca un solid alb. MS(FAB) + m/e 743 (M+H)⁺. 3
5
7

Etapa 102d. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH₂.* 9

Compusul din titlu s-a preparat prin deprotejarea compusului preparat în etapa 102c, prin încălzire în metanol, conform procedurii exemplului 1, etapa g. 11
¹³C RMN (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, 40,2, 38,9, 37,3, 28,3, 22,6, 21,2, 20,2, 18,1, 14,5, 13,8, 13,7, 10,6. 13
MS(FAB) + m/e 639 (M+H)⁺. 15

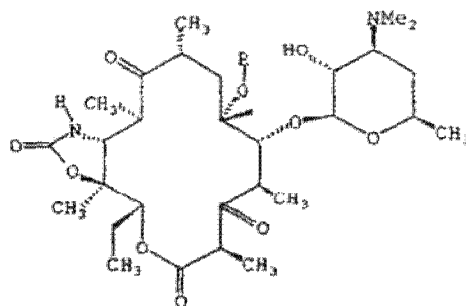
Exemplul 103. *Derivat de macrolidă 6-O substituită, cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-fenil.* Compusul dorit preparat folosind procedura exemplului 18, cu excepția înlocuirii compusului preparat în exemplul 102, etapa c (care este compusul 18 din schema 4, în care R este alil și R^p este benzoil) pentru compusul exemplului 1, etapa f, folosit aici și substituind 3-bromochinolină cu iodobenzen. 17
19

¹³C RMN (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, 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. 21
MS(FAB) + m/e 715 (M+H)⁺. 23

Exemplul 104. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-chinolil.* Compusul dorit s-a preparat folosind procedura exemplului 18, cu excepția înlocuirii compusului preparat în exemplul 102, etapa c, (care este compusul 18 din schema 4, în care R este alil și R^p este benzoil) cu compusul exemplului 1, etapa f, folosit aici. 25
27

¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,4(C-9), 205,3(C-3), 169,6(C-1), 157,7, 149,7, 147,6, 132,5, 129,9, 129,2, 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, 40,2, 39,1, 37,4, 28,3, 22,6, 21,2, 20,3, 18,1, 14,4, 14,2, 13,7, 10,7. MS(FAB) + m/e 766 (M+H)⁺. 29
31

Folosind procedurile descrise în exemplele și schemele precedente și metodele cunoscute în domeniul chimiei organice de sinteză, pot fi preparați compușii următori cu formula IX, în care L este CO și T este NH. Acești compuși, având substituentul R, așa cum este redat în tabelul de mai jos, au formula: 33
35



RO 123529 B1

	Exemplul	Substituent
1	105	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₃
3	106	R este -CH ₂ CH ₂ NH ₂
	107	R este -CH ₂ CH=NOH
5	108	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	109	R este -CH ₂ F
7	110	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenil
	111	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-piridil)
9	112	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-chinolil)
	113	R este -CH ₂ CH(OH)CN
11	114	R este -CH ₂ (C(O)OCH ₃)CH ₂ -fenil
	115	R este -CH ₂ CN
13	116	R este -CH ₂ CH=CH-(4-clorofenil)
	117	R este -CH ₂ CH=CH-(4-fluorofenil)
15	118	R este -CH ₂ CH=CH-(4-metoxifenil)
	119	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-etoxifenil)
17	120	R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil)
	121	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-clorofenil)
19	122	R este -CH ₂ -fenil
	123	R este -CH ₂ -(4-piridil)
21	124	R este -CH ₂ -(4-chinolil)
	125	R este -CH ₂ CH=CH-(4-piridil)
23	126	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-piridil)
	127	R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil)
25	128	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil)
	129	R este -CH ₂ CH=CH-(5-chinolil)
27	130	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolil)
	131	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolil)
29	132	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzimidazolil)
	133	R este -CH ₂ CH=CH-(8-chinolilil)

31

Exemplul 134. Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula vii: A, B, D și E sunt H,

33

R este alil.

Etapa 134a. Compusul cu formula 14 (schema 3a): A, B, D și E sunt H, R^p este benzoil.

35

La o soluție sub azot a compusului de formula 12 (R este alil, R^p este benzoil, 385 mg, 0,485 mmol), preparat în exemplul 102, etapa b, în acetonitril, s-a adăugat etilendiamină (291 mg, 4,85 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat, timp de 67 h. Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da compusul din titlu (401 mg), ca un ulei incolor, care s-a folosit fără purificare suplimentară.

39

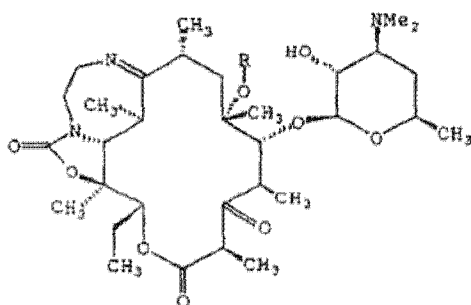
RO 123529 B1

Etapa 134b. *Compusul cu formula vii: A, B, D și E sunt H, R^p este alil.*

Uleiul brut preparat în etapa 134a s-a dizolvat în metanol (5 ml), s-a adăugat acid acetic (60 pi) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 h, la temperatura ambiantă. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă ușor galbenă (347 mg). Cromatografia pe silicagel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul din titlu (126 mg) ca o spumă albă.

MS m/e 664 (M+H)⁺.

Folosind procedurile descrise în exemplele și schemele precedente și metodele cunoscute în domeniul chimiei organice de sinteză, pot fi preparați compușii următori cu formula VII, în care A, B, D și E sunt H. Acești compuși, având substituentul R, așa cum s-a descris în tabelul de mai jos, au formula:



Exemplul	Substituent
135	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₃
136	R este -CH ₂ CH ₂ NH ₂
137	R este -CH ₂ CH=NOH
138	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
139	R este -CH ₂ F
140	R este -CH ₂ CN
141	R este -CH ₂ CH(OH)CN
142	R este -CH ₂ -fenil
143	R este -CH ₂ -(4-piridil)
144	R este -CH ₂ -(4-chinolil)
145	R este -CH ₂ CH=CH-(4-piridil)
146	R este -CH ₂ CH=CH-(4-clorofenil)
147	R este -CH ₂ CH=CH-(4-fluorofenil)
148	R este -CH ₂ CH=CH-(4-metoxifenil)
149	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -fenil
150	R este -CH ₂ CH=CH-(4-piridil)

RO 123529 B1

Tabel (continuare)

1

Exemplul	Substituent
3 151	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-piridil)
152	R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil)
5 153	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil)
154	R este -CH ₂ CH=CH-(5-chinolil)
7 155	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolil)
156	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolil)
9 157	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzimidazolil)
158	R este -CH ₂ CH=CH-(8-chinolil)
11 159	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenil
160	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-piridil)
13 161	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-chinolil)
162	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₂ -fenil)C(O)OCH ₃
15 163	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-clorofenil)

17

Exemplul 164. Compusul cu formula vii: A, B și E sunt H, D este benzil, R este alil.

Etapa 164a. 2-r.-BOC-amino)-3-fenil-1-propanol.

19

La o probă din 5,2 g (23,8 mmol) de carbonat de di-t-butil în 20 ml clorură de metilen, ținută la 0°C, s-a adăugat r.-2-amino-3-fenil-1-propanol (3,0 g, 19,8 mmol, Aldrich) și amestecul de reacție s-a agitat 1,5 h, la temperatura camerei. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a uscat sub vid și s-a luat direct la etapa viitoare.

21

23

Etapa 164b. 2-r.-BOC-amino)-1-O-metansulfoniloxi-3-fenilpropan.

Materialul de la etapa 164a s-a dizolvat în 20 ml clorură de metilen și 5 ml THF, și soluția s-a răcit până la 0°C. S-a adăugat trietilamină (4,2 ml, 29,4 mmol), apoi s-a adăugat încet clorură de metansulfonil (1,9 ml, 24,5 mmol). Amestecul s-a agitat 45 min la temperatura camerei, apoi solventul s-a îndepărtat sub vid. Reziduul s-a dizolvat în acetat de etil și soluția s-a spălat cu apă și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub vid, pentru a da 6,38 g din compusul din titlu.

25

27

29

MS m/z (M+H)⁺: 330, MS m/z (M+NH₄)⁺: 347.

31

Etapa 164c. 1-azido-2-r.-amino-3-fenilpropan.

Compusul de la etapa 164b de mai sus (6,36 g, 193 mmol) s-a dizolvat în 25 ml DMF și s-au adăugat 2,5 g (38 mmol) NaN₃. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 24 h la 62°C. Soluția s-a răcit la temperatura camerei, apoi s-a extras cu acetat de etil. Extractul organic s-a spălat cu apă și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub vid, pentru a obține 4,34 g din compusul din titlu.

33

35

37

MS m/z (M+H)⁺: 277, MS m/z (M+NH₄)⁺: 294.

Etapa 164d. 1-azido-2-r.-amino-3-fenilpropan.

Compusul de la etapa 164c (4,3 g, 15,6 mmol) s-a dizolvat în 30 ml HCl 4N în etanol și amestecul de reacție s-a agitat timp de 1,5 h, la temperatura camerei. Solventul s-a stripat și s-a eliminat cu eter. Reziduul s-a dizolvat în apă, s-a adăugat NaCl și amestecul s-a extras

39

41

RO 123529 B1

cu etil eter, care s-a îndepărtat. Stratul apos s-a ajustat până la pH 12, cu K ₂ CO ₃ , s-a saturat cu NaCl, apoi s-a extras cu CHCl ₃ . Extractul organic s-a spălat cu saramură, s-a uscat (Na ₂ SO ₄) și s-a filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub, vid pentru a obține 2,17 g din compusul din titlu.	1 3
MS m/z (M+H) ⁺ : 177, MS m/z (M+NH ₄) ⁺ : 194.	5
Etapa 164e. <i>1,2-r.-diamino-3-fenilpropan.</i>	
O probă din compusul de la etapa 164d (1,2 g, 6,8 mmol) s-a hidrogenat (4 atm) în etanol pe 1,2 g Pd/C 10% timp de 21,5 h, la temperatura camerei. Amestecul s-a filtrat, pentru a îndepărta catalizatorul și solventul s-a îndepărtat, pentru a obține compusul din titlu (1,055 g).	7 9
MS m/z (M+H) ⁺ : 151, MS m/z (M+NH ₄) ⁺ : 168.	11
Etapa 164f. <i>Compusul 14 de la schema 3a: A, B și E sunt H. D este benzil. R este alil, R^p este benzoil.</i>	13
Compusul dorit s-a preparat prin agitarea unei soluții a compusului preparat ca în exemplul 102, etapa b, (care este compusul 12 de la schema 3a, în care R este alil, R ^p este benzoil) și 1,2-r.-diamino-3-fenilpropan, preparat ca în etapa 164 de mai sus, în acetonitril apos, pentru un interval de timp suficient pentru a consuma substanțial toată materia primă.	15 17
Etapa 164q. <i>Compusul 14 de la schema 3a: A, B și E sunt H, D este benzil, R este alil, R^p este H.</i>	19
Compusul din titlu s-a preparat prin deprotejarea compusului preparat în etapa 164f, prin încălzirea în metanol, conform procedurii exemplului 1, etapa g.	21
Etapa 164h. <i>Compusul cu formula vii: A, B și E sunt H, D este benzil, R este alil.</i>	
Compusul dorit s-a preparat prin încălzirea unei soluții a compusului preparat în etapa 164g în etanol-acid acetic.	23
Exemplul 165. <i>Compusul cu formula vii: A este benzil, B, D și E sunt H, R este alil.</i>	25
Etapa 165a. <i>Compusul 16 de la Schema 3b: A este benzil, B, D și E sunt H, Y este OH, R este alil, R^p este benzoil.</i>	27
Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 164, etapa f, cu excepția înlocuirii 1,2-r.-diamino-3-fenilpropanului cu s.-2-amino-3-fenil-1-propanol (Aldrich Chemical Co.).	29
Etapa 165b. <i>Compusul 16 de la Schema 3b: A este benzil, B, D și E sunt H. Y este N₂, R este alil, R^p este benzoil.</i>	31
Compusul dorit s-a preparat prin tratarea unei soluții în THF a compusului de la etapa 165a cu trifenilfosfină, dietilazodicarboxilat și difenilfosforilazidă.	33
Etapa 165c. <i>Compusul 16 de la schema 3b: A este benzil, B, D și E sunt H, Y este OH, R este alil. R^p este H.</i>	35
Compusul dorit s-a preparat prin deprotejarea compusului preparat în etapa 165b prin încălzirea în metanol, conform procedurii exemplului 1, etapa g.	37
Etapa 165d. <i>Compusul 17 de la schema 3b: R este alil.</i>	39
Compusul dorit s-a preparat prin refluxarea unei soluții în THF a produsului etapei 165d și trifenilfosfinei.	41
Etapa 165e. <i>Compusul cu formula vii: A este benzil, B, D și E sunt H, R este alil.</i>	
Compusul dorit s-a preparat prin încălzirea unei soluții a compusului preparat în etapa 165d în etanol-acid acetic.	43 45

RO 123529 B1

1 **Exemplul 166.** *Compusul cu formula vii: A și E sunt fenil, B, și D sunt H, R este alil.*
Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 164, etapele f-h, cu excepția înlocuirii
3 1,2-r.-diamino-3-fenilpropanului cu 1,2-difenil-1,2-etilendiamină (Aldrich Chemical Co.).

Exemplul 167. *Compusul cu formula vii: A este metil, B, D și E sunt H, R este alil.*
5 Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 164, cu excepția înlocuirii s.-2-amino-
3-fenil-1-propanolului cu s.-2-amino-1-propanol (Aldrich Chemical Co.).

7 **Exemplul 168.** *Compusul cu formula vii: A și D sunt metil, B și E sunt H, R este alil.*

Etapa 168a. *Mezo-2,3-bis(metansulfoniloxi)butan.*

9 Probe de mezo-2,3-butandiol 10 g, 111 mmol, Aldrich) și trietilamină (92,8 ml,
666 mmol) s-au dizolvat în clorură de metilen. Soluția s-a răcit la -78°C și s-a adăugat în
11 picătură clorură de metansulfonil (25,8 ml, 333 mmol). S-a format un precipitat. Amestecul s-a
diluât cu clorură de metilen adițional și amestecul s-a agitat, timp de 20 min, la -78°C, și timp
13 de 2 h, la 0°C. Amestecul de reacție s-a încălzit până la temperatura camerei, s-a diluat cu
solvent suplimentar și s-a spălat cu H₂O, NaHCO₃ apos și NaCl apos. Soluția organică s-a
15 uscat pe MgSO₄ și solventul s-a îndepărtat, pentru a da compusul din titlu (25,01 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,91 (q, 2H), 3,10(s, 6H), 1,45(d, 6H).

17 **Etapa 168b.** *Mezo-2,3-diazidobutan.*

 O probă a compusului etapei 168a (25 g) s-a dizolvat în 250 ml DMF și s-a adăugat
19 NaN₃ (40 g). Amestecul s-a agitat energic la 85°C, timp de 24 h, apoi s-a răcit la temperatura
camerei. Amestecul s-a diluat cu 800 ml eter, s-a spălat cu H₂O, NaHCO₃ apos și NaCl apos,
21 apoi s-a uscat pe MgSO₄. Soluția s-a filtrat și s-a concentrat, pentru a da compusul din titlu
(13,00 g).

23 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,50(m, 2H), 1,30(d, 6H).

Etapa 168c. *Mezo-2,3-butandiamină.*

25 O probă a compusului etapei 169b (13,0 g, 125 mmol) s-a dizolvat în etanol și s-a
hidrogenat la 4 atm pe Pd/C 10%, timp de 20 h, la temperatura camerei. Catalizatorul s-a
27 îndepărtat prin filtrare și solventul s-a îndepărtat sub vid, pentru a da compusul din titlu.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,70(m, 2H), 1,45(br, 4H), 1,05(d, 6H).

29 MS (m/z): 89 (M+H)⁺.

Etapa 168d. *Compusul cu formula vii: A și D sunt metil, B și E sunt H, R este alil.*

31 Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 164, etapa f, cu excepția
înlocuirii 1,2-r.-diamino-3-fenilpropan cu mezo-2,3-butandiamină, preparată ca în etapa 168c.

33 **Exemplul 169.** *Compusul cu formula vii: A și E luate împreună sunt -CH₂CH₂CH₂-, B*
și D sunt H, R este alil. Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 168, cu
35 excepția înlocuirii mezo-2,3-butandiolului cu 1,2-ciclopentan diol (Aldrich Chemical Co.).

Exemplul 170. *Compusul cu formula vii: A. B. D și E sunt H, R este -CH₂CH=CH-(3-*
37 *chinolil)*

 Compusul dorit s-a preparat prin cuplarea 3-bromchinolinei cu produsul din exemplul
39 134, în conformitate cu metoda din exemplul 18.

MS (FAB)⁺ m/e 791 (M+H)⁺.

RO 123529 B1

- Exemplul 171.** *Compusul cu formula vii: A, R, D și E este H, R este -CH₂CH₂CH₂-(3-chinoli).* 1
- La o probă a compusului de la exemplul 170 (110 mg) în metanol (10 ml) spălat cu 3
azot, s-a adăugat Pd/C 10% și amestecul s-a agitat la temperatura camerei sub 1 atm de 5
hidrogen, timp de 16 h. Amestecul s-a filtrat și s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin 7
cromatografie pe silicagel, eluând cu 95:5:0,5 la 90:10:0,5 diclorometan/metanol/dimetilamină,
pentru a da compusul din titlu (106 mg).
MS de înaltă rezoluție m/e (M+H)⁺ calculat pentru C₄₄H₆₄N₄O₉: 793,4752; găsit 793,4766.
- Exemplul 172.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este CH₂-(3-iodofenil).* Compusul 9
din titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 1, cu excepția înlocuirii bromurii de alil cu 11
bromură de 3-iodobenzil în etapa 1f.
MS(FAB) + m/e 949 (M+H)⁺.
- Exemplul 173.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este CH₂-(2-naftil).* Compusul din 13
titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 1, cu excepția înlocuirii bromurii de alil cu 15
bromură de (2-naftil)metil în etapa 1f și anhidrida benzoică cu anhidridă acetică în etapa e.
MS(FAB) + m/e 714 (M+H)⁺; analiză calculată pentru C₄₀H₅₉NO₁₀: C, 67,30; H, 8,33; N, 1,96;
găsit: C, 66,91; H, 8,29; N, 1,64. 17
- Exemplul 174.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este CH₂-CH=CH-(4-fluorofenil).*
Compusul din titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 172, cu excepția înlocuirii 19
iodobenzenului cu 4-fluor-1-iodbenzil în etapa 14a.
- Exemplul 175.** *Compusul cu formula viii: X este O, R este CH₂-CH(OH)-CN.* Compusul 21
din titlu s-a obținut prin separare cromatografică, de la amestecul de reacție a produsului brut 23
al exemplului 8.
MS(FAB) + m/e 643 (M+H)⁺.
- Exemplul 176.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-(2-naftil).* 25
- Etapa 176a.** *Compusul 6 de la schema 1a: R este -CH₂-(2-naftil).*
Compusul din titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 1, cu excepția înlocuirii 27
bromurii de alil cu bromură de (2-naftil)metil în etapa 1a.
MS(FAB) + m/e 874 (M+H)⁺. 29
- Etapa 176b.** *Compusul 6A de la schema 1c: R este -CH₂- (2-naftil), R^p este acetil.*
Compusul de la etapa 176a (2,0 g) s-a tratat conform procedeele exemplului 1 etapa 31
e, cu excepția înlocuirii anhidridei benzoice cu anhidrida acetică din acest exemplu.
MS(FAB) + m/e 958 (M+H)⁺. 33
- Etapa 176c.** *Compusul 6B de la schema 1c: R este -CH₂-(2-naftil), R^p este acetil.*
Compusul etapei 176b (500 mg) s-a tratat cu NaH și carbonildiimidazol, conform 35
procedeele exemplului 102, etapa b, pentru a da compusul din titlu (58 mg).
MS(FAB) + m/e 1034 (M+H)⁺. 37
- Etapa 176d.** *Compusul 6C de la schema 1c: R este -CH₂-(2-naftil), R^p este acetil, R^d este H.* 39
Compusul etapei 176c (58 mg) s-a tratat cu amoniac în acetonitril, conform procedeele 41
exemplului 102, etapa c, pentru a da compusul din titlu.
MS(FAB) + m/e 983 (M+H)⁺.

RO 123529 B1

1 **Etapa 176e.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2$ -(2-naftil).*
Compusul etapei 176d s-a tratat conform procedeelelor exemplului 1, etapele 1d, 1f și
3 1g, pentru a da compusul din titlu.
MS(FAB) + m/e 739 (M+H)⁺.

5 **Exemplul 177.** *Compusul cu formula ix: R^o este acetil, L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH_2$.*

7 **Etapa 177a.** *Compusul 6A de la schema 1c: R este $-CH_2CH=CH_2$, R^p este acetil.*

La o probă a compusului de la exemplul 1, etapa c (405,2 g, 528 mmol), în
9 diclorometan (20 ml), s-au adăugat dimetilaminopiridină (0,488 g, 4 mmol) și anhidridă acetică
(3,39 ml, 36 mmol), și amestecul s-a agitat timp de 3 h, la temperatura camerei. Amestecul s-a
11 diluat cu clorură de metilen, apoi s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură și s-a
uscat pe Na₂SO₄. Reziduul s-a uscat și s-a recristalizat de la acetonitril, pentru a da compusul
13 din titlu (491 g).
MS m/e 857 (M+H)⁺.

15 **Etapa 177b.** *Compusul 6B de la schema 1c: R este $-CH_2CH=CH_2$, R^p este acetil.*

La o probă a compusului de la etapa 177a (85,8 g, 100 mmol) în THF uscat (500 ml)
17 răcit până la -40°C și spălat cu azot, s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de sodiu (125 ml,
125 mmol) pe durata a 20 min și amestecul s-a agitat la -40°C, timp de 40 min. La acest
19 amestec, s-a adăugat o soluție de carbonildiimidazol (3,65 g, 22,56 mmol) în 5:3 THF/DMF
(800 ml) sub azot la -40°C, pe durata a 30 min și amestecul s-a agitat la -20°C, timp de 30 min.
21 Amestecul s-a agitat la temperatura camerei, timp de 27 h, apoi s-a diluat cu acetat de etil.
Amestecul s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% și saramură, s-a uscat pe Na₂SO₄ și s-a
23 concentrat, pentru a da compusul din titlu (124 g), care apoi s-a luat direct în etapa viitoare.

25 **Etapa 177c.** *Compusul 6C de la schema 1c: R este $-CH_2CH=CH_2$, R^p este acetil, R^d
este H.*

Compusul de la etapa 177b s-a dizolvat în acetonitril/THF 9:1 (1100 ml), s-a adăugat
27 hidroxid de amoniu (28%, 200 ml) și amestecul s-a agitat sub azot la temperatura camerei,
timp de 8 zile. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a dizolvat în acetat de etil. Această soluție
29 s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% și saramură, s-a uscat pe Na₂SO₄ și s-a concentrat,
pentru a da compusul din titlu.
31 MS(FAB)+ m/e 882 (M+H)⁺.

33 **Etapa 177d.** *Compusul 6D de la schema 1c: R este $-CH_2CH=CH_3$, R^p este acetil, R^d
este H.*

La o probă a compusului de la etapa 177 c (69,0 g, 78,2 mmol), suspendat în etanol
35 (200 ml) și diluat cu apă (400 ml), s-a adăugat HCl (0,972 N, 400 ml) în picătură, pe durata a
20 min. Amestecul s-a agitat timp de 4 h și s-a adăugat HCl adițional (4N, 100 ml), pe durata
37 a 20 min. Amestecul s-a agitat timp de 18 h, s-a răcit până la 0°C, apoi s-a adăugat NaOH
(4 N, 200 ml), pe durata a 30 min, până la aproximativ pH 9. Compusul din titlu s-a izolat prin
39 filtrare (35,56 g).

41 **Etapa 177e.** *Compusul 6E de la schema 1 c: R este $-CH_2CH=CH_2$, R^p este acetil, R^d
este H (compusul cu formula III: Rc este acetil, L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH_2$).*

La o soluție -10°C sub azot de N-clorosuccinamidă (2,37 g, 17,8 mmol) în diclorometan
43 (80 ml), s-a adăugat dimetilsulfură (1,52 ml, 20,8 mmol), pe durata a 5 min. La depozitul alb
rezultat, s-a adăugat, timp de 10 min, la -10°C, o soluție a compusului etapei 177d (8,10 g,
45 11,9 mmol) în diclorometan (60 ml) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min la -10
până la -5°C. S-a adăugat în picătură trietilamină (1,99 ml, 14,3 mmol) pe durata a 10 min și

RO 123529 B1

amestecul de reacție s-a agitat timp de o oră, la 0°C. Amestecul de reacție s-a extras cu diclorometan. Faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silicagel (eluând cu 50:50:0,5 acetonă/hexani/hidroxid de amoniu) a dat compusul din titlu (8,27 g) ca o spumă albă.

Analiza calculată pentru $C_{35}H_{56}N_2O_{11}$: C 61,75; H, 8,29; N, 4,11; găsit: C, 62,25; H, 8,50; N, 4,28.

Exemplul 178. Preparare alternativă pentru compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH_2$ -(3-chinolil).

Etapa 178a. Compusul cu formula III: Rc este acetil, L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH$ -(3-chinolil).

Un amestec al compusului de la exemplul 177 (46,36 g, 68,2 mmol), acetat de paladiu(II) (3,055 g, 13,6 mmol) și tri-o-tolilfosfină (8,268 g, 27,2 mmol) în acetonitril (400 ml), s-a spălat cu azot. La această soluție, s-au adăugat 3-bromochinolină (18,45 ml, 136 mmol) și trietilamină (18,92 ml, 13,6 mmol), prin seringă. Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C, timp de o oră și s-a agitat la 90°C, timp de 4 zile. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silicagel (eluând cu 50:50:0,5 acetonă/hexani/hidroxid de amoniu) a dat compusul din titlu (46,56 g) ca o spumă albă. MS m/e 808 (M+H)⁺.

Etapa 178b. Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_3CH=CH$ -(3-chinolil).

Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 178a (42,43 g) s-a însoțit de agitarea peste noapte în metanol, conform procedurii Exemplului 1, etapa g, pentru a da compusul din titlu (32,95 g). MS m/e 766 (M+H)⁺.

Exemplul 179. Compusul cu formula ix: L este CO, T este $N(CH_3)$, R este $-CH_2CH=CH_3$.

Etapa 179a. Compusul 18 de la schema 4: R* este metil. R este $-CH_3CH=CH$, R^p este benzoil.

O probă a compusului de la exemplul 102, etapa 102b (compusul (12), de la schema 3a; R este $-CH_2CH=CH$, R^p este benzoil, 320 mg, 0,400 mmol), s-a dizolvat în acetonitril (10 ml) și soluția s-a spălat cu azot. S-a adăugat metilamino apoasă (40%, 0,344 ml) și amestecul de reacție s-a agitat sub azot, timp de 4 zile. Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silicagel (30% acetonă-hexani) a dat compusul din titlu (277 mg) ca o spumă albă. MS m/e 757 (M+H)⁺.

Etapa 179b. Compusul cu formula ix: L este CO, T este $N(CH_3)$, R este $-CH_2CH=CH_2$.

Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 179a (110 mg) s-a realizat prin agitarea peste noapte în metanol, conform procedurii exemplului 1, etapa g, pentru a da compusul din titlu (48 mg).

Analiza calculată pentru $C_{34}H_{56}N_2O_{10}$: C, 62,56; H, 8,65; N, 4,29; găsit: C, 62,23; H, 8,72; N, 4,13.

RO 123529 B1

1 **Exemplul 180.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este N(CH₃), R este -CH₂CH=CH-*
2 *(3-chinolil).* Compusul din titlu s-a preparat urmând procedeul exemplului 178, cu excepția
3 înlocuirii materiei prime (exemplul 177), cu compusul exemplului 179, etapa a.

4 **Exemplul 181.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R este*
5 *-CH₂CH=CH.*

6 **Etapa 181a.** *Compusul 18 de la schema 4: R* este 2-(dimetilamino)etil, R este -*
7 *CH₂CH=CH₂, R^p este benzoil.*

8 Compusul din titlu (285 mg) s-a preparat urmând procedeele exemplului 179, cu
9 excepția înlocuirii metilaminei cu N,N-dimetilendiamină.
10 MS(FAB) + m/e 814 (M+H)⁺.

11 **Etapa 181b.** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R este -*
12 *CH₂H=CH₂.*

13 Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 181a (110 mg) s-a realizat prin
14 încălzirea peste noapte în metanol, conform procedeului exemplului 1, etapa g, pentru a da
15 compusul din titlu (28 mg).

16 **Exemplul 182.** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R este*
17 *-CH₂CH=CH-(3-chinolil).* Compusul din titlu (33,4 mg) s-a preparat urmând procedeele
18 exemplului 178, cu excepția înlocuirii materiei prime (de la exemplul 177) cu compusul
19 exemplului 181 etapa a (162 mg).

20 **Exemplul 183.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este N(CH₂CH=CH₂), R este -*
21 *CH₂CH=CH₂.*

22 **Etapa 183a.** *Compusul 18 de la schema 4: R* este -CH₂CH=CH₂. R este -CH₂CH=CH₂,*
23 *R^p este benzoil.*

24 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 179, cu excepția
25 înlocuirii metilaminei cu alilamină.

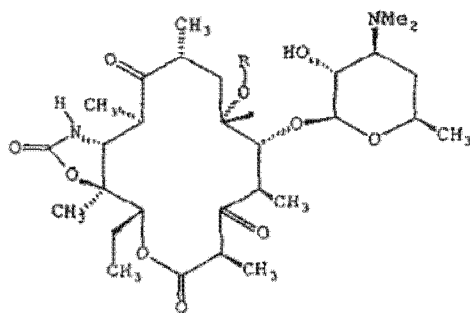
26 **Etapa 183b:** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este N(CH₂CH=CH₂), R este -*
27 *CH₂CH=CH₂.*

28 Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 183a (78 mg) s-a realizat prin
29 încălzirea peste noapte în metanol conform procedeului exemplului 1, etapa g, pentru a da
30 compusul din titlu (33 mg).

31 **Exemplul 184.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este N(CH₂CH=CH-(3-chinolil).*
32 *R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil).* Compusul din titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului
33 178, cu excepția înlocuirii materiei prime (de la exemplul 177) cu compusul exemplului 183
34 etapa a.

35 H. Res. M. S. calculat pentru C₅₆H₆₉N₄O₁₀: 993,5014; găsit 933,5052.

36 **Exemplele 185...219.** Compușii 185...219, redați în tabelul de mai jos, s-au preparat
37 urmând procedeele exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei exemplului 178
38 cu reactivul de mai jos. Acești compuși cu formula IX, în care L este CO și T este O, având
39 substituentul R așa cum s-a descris în tabelul de mai jos, au formula:



Exemplele 185...219

Exemplul	Reactiv	Substituent	Date
185	3-bromopiridină	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-piridil})$	MS 716 (M+H) ⁺
186	2-bromonaftalenă	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-naftil})$	MS 765 (M+H) ⁺
187	3-bromoizochinolină	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-izochinolil})$	H. Res. M. S. calc. pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_{10}$: 766,4279; găsit 776,4271
188	4-bromo-1,2-metilendioxi-benzen	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3,4\text{-metilendioxi-fenil})$	H. Res. M. S. calc. pentru $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{12}$: 759,4068; găsit 759,4083
198	8-bromochinolină	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-chinolil})$	MS 766 (M+H) ⁺
190	5-bromochinolină	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-indolil})$	H. Res. M. S. calc. pentru $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{10}$: 754,4279; găsit 754,4294
191	3-bromo-6-cloro-chinolină	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-cloro-3-chinolil})$	H. Res. M. S. calc. pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10}$: 800,3889; găsit 800,3880
192	3,4-etilendioxi-benzen	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3,4\text{-etilendioxi-fenil})$	H. Res. M. S. calc. pentru $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_{12}$: 773,4225; găsit 773,4204
193	1-iodo-3-nitrobenzen	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-nitrofenil})$	H. Res. M. S. calc. pentru $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{12}$: 760,4020; găsit 760,4004
194	6-bromochinolină	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-chinolul})$	MS 766 (M+H) ⁺
195	3-bromo-6-nitrochinolină	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-nitrochinolil})$	H. Res. M. S. calc. pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_4\text{O}_{12}$: 811,4129; găsit 811,4122
196	5-bromochinolină	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-chinolil})$	H. Res. M. S. calc. pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_{10}$: 766,4279; găsit 776,4281

RO 123529 B1

Tabel (continuare)

Exemplul	Reactiv	Substituent	Date
197	2-metil-6-bromochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(2-metil-6-chinolil)	Anal. calc. pentru C ₄₃ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : C, 66,22; H, 7,88; N, 5,39 găsit: C, 55,43; H, 8,12; N,5,18
198*	3-bromochinolină	Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ii: L este CO, T este NH, Rc este acetil; R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil)	H. Res. M. S. calc. pentru C ₄₄ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 808,4379; găsit 808,4381
199	5-bromoizochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(5-izochinolil)	H. Res. M. S. calc.pentru C ₄₂ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ : 766,4279; găsit 776,4301
200	6-bromo-7-nitro-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(7-nitro-6-chinoxalinil)	H. Res. M. S. calc. pentru C ₄₄ H ₅₇ N ₃ O ₁₂ : 812,4082; găsit 812,4064
201	6-amino-3-bromo-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-amino-3-chinolil)	H. Res. M. S. calc. pentru C ₄₂ H ₆₀ N ₄ O ₁₀ : 781,4388; găsit 781,4386
202	3-bromo-1,8-naftiridină	R este -CH ₂ CH=CH-(1,8-naftiridin-3-il)	H. Res. M. S. calc. pentru C ₄₁ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 781,4388; găsit 781,4386
203	6-(acetilamino)-3-bromochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-(acetilamino)-3-chinolil)	H. Res. M. S. calc. pentru C ₄₄ H ₆₂ N ₄ O ₁₁ : 823,4493; găsit 823,4479
204	3-bromocarbazol	R este -CH ₂ CH=CH-(3-carbazolil)	H. Res. M. S. calc.pentru C ₄₅ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 804,4435; găsit 803,4437
205	5-bromobenzimidazol	R este -CH ₂ CH=CH-(5-benzimidazolil)	H. Res. M. S. calc. pentru C ₄₀ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 755,4231; găsit 755,4224
206	7-bromo-3-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2-naftilamidă	R este -CH ₂ CH=CH-(3-hidroxi-2-(N-(2-metoxifenil)amido)-7-naftil)	H. Res. M. S. calc. pentru C ₅₁ H ₆₇ N ₃ O ₁₃ : 930,4752; găsit 930,4754
207	6-bromochinoxalină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-chinoxalinil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₁ H ₅₉ N ₄ O ₁₃ : 767,4231; găsit 767,4236
208	3-bromo-6-hidroxi-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-hidroxi-3-chinolil)	H. Res. M. S. calc. pentru C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₁ : 782,4228; găsit 782,4207
209	3-bromo-6-metoxi-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-metoxi-3-chinolil)	H. Res. M. S. calc. pentru C ₄₃ H ₆₂ N ₃ O ₁₁ : 796,4384; găsit 796,4379

Exemplul	Reactiv	Substituent	Date
210	3-bromo-5-nitro-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(5-nitro-3-chinolil)	H. Res. M. S.calc. pentru C ₄₂ H ₅₉ N ₄ O ₁₂ : 811,4129; găsit 811,4146
211	3-bromo-8-nitrochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(8-nitro-3-chinolil)	Anal. calc. pentru C ₄₂ H ₅₈ N ₄ O ₁₂ : C, 62,21; H, 7,21; N, 6,91 găsit: C, 62,56; H, 7,48; N, 6,61
212	2-clorochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(2-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 766
213	4-clorochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil)	MS 766 (M+H) ⁺
214	acid 3-bromo-chinolin-6-carboxilic	R este -CH ₂ CH=CH- (4-carboxil-3-chinolil)	MS(M+H) ⁺ 810
215	3-bromo-6-fluorochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-fluoro-3-chinolil)	Anal. calc. pentru C ₄₂ H ₅₈ FN ₃ O ₁₀ : C, 64,35; H, 7,46; N, 5,36 găsit: C, 64,53; H, 7,69; N, 5,18
216	esterul metilic al acidului 3-bromo-chinolin-6-carboxilic	R este -CH ₂ CH=CH-(6-metoxicarbonil-3-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 824
217	3-bromochinolin-6-carboxamidă	R este -CH ₂ CH=CH-(6-aminocarbonil-3-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 809
218	3-bromo-6-ciano-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-ciano-3-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 791
219	3-bromo-6-iodo-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(3-bromo-6-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 544

Exemplul 220. Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)H. Compusul de la exemplul 102 (14,0 g) s-a dizolvat în CH₂Cl₂ (200 ml) și soluția s-a răcit până la -78°C, sub o atmosferă de azot. Apoi s-a barbotat ozon prin soluție, până când culoarea albastră a persistat. Apoi, reacția s-a purtat cu N₂ până la incolor și s-a adăugat dimetilsulfură (14 ml), și amestecul de reacție s-a încălzit până la 0°C. După agitarea timp de 90 min, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, pentru a da o spumă galben deschis. Acest material s-a dizolvat în THF (300 ml) și s-a tratat cu trifenilfosfină (8 g) la reflux, timp de 6 h, apoi amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (1:1 acetonă/hexani până la 3:1 acetonă/hexani cu 0,5% TEA) a dat produsul (6,6 g) ca o spumă alburie.

MS(Cl) m/e 641 (M+H)⁺.

Exemplul 221. Compusul cu formula ix: L este CO. T este NH. R este -CH₂CH₂NHCH₂fenil. Compusul de la exemplul 220 (120 mg, 0,187 mmol) și benzilamină (40 μl, 0,366 mmol, 2 echiv) s-au dizolvat în 3 ml diclorometan uscat. S-au adăugat site moleculare (4Å) și reacția s-a agitat peste noapte. Masa de reacție s-a filtrat apoi și s-a concentrat sub presiune redusă. Imina rezultată s-a dizolvat în MeOH (5 ml), s-a adăugat o cantitate catalitică de Pd 10% pe

RO 123529 B1

1 cărbune și reacția s-a agitat rapid, sub presiunea de o atmosferă de H₂, timp de 20 h. Apoi
amestecul s-a filtrat pe un strat de Celită și soluția s-a concentrat sub presiune redusă.
3 Cromatografia (Si₂O, MeOH 5%/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (84 mg)
ca un solid alb.

5 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 218,3, 205,6, 170,3, 157,9, 140,2, 128,2, 126,8, 102,4, 83,5, 78,2, 76,9,
70,1, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 53,8, 50,6, 48,2, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,4, 20,6,
7 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3.

MS(Cl) m/e 732 (M+H)⁺

9 **Exemplul 222.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -*
CH₂CH₂NHCH₂CH₂fenil. Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220
11 (108 mg, 0,169 mmol) și fenetilamină (42 μl, 0,334 mmol, 2 echiv), folosind procedura descrisă
pentru exemplul 221. Cromatografia (SiO₂, MeOH 5%/diclorometan cu NH₄OH 0,5%) a dat
13 materialul dorit (82 mg) ca un solid alb.

¹³C RMN (CDCl₃) δ 218,1, 205,5, 170,3, 158,0, 140,2, 128,8, 128,2, 125,8, 102,4, 83,6, 78,3,
15 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.

17 MS(Cl) m/e 746 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₀H₆₃N₃O₁₀. Găsit C, 64,26, H 8,47, N 5,43.

Exemplul 223. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -*
19 *CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂fenil.* Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220
(100 mg, 0,156 mmol) și 3-fenil-1-propilamină (40 μl, 0,282 mmol, 1,8 echiv) folosind
21 procedura descrisă pentru exemplul 221. Cromatografia (SiO₂, MeOH 5%/diclorometan cu
NH₄OH 0,5%) a dat materialul dorit (45 mg) ca un solid alb.

23 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 218,1, 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, 45,3, 44,9, 39,0, 37,5, 33,7,
25 31,7, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3.

MS(Cl) m/e 760 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₁H₆₅N₃O₁₀.

27 **Exemplul 224.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -*
CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂CH, fenil. Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220
29 (170 mg, 0,266 mmol) și 4-fenil-1-butilamină (68 μl, 0,431 mmol, 1,6 echiv), folosind procedura
descrișă pentru exemplul 221. Cromatografia (SiO₂, MeOH 5%/diclorometan cu NH₄OH 0,5%)
31 a dat materialul dorit (87 mg) ca un solid alb.

¹³C RMN (CDCl₃) δ 218,6, 205,6, 170,4, 158,1, 142,6, 128,4, 128,1, 125,5, 102,4, 83,7, 78,3,
33 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.

35 MS(Cl) m/e 774 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₂H₆₇N₃O₁₀. Găsit C, 64,80, H 8,63, N 5,35.

Exemplul 225. *Compusul cu formula ix: L este CO. T este NH. R este -*
37 *CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂CH₂-(3-chinolil).* Compusul de la exemplul 220 (135 mg, 0,211 mmol)
și 3-(3-chinolil)-1-propilamină (70 mg, 0,376 mmol, 1,8 echiv) s-au dizolvat în 4 ml
39 diclorometan uscat. S-au adăugat site moleculare (4Å) și reacția s-a agitat peste noapte.
Reacția s-a filtrat apoi și s-a concentrat sub presiune redusă. Imina rezultată s-a dizolvat în
41 MeOH (5 ml), s-a tratat cu NaCNBH₃ (aproximativ 100 mg) și suficient AcOH, pentru a schimba
indicatorul verde de bromcrezol de la albastru la galben. După agitare timp de 4 h, amestecul
43 de reacție s-a turnat într-o soluție saturată de NaHCO₃ și s-a extras în diclorometan. Partea
organică s-a spălat cu NaHCO₃, H₂O și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat sub

RO 123529 B1

- presiune redusă. Cromatografia (Si_2O , MeOH 5%/diclorometan cu 0,5% NH_4OH până la MeOH 10%/diclorometan cu 1% NH_4OH), pentru a da materialul dorit (71 mg) ca un solid alb. 1
- ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 218,8, 205,7, 170,5, 158,2, 152,2, 146,8, 135,0, 134,2, 129,1, 128,4, 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, 30,9, 28,3, 22,6, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3. 3
- MS(Cl) m/e 811 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calc. pentru $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Găsit C, 65,50, H 8,51, N 6,66. 5
- Exemplul 226.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ (3-chinoliil).* Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (150 mg, 0,234 mmol) și 3-(aminometil)chinolină (100 mg, 0,633 mmol, 2,7 echiv), folosind procedura descrisă pentru exemplul 225. Cromatografia (SiO_2 , MeOH 5%/diclorometan cu NH_4OH 0,5%) a dat materialul dorit (82 mg) ca un solid alb. 7
- ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 218,8, 205,5, 170,4, 158,1, 147,3, 134,5, 133,0, 129,0, 128,7, 128,0, 127,6, 126,3, 102,4, 83,7, 76,9, 75,1, 70,1, 69,4, 65,8, 61,8, 58,4, 51,5, 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. 9
- MS(Cl) m/e 783 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calc. pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Găsit C, 64,32, H 8,01, N 7,11. 11
- Reactivul 3-(aminometil)chinolină s-a preparat după cum urmează. 13
- Etapa 226a.** *3-(hidroximetil)chinolină.* 15
- S-a dizolvat chinolin 3-carboxaldehydă (1,0 g, 6,37 mmol) în 20 ml EtOH și s-a tratat cu NaBH_4 (70 mg). După agitarea timp de o oră, soluția s-a tratat cu 2 ml HCl 1 N și după agitarea timp de 10 min, amestecul de reacție s-a tratat cu suficient NaOH 1 N, pentru a face soluția bazică. Amestecul de reacție s-a extras cu Et_2O și partea organică s-a spălat cu H_2O și saramură. Partea organică s-a uscat pe Na_2SO_4 și s-a concentrat sub presiune redusă, pentru a da compusul din titlu. 17
- MS(Cl) m/e 160 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. 19
- Etapa 226b.** *3-(azidometil)chinolină.* 21
- 3-(hidroximetil)chinolină (0,36 g, 2,26 mmol) și trifenilfosfină (621 mg, 2,37 mmol, 1,05 echiv) s-au dizolvat în 10 ml THF uscat, urmat de răcirea până la 0°C. Amestecul de reacție s-a tratat cu azidă de difenilfosforil (570 μl , 2,63 mmol, 1,16 echiv), urmată de adiția în picătură a dietilazodicarboxilat (405 μl , 2,57 mmol, 1,14 echiv). Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei, peste noapte. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi sub presiune redusă. Cromatografia (SiO_2 , 2:1 hexani/EtOAc) a dat materialul dorit (350 mg) ca un ulei incolor. 23
- MS(Cl) m/e 185 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. 25
- Etapa 226c.** *3-(aminometil)chinolină.* 27
- 3-(azidometil)chinolină (250 mg, 1,36 mmol) și trifenilfosfină (880 mg, 3,36 mmol, 2,5 echiv) s-au dizolvat în 10 ml THF. Amestecul de reacție s-a tratat cu 0,5 ml H_2O și s-a refluxat timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între Et_2O și HCl 1 N. Partea apoasă s-a tratat apoi cu NaOH 1 N până la bazic și s-a extras în EtOAc. Partea organică s-a uscat pe Na_2SO_4 și s-a concentrat sub presiune redusă, pentru a da compusul din titlu (104 mg) ca un ulei brun. 29
- MS(Cl) m/e 159 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. 31
- Exemplul 227.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ (6-chinoliil).* Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (116 mg, 0,181 mmol) și 3-(aminometil)chinolină (40 mg, 0,25 mmol, 1,4 echiv), folosind procedura descrisă pentru exemplul 221. Cromatografia (SiO_2 , MeOH 5%/diclorometan cu NH_4OH 0,5%) a dat materialul dorit (62 mg) ca un solid alb. 33
- 35
- 37
- 39
- 41
- 43
- 45

RO 123529 B1

1 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 218,7, 205,6, 170,4, 158,1, 149,8, 147,8, 138,9, 136,0, 130,3, 129,4,
128,3, 128,3, 126,2, 121,0, 102,5, 83,7, 78,4, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 62,9, 58,5, 53,7, 50,6,
3 48,6, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,5, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,3.
MS(Cl) m/e 783 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$.

5 Reactivul 6-(aminometil)chinolină s-a preparat după cum urmează.

Etapa 227a. 6-(hidroximetil)chinolină.

7 S-a suspendat acid chinolin 6-carboxilic (1,73 g, 10,0 mmol) în 40 ml THF sub N_2 la 0°C
și s-a tratat cu N-etil morfolină (1,3 ml, 10,2 mmol, 1,02 echiv), urmată de adăugarea în
9 picătură a cloroformiatului de etil (1,1 ml, 11,5 mmol, 1,15 echiv). După agitare timp de 15 min,
soluția s-a filtrat și sărurile rezultate s-au spălat cu THF adițional. Apoi filtratul s-a adăugat la
11 o soluție agitată rapid de NaBH_4 (760 mg, 20 mmol) în H_2O (50 ml). După agitare timp de
20 min, amestecul de reacție s-a stopat cu soluție saturată de NH_4Cl și s-a extras cu EtOAc
13 (2x50 ml). Partea organică s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe Na_2SO_4 și s-a concentrat sub
presiune redusă. Cromatografia (SiO_2 , 1:3 hexan/EtOAc) a dat materialul dorit (1,03 g) ca un
15 ulei incolor.

MS(Cl) m/e 160 (M+H)⁺.

17 **Etapa 227b. 6-(azidometil)chinolină.**

6-(hidroximetil)chinolină (0,51 g, 3,21 mmol) și trifenilfosfină (880 mg, 3,36 mmol,
19 1,05 echiv) s-au dizolvat în 15 ml THF uscat, urmat de răcirea până la 0°C. Amestecul de
reacție s-a tratat cu azidă de difenilfosforil (0,81 ml, 3,74 mmol, 1,13 echiv). Amestecul de
21 reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei peste noapte, apoi s-a concentrat
apoi sub presiune redusă. Cromatografia (SiO_2 , 30% EtOAc/hexani) a dat materialul dorit
23 (320 mg) ca un ulei incolor.

MS(Cl) m/e 185 (M+H)⁺.

25 **Etapa 227c. 6-(aminometil)chinolină.**

6-(azidometil)chinolină (320 mg) și trifenilfosfină (880 mg) s-au dizolvat în 7 ml THF.
27 Amestecul de reacție s-a tratat cu 0,5 ml H_2O și s-a refluxat timp de 7 h. Amestecul de reacție
s-a răcit și s-a repartizat între Et_2O și HCl 1N. Partea apoasă s-a tratat apoi cu NaOH 1N până
29 la bazic și s-a extras în EtOAc. Partea organică s-a uscat pe Na_2SO_4 și s-a concentrat sub
presiune redusă, pentru a da compusul din titlu (70 mg) ca un ulei brun.

31 MS(Cl) m/e 159 (M+H)⁺.

Exemplul 228. Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -
33 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{NO}(\text{fenil})$. S-au dizolvat compusul exemplului 220 (200 mg, 0,313 mmol) și O-
fenilhidroxil amină·HCl (138 mg, 0,948 mmol, 3,0 echiv) în 4 ml MeOH. S-a adăugat
35 trietilamină (118 μl , 0,847 mmol, 2,7 echiv) și masa de reacție s-a agitat la reflux timp de 3 h.
Masa de reacție s-a răcit și reacția s-a stopat cu soluție saturată de NaHCO_3 . Amestecul de
37 reacție s-a extras cu diclorometan (2x25 ml) și părțile organice combinate s-au spălat cu H_2O
și saramură. Partea organică s-a uscat pe Na_2SO_4 și s-a concentrat sub presiune redusă.
39 Cromatografia (SiO_2 , 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH_4OH) a dat materialul dorit (150 mg,
3:2 amestec de izomeri de oximă) ca un solid colorat violet.

41 ^{13}C RMN (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, 152,9, 129,1, 129,0, 122,2, 122,1, 114,8, 114,6, 103,2, 103,1, 83,5, 83,4, 79,8, 79,8,
43 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, 37,5, 37,4, 37,4, 28,2, 22,2, 21,2, 21,1, 21,1, 21,1, 20,5, 20,1, 18,0, 17,9, 14,6,
45 14,5, 14,5, 14,4, 13,5, 13,5, 10,4, 10,2.

MS(Cl) m/e 732 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{11}$. Găsit C, 62,30, H 7,76, N 5,74.

47

RO 123529 B1

Exemplul 229. *Compusul cu formula ix: L este CQ, T este NH, R este -* 1
CH₂CH=NOCH₂(fenil). Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (201 mg, 0,314 mmol) și O-benzilhidroxilamină·HCl (150 mg, 0,940 mmol, 3,0 echiv), folosind procedura 3
descrișă pentru exemplul 228. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (170 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb. ¹³C RMN (CDCl₃) 5
δ 218,1, 217,1, 205,1, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 150,5, 147,8, 138,1, 137,8, 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, 7
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. 9
MS(Cl) m/e 746 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₃₉H₅₉N₃O₁₁. Găsit C, 62,89, H 8,04, N 5,42.

Exemplul 230. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -* 11
CH₂CH=NOCH₂(4-NO₂-fenil).

Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (200 mg, 0,313 mmol) 13
și O-(4-nitrobenzil)hidroxilamină·HCl (192 mg, 0,938 mmol, 3,0 echiv), folosind procedura descrișă pentru exemplul 228. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) 15
a dat materialul dorit (184 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.
¹³C RMN (CDCl₃) δ 218,2, 217,3, 205,0, 169,9, 169,7, 157,8, 151,2, 148,7, 147,4, 145,4, 17
147,5, 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, 19
38,7, 38,5, 37,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,1, 18,1, 17,9, 14,8, 14,5, 14,5, 14,4, 13,5, 10,5, 10,3. 21
MS(Cl) m/e 791 (M+H)⁺.

Exemplul 231. *Compusul cu formula ix: L este CQ, T este NH, R este -* 23
CH₂CH=NOCH₂(4-chinolil). S-au dizolvat compusul exemplului 220 (200 mg, 0,313 mmol) și 25
O-(4-chinolil)metilhidroxilamină·HCl (200 mg, 0,86 mmol, 2,7 echiv) în 4 ml MeOH. S-a adăugat catalitic pTSA·H₂O și reacția s-a agitat la reflux, timp de 2 h . Reacția s-a răcit și s-a 27
stopat cu soluție saturată de NaHCO₃. Amestecul de reacție s-a extras cu diclorometan (2x25 ml) și părțile organice combinate s-au spălat cu H₂O și saramură. Partea organică s-a 29
uscat pe Na₂SO₄ și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (226 mg, 2:1 amestec de izomeri 31
oximă) ca un solid alb.
¹³C RMN (CDCl₃) δ 218,1, 217,1, 205,0, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 151,3, 150,3, 148,7, 33
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, 70,3, 69,6, 65,8, 58,1, 35
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, 21,2, 21,2, 20,5, 20,2, 18,1, 18,0, 14,9, 14,6, 14,5, 13,6, 13,6, 10,6, 10,3.
MS(Cl) m/e 797 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Găsit C, 63,46, H 7,80, N 6,87. 37

Reactivul O-(4-chinolil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează:

Etapa 231a. *N-(4-chinolil)metoxiftalimidă.* 39

S-au dizolvat 4-(hidroximetil)chinolină (1,20 g, 7,55 mmol), trifenilfosfină (2,27 g, 8,66 mmol, 1,15 echiv) și N-hidroxiftalimidă (1,42 g, 8,71 mmol, 1,15 echiv) în 40 ml THF uscat. 41
Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (1,44 ml, 9,15 mmol, 1,21 echiv) și reacția s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu Et₂O și s-a filtrat. Solidul 43
rezultat s-a dizolvat în diclorometan și s-a spălat cu NaOH 1 N, H₂O și saramură. Partea organică s-a uscat pe Na₂SO₄ și s-a concentrat sub presiune redusă, pentru a da compusul 45
din titlu ca (2,03 g) ca un solid friabil alb.
MS(Cl) m/e 305 (M+H)⁺. 47

RO 123529 B1

1 **Etapa 231b.** *O*-(4-chinolil)metilhidroxilamină.

3 S-a suspendat N-(4-chinolil)metoxi ftalimidă (2,00 g) în 95% EtOH și s-a adăugat
hidrazină (0,30 ml). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 3 h și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a
5 concentrat sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan.
Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat
7 sub presiune redusă, pentru a da compusul din titlu (1,44 g) ca un ulei galben.
MS(Cl) m/e 175 (M+H)⁺.

9 **Exemplul 232.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -*
CH₂CH=NOCH₂(2-chinolil). Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220
11 (206 mg, 0,322 mmol) și *O*-(2-chinolil)metilhidroxilamină (120 mg, 0,681 mmol, 2,1 echiv),
folosind procedura descrisă pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO₂, 5%
13 MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (185 mg, 3:1 amestec de izomeri
oximă) ca un solid alb.

15 ¹³C RMN (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, 44,8,
17 44,7, 40,1, 38,7, 38,4, 37,4, 28,2, 22,3, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,1, 18,1, 18,0, 14,4, 14,3,
13,5, 10,4, 10,3.

19 MS(Cl) m/e 797 (M+H)⁺.

Reactivul *O*-(2-chinolil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează.

21 **Etapa 232a.** *N*-(2-chinolil) metoxiftalimidă.

23 S-au dizolvat 2-(hidroximetil)chinolină (1,20 g, 7,55 mmol), trifenilfosfină (1,00 g,
6,29 mmol, 1,05 echiv) și N-hidroxiftalimidă (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 echiv) în 25 ml THF
uscăt. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,05 echiv) și
25 reacția s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat, pentru a da un solid alb.
Filtratul s-a concentrat și o a doua recoltă de material s-a obținut prin triturare cu Et₂O. Acesta
27 s-a combinat cu solidul original și s-a recristalizat din EtOH, pentru a da produsul dorit (1,53 g)
ca un solid friabil alb.

29 MS(Cl) m/e 305 (M+H)⁺.

31 **Etapa 232b.** *O*-(2-chinolil)metilhidroxilamină.

33 S-a suspendat N-(2-chinolil)metoxi ftalimidă (1,53 g) în 95% EtOH și s-a adăugat
hidrazină (0,30 ml). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 h și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a
concentrat sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan.
35 Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat
sub presiune redusă, pentru a da compusul din titlu (0,91 g) ca un ulei galben.
MS(Cl) m/e 175 (M+H)⁺.

37 **Exemplul 233.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=NOCH₂*
(3-chinolil). Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (250 mg,
39 0,391 mmol) și *O*-(3-chinolil)metilhidroxilamină (160 mg, 0,909 mmol, 2,3 echiv), folosind
procedura descrisă pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu
41 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (202 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.
¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,9, 217,1, 204,9, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 151,0, 150,9,
43 150,8, 148,4, 147,8, 135,4, 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, 58,1,
45 57,9, 51,0, 50,9, 46,7, 46,4, 44,9, 44,7, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,2, 22,2, 21,2, 18,1, 18,0, 14,7,
14,6, 14,4, 13,6, 13,5, 10,5, 10,3.

47 MS(Cl) m/e 797 (M+H)⁺.

Anal. calc. pentru C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Găsit C 63,00 H 7,56 N 6,79.

Reactivul *O*-(3-chinolil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează.

RO 123529 B1

Etapa 233a. <i>N</i> -(3-chinolil)metoxifalimidă.	1
S-au dizolvat 2-(hidroximetil) chinolină (400 mg, 2,52 mmol), trifenilfosfină (692 mg, 2,64 mmol, 1,05 echiv) și N-hidroxifalimidă (430 mg, 2,64 mmol, 1,05 echiv) în 10 ml THF uscat. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (0,44 ml, 2,80 mmol, 1,11 echiv) și reacția s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a plasat într-un frigider timp de 2 h și apoi s-a filtrat, pentru a da produsul dorit (0,69 g) ca un solid friabil alb.	3
MS(Cl) m/e 305 (M+H) ⁺ .	7
Etapa 233b. <i>O</i> -(3-chinolil)metilhidroxilamină.	9
S-a suspendat N-(3-chinolil) metoxi ftalimidă (0,69 g) în 95% EtOH și s-a adăugat hidrazină (0,10 ml). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan. Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă, pentru a da compusul din titlu (0,42 g) ca un ulei galben.	11
MS(Cl) m/e 175 (M+H) ⁺ .	13
Exemplul 234. <i>Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=NOCH₂(6-chinolil).</i> Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (120 mg, 0,186 mmol) și <i>O</i> -(6-chinolil)metilhidroxilamină (92 mg, 0,529 mmol, 2,8 echiv), folosind procedura descrisă pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO ₂ , 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH ₄ OH) a dat materialul dorit (89 mg, 3:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.	15
¹³ C RMN (CDCl ₃) 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.	21
MS(Cl) m/e 797 (M+H) ⁺ . Anal. calc. pentru C ₄₂ H ₆₀ N ₄ O ₁₁ . Găsit C 63,03 H 7,60 N 6,69.	23
Reactivul <i>O</i> -(6-chinolil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează.	25
Etapa 234a. <i>N</i> -(6-chinolil)metoxifalimidă.	27
S-au dizolvat 6-(hidroximetil)chinolină (520 mg, 3,27 mmol), trifenilfosfină (900 mg, 3,44 mmol, 1,05 echiv) și N-hidroxifalimidă (560 mg, 3,43 mmol, 1,05 echiv) în 25 ml THF uscat. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (574 μl, 3,63 mmol, 1,11 echiv) și reacția s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat, pentru a da un solid alb. Filtratul s-a concentrat și o a doua recoltă de material s-a obținut prin triturare cu Et ₂ O. Acesta s-a combinat cu solidul original și s-a recristalizat din EtOH, pentru a da produsul dorit (782 mg) ca un solid friabil alb.	29
MS(Cl) m/e 305 (M+H) ⁺ .	31
Etapa 234b. <i>O</i> -(2-chinolil)metilhidroxilamină.	33
S-a suspendat N-(2-chinolil)metoxi ftalimidă (782 mg) în 95% EtOH și s-a adăugat hidrazină (0,15 ml). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan. Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă, pentru a da compusul din titlu (480 mg) ca un ulei galben.	37
MS(Cl) m/e 175 (M+H) ⁺ .	39
	41
	43

RO 123529 B1

1 **Exemplul 235.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-*
2 *CH=NOCH₂(1-naftil).* Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (117 mg,
3 0,183 mmol) și O-(1-naftil)metilhidroxilamină (80 mg, 0,462 mmol, 2,5 echiv), folosind
4 procedura descrisă pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2%

5 NH₄OH) a dat materialul dorit (112 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.
6 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,8, 217,0, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 150,3, 147,7, 133,7,
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,
8 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,
9 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 10,3.

11 MS(Cl) m/e 796 (M+H)⁺.

Anal. calc. pentru C₄₃H₆₁N₃O₁₁. Găsit C 64,91 H 7,80 N 5,06.

13 Reactivul O-(1-naftil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează.

Etapă 235a. *N-(1-naftil)metoxiftalimidă.*

15 S-au dizolvat 1 -(hidroximetil)naftalină (1,00 g, 6,33 mmol), trifenilfosfină (1,73 g,
16 6,60 mmol, 1,04 echiv) și N-hidroxiftalimidă (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 echiv) în 25 ml THF uscat.
17 Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 echiv) și reacția
18 s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat cu 25 ml Et₂O și s-a plasat într-un
19 frigider, timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a filtrat, pentru a da un solid alb. Recristalizarea
20 din EtOH a dat produsul dorit (1,21 g) ca un solid alb.

21 MS(Cl) m/e 321 (M+H)⁺.

Etapă 235b. *O-(1-naftil)metilhidroxilamină.*

23 S-a suspendat N-(1-naftil)metoxi ftalimidă (1,21 g) în 95% EtOH și s-a adăugat hidrazină
24 (0,20 ml). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat
25 sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan. Cantitatea mică
26 de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub presiune
27 redusă, pentru a da compusul din titlu (480 mg) ca un ulei incolor.

MS(Cl) m/e 174 (M+H)⁺.

29 **Exemplul 236.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -*
30 *CH₂CH=NOCH₂(2-naftil).* Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220
31 (122 mg, 0,191 mmol) și O-(2-naftil)metilhidroxilamină (62 mg, 0,358 mmol, 1,9 echiv) folosind
32 procedura descrisă pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2%

33 NH₄OH) a dat materialul dorit (100 mg, 3:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.
34 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,8, 217,0, 204,9, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,3, 147,8, 135,4,
35 135,1, 133,2, 132,9, 128,0, 127,9, 127,5, 127,0, 126,7, 126,1, 125,8, 125,7, 125,7, 125,6, 103,1,
36 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,
37 46,6, 46,3, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,9, 14,5,
38 14,4, 14,2, 13,5, 10,4, 10,2.

39 MS(Cl) m/e 796 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₃H₆₁N₃O₁₁. Găsit C 64,59 H 7,72 N 5,14.

Reactivul O-(2-naftil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează.

41 **Etapă 236a.** *N-(2-naftil)metoxiftalimidă.*

42 S-au dizolvat 2-(hidroximetil)naftalină (1,00 g, 6,33 mmol), trifenilfosfină (1,73 g,
43 6,60 mmol, 1,04 echiv) și N-hidroxiftalimidă (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 echiv) în 25 ml THF uscat.
44 Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 echiv) și reacția
45 s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a plasat într-un frigider, timp de 2 h și apoi s-a
46 filtrat, s-a spălat cu Et₂O, pentru a da produsul (1,38 g) ca un solid alb.

47 MS(Cl) m/e 321 (M+H)⁺.

RO 123529 B1

- Etapa 236b.** *O*-(2-naftil)metilhidroxilamină. 1
S-a suspendat N-(2-naftil)metoxi ftalimidă (1,38 g) în 95% EtOH și s-a adăugat hidrazină (0,25 ml). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan. Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă, pentru a da compusul din titlu (821 g) ca un ulei incolor. 3
MS(Cl) m/e 174 (M+H)⁺. 5
- Exemplul 237.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂NHOCH₂(fenil).* Compusul de la exemplul 229 (120 mg, 0,161 mmol) s-a dizolvat în MeOH (5 ml) și s-a tratat cu NaCNBH₃ (aproximativ 120 mg) și suficient AcOH, pentru a schimba indicatorul verde de bromocrezol de la albastru la galben. După agitare timp de 20 h, amestecul de reacție s-a turnat în soluție saturată de NaHCO₃ și s-a extras în diclorometan. Partea organică s-a spălat cu NaHCO₃ saturat, H₂O și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (51 mg) ca un solid alb. 7
¹³C RMN (CDCl₃) 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, 10,2. 9
MS(Cl) m/e 748 (M+H)⁺. 11
- Exemplul 238.** *Compusul cu formula ix: L este CQ, T este NH, R este -CH₂CH₂NHOCH₂(4-NO₂-fenil).* Compusul de la exemplul 230 (64 mg) s-a dizolvat în MeOH (3 ml) și s-a tratat cu NaCNBH₃ (aproximativ 100 mg) și suficient HCl, pentru a schimba indicatorul metil oranj în roșu. După agitare timp de 20 h, amestecul de reacție s-a turnat în soluție saturată de NaHCO₃ și s-a extras în diclorometan. Partea organică s-a spălat cu H₂O și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (35 mg) ca un solid alb. 13
¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,5, 205,5, 170,5, 157,8, 147,2, 146,8, 128,3, 123,4, 102,4, 83,6, 78,6, 76,8, 75,0, 74,3, 70,1, 69,5, 65,8, 58,4, 58,1, 51,3, 50,6, 45,3, 45,0, 40,1, 38,9, 37,7, 28,2, 22,2, 21,2, 20,7, 18,1, 14,6, 13,5, 13,3, 12,8, 10,2. 15
MS(Cl) m/e 793 (M+H)⁺. 17
- Exemplul 239.** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este NH, R este -CH₂C(O)-fenil.* 19
Etapa 239a. *Compusul cu formula ix.: L este CQ, T este NH, R este -CH₂(OH)-fenil.* 21
Compusul de la exemplul 220 (550 mg, 0,87 mmol) s-a dizolvat în 16 ml THF uscat și s-a răcit până la 0°C sub azot. Apoi s-a adăugat în picătură, prin seringă, bromură de fenilmagneziu (soluție 3,0 M în Et₂O, 3,0 ml, 6,0 mmol, 6,9 echiv). Masa de reacție s-a agitat timp de 50 min, apoi s-a stopat prin adăugare de soluție saturată de NH₄Cl. Amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc și partea organică s-a spălat cu H₂O și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (295 mg) ca un solid alb. 23
MS(Cl) m/e 719 (M+H)⁺. 25
- Etapa 239b.** *Compusul cu formula 18 (schema 4): R* este H, R^p este -CH₂C(OH)-fenil.* 27
Compusul de la etapa anterioară (180 mg, 0,250 mmol) s-a dizolvat în 5 ml diclorometan uscat și s-a tratat cu anhidridă acetică (25 μl, 0,269 mmol, 1,08 echiv). După agitare peste noapte, reacția s-a stopat apoi prin adăugarea de NaHCO₃ soluție saturată. Amestecul 29

RO 123529 B1

1 de reacție s-a extras cu diclorometan și partea organică s-a spălat cu saramură, s-a uscat
(Na₂SO₄) și s-a concentrat sub presiune redusă, pentru a da materialul dorit (160 mg) ca un
3 solid alb. MS(Cl) m/e 761 (M+H)⁺.

5 **Etapa 239c.** Compusul cu formula 18 (schema 4): R* este H, R^p este Ac, R este -
CH₂C(O)-fenil.

7 S-a adăugat DMSO (145 μl, 2,04 mmol, 14 echiv) la o soluție răcită (-78°C) de clorură
de oxalil (145 ml, 1,32 mmol, 9 echiv) în 4 ml diclorometan, sub o atmosferă de azot. Compusul
9 de la etapa anterioară (113 mg, 0,149 mmol) s-a dizolvat în 2 ml diclorometan și s-a adăugat
la reacție, via canulă, pe durata a 15 min. După agitare timp de o oră, s-a adăugat Et₂N (0,37
11 ml, 2,65 mmol, 18 echiv) la amestecul de reacție și temperatura s-a ridicat încet până la -20°C.
S-a stopat prin adiția unei soluții 5% KH₂PO₄ și s-a extras cu diclorometan. Partea organică
13 s-a spălat cu 5% KH₂PO₄, H₂O și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat sub presiune
redusă. Cromatografia (SiO₂, 1:1 acetonă/hexani) a dat materialul dorit (42 mg) ca o pulbere
albă.

15 MS(Cl) m/e 759 (M+H)⁺.

Etapa 239d. Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)-fenil.

17 Compusul de la etapa anterioară s-a dizolvat în 5 ml MeOH și s-a lăsat să se agite peste
noapte. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, pentru a da compusul din
19 titlu (38 mg) ca un solid alb.

21 ¹³C RMN (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.

23 MS(Cl) m/e 717 (M+H)⁺.

25 **Exemplul 240.** Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)-(4-F-
fenil). Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 și bromură de 4-
fluorofenilmagneziu, folosind secvența de reacție de la exemplul 239.

27 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 215,3, 206,0, 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,
29 18,8, 14,8, 13,5, 13,7, 13,5, 10,4.

MS(Cl) m/e 735 (M+H)⁺.

31 **Exemplul 241.** Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -
CH₂CH=NNHC(O)fenil. Compusul de la exemplul 220 (100 mg, 0,156 mmol) și hidrazidă
33 benzoică (50 mg, 0,370 mmol, 2,4 echiv) s-au dizolvat în 3 ml diclorometan uscat. S-au adăugat
site moleculare (4Å) și reacția s-a agitat peste noapte. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a
35 concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH)
a dat materialul dorit (29 mg) ca un solid alb.

37 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,6, 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, 57,8, 50,8, 46,9, 44,4, 40,0, 38,4, 37,3, 28,1, 21,9, 20,7,
39 17,8, 15,0, 14,2, 13,3, 13,1, 10,0.

MS(Cl) m/e 759 (M+H)⁺.

41 **Exemplul 242.** Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂CH₂(3-
chinolil). Un amestec al compusului de la exemplul 104 (230 mg) și 10% Pd/C (50 mg) în 30 ml
43 metanol și 15 ml acetat de etil s-a spălat cu azot și s-a agitat sub 1 atm hidrogen, la temperatura
camerei, timp de 22 h. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă.
45 Cromatografia pe silicagel (5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (175
mg) ca un solid alb.

47 Anal. calc. pentru C₄₂H₆₅N₃O₁₀: C 65,35; H, 8,49; N, 5,44. Găsit C, 65,73; H, 8,77; N, 5,16.

RO 123529 B1

Exemplul 243. *Compusul cu formula ix: L este CQ, T este NH, R este $-CH_2(2(3\text{-chinolil})\text{ciclopropil})$.* La o soluție de diazometan (0,64 M, 3,12 ml, 2,00 mmol) în eter, s-a adăugat o soluție a compusului de la exemplul 104 (153 mg, 0,200 mmol) în diclorometan (5,0 ml) la 0°C sub azot. S-a adăugat o cantitate mică (2 mg) acetat de paladiu și amestecul s-a agitat timp de 20 min, s-a adăugat încă o parte de diazometan (3 ml) și amestecul s-a agitat încă o oră. Solvenții s-au evaporat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH_4OH), pentru a da compusul din titlu ca un solid alb. Anal. calc. pentru $C_{43}H_{61}N_3O_{10}$: C 66,22; H, 7,88; N, 5,39. Găsit C, 66,05; H, 8,08; N, 5,02.

Exemplul 244. *Compusul cu formula III: R^c este propanoil, L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH(3\text{-chinolil})$.* La o soluție a compusului de la exemplul 104 (153 mg) în diclorometan, s-a adăugat anhidridă propionică (52 μl) și trietilamină (56 μl), și amestecul s-a agitat timp de 24 h, la temperatura camerei. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și acesta s-a spălat cu soluție 5% $NaHCO_3$ și saramură, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (1:1 acetonă/hexani), pentru a da compusul din titlu (119 mg) ca o spumă albă. Anal. calc. pentru $C_{45}H_{63}N_3O_{11}$: C 65,75; H, 7,72; N, 5,11. Găsit C, 65,67; H, 7,92; N, 4,77.

Exemplul 245. *Compusul cu formula III: R^c este etilsuccinoil, L este CO, T este NH, R este $-CH_2CH=CH(3\text{-chinolil})$.* La o soluție a compusului de la exemplul 104 (153 mg, 0,200 mmol) în diclorometan (10 ml) la 0°C, s-a adăugat clorură de etil succinil (29 μl) și trietilamină (56 μl), și amestecul s-a agitat timp de 24 h, la temperatura camerei. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și acesta s-a spălat cu soluție 5% $NaHCO_3$ și saramură, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (1:1 acetonă/hexani), pentru a da compusul din titlu (110 mg) ca o spumă albă. Anal. calc. pentru $C_{48}H_{67}N_3O_{13}\cdot H_2O$: C 63,21; H, 7,63; N, 4,61. Găsit C, 63,08; H, 7,50; N, 4,20.

Exemplul 246. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este $-CH_2-C\equiv H$.*

Etapa 246a. *Compusul 4 de la schema 1a: V este N-O-(1-izopropoxiciclohexil), R este $-CH_2-C\equiv C-H$, R^p este trimetilsilil.*

La o soluție sub azot a 2',4"-bis-O-trimetilsilileritromicin A 9-[O-(1-izopropoxiciclohexil)oximei (100 g, 96,9 mmol, preparată conform metodei brevetului **US 4990602**) în THF (200 ml), s-a adăugat DMSO anhidru (200 ml) și amestecul s-a răcit până la 0°C. La această soluție sub o atmosferă de N_2 , s-a adăugat bromură de propargil (27 ml, 240 mmol, 80% în greutate toluen), urmat de o soluție de KOH uscat (13,6 g, 240 mmol) în DMSO anhidru (300 ml) pe durata a 25 min și amestecul s-a agitat energic timp de o oră la 0°C. S-au adăugat KOH adițional (10,9 g, 190 mmol) și bromură de propargil (21 ml, 190 mmol) și amestecul s-a agitat la 0°C, sub N_2 , timp de 1,5 h. Această adăugare a KOH și a bromurii de propargil s-a repetat de încă 3 ori, la intervale de 1,5 h. Apoi, amestecul s-a extras cu acetat de etil și fazele organice s-au spălat cu apă și saramură și s-au uscat ($MgSO_4$). Îndepărtarea solventului sub vid a dat produsul brut (108 g), care s-a luat direct în etapa viitoare.

Etapa 246b. *Compusul 5 de la schema 1a: R este $-CH_2-C\equiv C-H$.*

La compusul de la etapa 246a (108 g) în CH_3CN (300 ml), s-a adăugat apă (150 ml) și acid acetic (glacial, 200 ml), și amestecul s-a agitat la temperatura camerei, pentru aproximativ 20 h. Solventul s-a îndepărtat apoi sub vid la 40°C și reziduul s-a reluat în EtOAc și s-a spălat succesiv cu 5% Na_2CO_3 și saramură. Faza organică s-a uscat apoi pe $MgSO_4$, s-a filtrat și s-a concentrat, pentru a da compusul din titlu (74 g) ca o spumă brună, care s-a luat direct în etapa viitoare.

RO 123529 B1

1 **Etapa 246c.** *Compusul 6 de la schema 1a: R este $-CH_2-C\equiv C-H$.*

2 Compusul de la etapa 246b (74 g) s-a dizolvat în etanol (550 ml) și s-a diluat cu apă
3 (550 ml). La această soluție, s-a adăugat azotit de sodiu (33 g, 0,48 mol) și amestecul de reacție
4 s-a agitat la temperatura camerei, timp 15 min. S-au adăugat apoi HCl 4 M (125 ml, 0,48 mol)
5 la temperatura camerei, pe durata a 15 min, amestecul s-a încălzit până la 70°C, timp de două
6 ore, apoi s-a răcit la temperatura camerei. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza
7 organică s-a spălat cu 5% Na₂CO₃ și saramură, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a
8 concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu 1%
9 metanol/diclorometan, conținând 0,5% hidroxid de amoniu. Compusul s-a cristalizat din
10 acetonitril, pentru a da compusul din titlu (27 g).

11 **Etapa 246d.** *Compusul 6A de la schema 1c: R^p este acetil, R este $-CH_3-C\equiv C-H$.*

12 La o soluție de 19 g (246 mmol) compusul de la etapa 246c în diclorometan anhidru
13 (100 ml), s-au adăugat 4-dimetilaminopiridină (105 mg) și trietilamină (7,16 ml, 52 mmol).
14 Amestecul s-a răcit până la aproximativ 15°C, într-o baie cu apă rece și s-a adăugat anhidridă
15 acetică (5,5 ml, 59 mmol), pe durata a 5 min. După agitare la 15°C, timp de 5 min, s-a îndepărtat
16 baia de apă rece și reacția s-a agitat la temperatura ambiantă, timp de 4 h. Amestecul s-a diluat
17 cu acetat de etil și s-a spălat succesiv cu carbonat de sodiu 5% apos (de două ori), apă (de
18 două ori) și saramură. Extractele organice s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat și
19 concentrat în vid. Uscarea până la greutate constantă cu vid ridicat a asigurat compusul din
20 titlu (21 g).

21 **Etapa 246e.** *Compusul 6B de la schema 1c: R^p este acetil, R este $-CH_2-C\equiv C-H$.*

22 La o soluție la 0°C a compusului de la etapa 246d (21 g, 24,5 mmol) în THF (128 ml)
23 și sulfoxid de dimetil (48 ml), s-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (14,3 g, 88,3 mmol). După
24 agitare timp de 5 min, hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 1,3 g, 32,5 mmol) s-a
25 adăugat în porțiuni pe durata a o oră sub o atmosferă de azot. După terminarea adiției, s-a
26 îndepărtat baia de răcire și amestecul s-a agitat la temperatura ambiantă, timp de 3,5 h. Reacția
27 s-a răcit din nou până la 0°C, s-a diluat cu acetat de etil (~400 ml) și s-a stopat cu bicarbonat
28 de sodiu 5% apos (50 ml). Straturile organice s-au spălat succesiv cu apă și saramură, apoi
29 s-au uscat pe sulfat de magneziu. Soluția s-a filtrat și filtratul s-a concentrat în vid și s-a uscat
30 până la greutate constantă, pentru a oferi compusul din titlu (23 g), care s-a luat direct pentru
31 etapa viitoare.

32 **Etapa 246f.** *Compusul 6C de la schema 1c: R^p este acetil, R este $-CH_3-C\equiv C-H$.*

33 Un vas cu presiune conținând compusul de la etapa 246e (23 g, 24 mmol) în acetonitril
34 (250 ml) s-a răcit până la -78°C. Un volum egal de amoniac lichid (250 ml) s-a condensat în
35 vasul de reacție. care apoi s-a etanșat și s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă
36 cu agitare. După 20 h, reacția s-a răcit din nou până la -78°C, vasul de presiune s-a deschis
37 și reacția s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă cu agitare. Când tot amoniacul
38 lichid s-a evaporat, s-a îndepărtat acetonitrilul în vid și reziduul s-a uscat la greutate constantă,
39 pentru a asigura compusul din titlu (21 g).

40 **Etapa 246g.** *Compusul 6D de la schema 1c: R^p este acetil, R este $-CH_2-C\equiv C-H$.*

41 La o suspensie cu temperatura de 0°C, a compusului de la etapa 246f (21 g) în
42 1:1 etanol/apă (200 ml), s-a adăugat acid clorhidric 4M (125 ml) pe durata a 10 min. După
43 îndepărtarea băii de răcire, soluția de reacție s-a agitat la temperatura ambiantă, timp de 26 h
44. Amestecul s-a diluat cu apă, s-a răcit până la 0°C și s-a făcut bazic până la pH 10 cu hidroxid
45 de sodiu 1 N. Apoi, amestecul s-a extras cu acetat de etil (400 ml) și straturile organice s-au
46 spălat cu saramură. Extractele organice s-au uscat pe sulfat pe magneziu, s-au filtrat și s-au
47 concentrat în vid. Uscarea până la greutate constantă a asigurat 18 g produs brut, care s-a
cristalizat din acetat de etil/hexani, pentru a da compusul din titlu (8,5 g).

RO 123529 B1

- Etapa 246h.** *Compusul 6E de la schema 1c: R^p este acetil. R este -CH₂-C≡C-H.* 1
- La o soluție de N-clorosuccinimidă (2,3 g, 0,017 moli) în diclorometan (100 ml), s-a adăugat sulfura de metil (1,47 ml, 0,021 moli), pe durata a 5 min. Reacția s-a agitat la -10°C, timp de 10 min. O soluție a compusului de la etapa 246g (8,3 g, 0,012 m) în diclorometan (100 ml), s-a adăugat apoi, pe durata a 30 min, și amestecul s-a agitat timp de 25 min, la -10°C. S-a adăugat trietilamină (1,6 ml, 0,021 mol), pe durata a 5 min și reacția s-a agitat la -10°C, timp de 50 min. Amestecul s-a stopat apoi cu bicarbonat de sodiu 5% apos (50 ml) și s-a extras cu diclorometan (300 ml). Straturile organice s-au spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos, urmat de saramură, s-au uscat pe sulfat pe magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Produsul brut s-a purificat pe silicagel cu cromatografie pe coloană, eluând succesiv cu 30% acetonă/hexani, urmat de 50% acetonă/hexani, pentru a asigura compusul din titlu (7,35 g). 3
- Etapa 246i.** *Compusul cu formula ix: L este CQ, T este NH, R este -CH₂-C≡C-H.* 5
- O probă (72 mg) a compusului de la etapa 246h s-a dizolvat în metanol (8 ml) și s-a agitat la temperatura ambiantă, timp de 18 min. După concentrare la vid și uscarea până la greutatea constantă la vid ridicat, s-au obținut 65 mg din compusul pur. 7
- MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₃₃H₅₃N₂O₁₀=637,3700 m/e observat = 637,3718. 9
- Exemplul 247.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-H-(3-chinoli).* 11
- Etapa 247a.** *Compusul 6E de la schema 1c: R este -CH₂-C≡C-H-(3-chinoli).* 13
- O țeavă sub presiune, echipată cu agitator, s-a încărcat cu diclorobis(trifenilfosfin)paladiu(II) (6,2 mg), trietilamină degazată (2,5 ml), N,N-dimetilformamidă degazată (0,5 ml), apoi 3-bromochinolină (93 pi și o probă a compusului de la etapa 246h (300 mg) și în cele din urmă iodură de cupru (0,84 mg). Reacția s-a etanșat sub o atmosferă de azot și s-a încălzit până la 60°C, timp de 2 h. După răcirea la temperatura camerei, reacția s-a diluat cu 1:1 eter/acetat de etil și s-a spălat de trei ori cu apă și saramură. Extractele organice s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Uscând cu vid ridicat a asigurat 374 mg produs brut. Produsul brut s-a purificat cu cromatografie pe silicagel, folosind 30% acetonă/hexani, pentru a da compusul din titlu (280 mg, 78%). 15
- MS(APCI)⁺ m/e 806 (M+H)⁺. 17
- Etapa 247b.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-H-(3-chinoli).* 19
- Compusul de la etapa 247a (270 mg) s-a dizolvat în metanol și s-a agitat la temperatura ambiantă, timp de 18 h. După concentrare în vid și uscare până la greutate constantă la vid ridicat, s-au obținut 260 mf produs brut. Purificarea cu cromatografie pe silicagel, eluând cu 98:1:1 diclorometan/metanol/hidroxid de amoniu, a dat 221 mg compusul din titlu. 21
- MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₈N₃O₁₀=764,4122 m/e observat = 764,4121. 23
- Exemplul 248.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(6-nitro-3-chinoli).* Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 6-nitro-3-bromochinolina. 25
- MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₇N₄O₁₂=809,3973 m/e observat = 809,3966. 27

RO 123529 B1

1 **Exemplul 249.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-fenil.*
Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu iodobenzen.
3 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₃₉H₅₇N₂O₁₀=713,4013 m/e observat
= 713,3998.

5 **Exemplul 250.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-naftil.*
Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 1-
7 iodonaftalen.
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀=763,4170 m/e observat
9 = 763,4161.

11 **Exemplul 251.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(1-
naftil).*

13 Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 2-
bromonaftalen.
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀=763,4170 m/e observat
15 = 763,4150.

17 **Exemplul 252.** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este NH. R este -CH₂-C≡C-(6-
metoxi-2-naftil).* Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei
cu 6-metoxi-2-bromonaftalen.
19 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₄H₆₁N₂O₁₁ = 793,4275 m/e observat
= 793,4256.

21 **Exemplul 253.** *Compusul cu formula ix: L este CQ. T este NH. R este -CH₂-C≡C-(6-
cloro-2-naftil).* Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei
23 cu 6-cloro-3-bromochinolină.
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₇N₃O₁₀Cl = 798,3732 m/e observat
25 = 798,3743.

27 **Exemplul 254.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(6-
chinolil).* Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 6-
bromochinolină.
29 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₈N₃O₁₀ = 764,4122 m/e observat
= 764,4116.

31 **Exemplul 255.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(2-
metil-6-chinolil).* Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei
33 cu 6-bromo-2-metilchinolină.
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₆₀N₃O₁₀ = 778,4279 m/e observat
35 = 778,4282.

37 **Exemplul 256.** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este NH, R este -CH₂-C≡C-(5-(N-
(2-piridil)amino)carbonil)furanyl).* Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii
3-bromochinolinei cu piridil-2-il amida acidului 5-bromo-furan-2-carboxilic.
39 MS (FAB⁺): (M+H)⁺ @ m/e 823.

RO 123529 B1

Exemplul 257. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(1-feniletetil).* Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu alfa-bromostiren. 1
3

MS(ESI) m/e 739 (M+H)⁺.

Exemplul 258. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-Br.* 5

Etapa 258a. *Compusul 6E de la schema 1c; R este -CH₂-C≡C-Br.*

La o soluție sub azot a compusului exemplului 246, etapa h (100 mg) în acetonă (1 ml), s-a adăugat acid acetic (8,4 microlitri) la temperatura ambiantă. S-a preparat o a doua soluție, conținând N-bromosuccinimidă (39 mg) și azotat de argint (2,5 mg) în 1 ml acetonă și apoi s-a agitat la temperatura camerei, sub azot, pentru 10 min și s-a răcit la 0°C. Prima soluție s-a adăugat apoi la a doua soluție, într-o porție, s-a îndepărtat baia de răcire și amestecul de reacție rezultat s-a agitat la temperatura camerei, sub azot, timp de 2 h. Reacția s-a diluat apoi cu acetat de etil, s-a adăugat bicarbonat de sodiu apos saturat și amestecul s-a agitat la temperatura camerei, peste noapte. S-a separat faza organică. S-a spălat cu saramură și s-a uscat (MgSO₄). Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu 40% acetonă/hexani pentru a da compusul din titlu (50 mg, 46%). 7
9
11
13
15

Etapa 258b. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-Br.* 17

O probă (35 mg) din compusul de la etapa 258a s-a dizolvat în metanol (2 ml) și s-a agitat la temperatura ambiantă, timp de 16 h. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu 5:94:1 metanol/diclorometan/1% NH₄OH, pentru a da compusul din titlu (32 mg, 26%). 19
21

MS(ESI) m/e 715 (M+H)⁺.

Exemplul 259. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH. R este -CH₂-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il).* 23

Etapa 259a. *Compusul 6D de la schema 1c: R este -CH₂CH(OH)CH₂OH, R^p este acetil.* 25

La o probă a compusului de la exemplul 176, etapa d (5,0 g, 7,32 mmol, compus 6D de la schema 1c, R este -CH₂CH=CH₂, R^p este acetil) și oxid de N-metilforfolină (1,7 g, 14,5 mmol) în THF (25 ml), la temperatura camerei, s-a adăugat OsO₄ (4% în H₂O, 0,090 ml, 0,0147 mmol) și amestecul s-a agitat, timp de 24 h. Reacția s-a stopat cu bisulfid de sodiu (1,5 g) și apă (10 ml) și solvenții s-au îndepărtat în vid. Reziduul s-a dizolvat în acetat de etil, care s-a spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat, apă și saramură și s-a uscat (Na₂SO₄). Solventul s-a îndepărtat, pentru a da compusul din titlu (3,17 g). 27
29
31

Etapa 259b. *Compusul 6D de la schema 1c: R este -CH₂-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il), R^p este acetil, R^d este H.* 33

La o probă a compusului de la etapa 259a (500 mg, 0,70 mmol) și 2,2-dimetoxipropan (0,26 ml, 2,1 mmol) în toluen (7 ml), s-a adăugat acid *p*-toluensulfonic (160 mg, 0,84 mmol) și amestecul s-a agitat la 55°C, timp de 3 zile. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și această soluție s-a spălat cu carbonat de sodiu 10% soluție, apă și saramură. Faza organică s-a uscat (Na₂SO₄) și solventul s-a îndepărtat pentru a da produsul brut, care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu 2:97:1 metanol/cloroform/hidroxid de amoniu, pentru a da compusul din titlu (363 g). 35
37
39
41

Etapa 259c. *Compusul 6E de la schema 1c: R este -CH₂-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il), R^p este acetil, R^d este H.* 43

O probă a compusului de la etapa 259b (356 mg, 0,47 mmol) s-a oxidat cu IM-clorosuccinimidă și dimetilsulfură, conform procedurii exemplului 1, etapa f, pentru a oferi compusul tilu (371 mg). 45

RO 123529 B1

1 **Etapa 259d.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂(2,2-dimetil-1,3-*
2 *dioxolan-4-il).*

3 O probă a compusului de la etapa 259c (100 mg, 0,13 mmol) s-a agitat în metanol (4 ml)
4 peste noapte, la temperatura camerei. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin
5 cromatografie pe silicagel, eluând cu 0,9:98:1 metanol/cloroform/hidroxid de amoniu, pentru
6 a da compusul din titlu (87 mg).

7 MS m/e 713 (M+H)⁺.

8 **Exemplul 260.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -*
9 *CH₂CH(OH)CH₂OH.* O probă a compusului de la exemplul 259 (100 mg, 0,13 mmol) s-a agitat
10 la reflux cu acid *p*-toluensulfonic (35 mg, 0,18 mmol) în 4:1 THF/apă (2,5 ml), timp de 3 h.
11 Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și această soluție s-a spălat cu soluție 10% carbonat de
12 sodiu, apă și saramură. Faza organică s-a uscat (Na₂SO₄) și solventul s-a îndepărtat, pentru
13 a da produsul brut, care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând 2:97:1
14 metanol/cloroform/hidroxid de amoniu, pentru a da compusul din titlu (61 mg).

15 MS m/e 689 (M+H)⁺.

16 **Exemplul 261.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH(OH)-fenil.*
17 La o probă a compusului de la exemplul 220 (550 mg, 0,87 mmol) în THF uscat (16 ml) la 0°C
18 sub azot, s-a adăugat în picătură o soluție de bromură de fenil magneziu (3,0 M, 2,0 ml,
19 6,0 mmol) în eter. Amestecul s-a agitat timp de aproximativ o oră și amestecul s-a stopat cu
20 clorură de amoniu, soluție saturată. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și această soluție
21 s-a spălat cu apă și saramură și s-a uscat (Na₂SO₄). Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a
22 purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând 10:90:0,5 metanol/diclorometan/hidroxid de
23 amoniu, pentru a da compusul din titlu (235 mg) ca doi izomeri.

Izomerul A: MS m/e 719 (M+H)⁺. Izomer B: MS m/e 719 (M+H)⁺.

24 **Exemplul 262.** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este NH. R este -CH₂CH=CH₂.*
25 La o probă a compusului de la exemplul 102, etapa b (793 mg, 1,0 mmol) în 9:1 acetonitril/apă
26 (10 ml), s-a adăugat hidrazină (85% soluție apoasă, 0,50 ml, 10,0 mmol) și amestecul s-a agitat
27 la temperatura camerei sub azot, timp de 4 zile. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și faza
28 organică s-a spălat cu apă și saramură, și s-a uscat (Na₂SO₄). Solventul s-a îndepărtat și
29 reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând 5:96:0,5
30 metanol/diclorometan/hidroxid de amoniu, pentru a da compusul din titlu (91 mg).

31 MS m/e 654 (M+H)⁺.

32 **Exemplul 263.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este N(NH₂), R este -CH₂CH=CH-*
33 *(3-chinoliil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția
34 înlocuirii compusului de la exemplul 177 cu compusul exemplului 262.

35 MS m/e 781 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₉N₃O₁₀ =
36 781,4176; Găsit = 781,4188.

37 **Exemplul 264.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este N(NH₂), R este -CH₂CH₂CH₂-*
38 *(3-chinoliil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 3, cu excepția
39 înlocuirii compusului de la exemplul 3 cu compusul exemplului 262.

40 MS m/e 768 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₆₁N₃O₁₀ =
41 768,4435; Găsit = 768,4437.

- Exemplul 265.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-naftil.* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei exemplului 178 cu 1-bromonaftalenă. MS m/e 764 (M+H)⁺.
- Exemplul 266.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-(2-furanil)-6-chinolil).* Un amestec dintr-o probă a derivatului 2'-acetilat a compusului exemplului 219 (acetilat prin procedura exemplului 177, etapa a) (177 mg, 0,200 mmol), 2-(tributilstanil) furan (78 μl, 0,200 mmol) și Pd(trifenilfosfin)₄ (23 mg, 0,020 mmol) în toluen uscat s-a încălzit într-o eprubetă etanșată la 60°C, timp de 20 h. Apoi amestecul s-a diluat cu acetat de etil, care s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură și s-a uscat (Na₂SO₄). Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu 1:1 acetonă/hexani, pentru a da compusul din titlu acetilat. Acest material s-a agitat cu metanol, timp de 48 h și s-a îndepărtat solventul. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu 95:5:0.5 diclorometan/metanol/dimetilamină, pentru a da compusul din titlu (102 mg). MS m/e 832 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₆H₆₁N₃O₁₁ = 832,4384; Găsit = 832,4384.
- Exemplul 267.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(8-cloro-3-chinolil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 8-cloro-3-bromochinolină. MS m/e 800 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₈ClN₃O₁₀ = 800,3889; Găsit = 800,3890.
- Exemplul 268.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(4-cloro-2-trifluorometil-6-chinolil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 6-bromo-4-cloro-2-trifluorometilchinolină. MS m/e 868 (M+H)⁺.
- Exemplul 269.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(2-fluorenil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 2-bromofluorenă. MS m/e 803 (M+H)⁺.
- Exemplul 270.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(2-fluorenon-2-il).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 2-iodo-9-fluorenonă. MS m/e 817 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₆H₆₀N₂O₁₁: C, 67,63; H, 7,40; N, 3,43. Găsit C, 68,11; H, 8,08; N, 3,21.
- Exemplul 271.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-benzoil-2-naftil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 6-benzoil-2-(trifluorometilsulfoniloxi) naftalină (preparată de la 6-benzoil-2-naftol prin reacția cu anhidridă trifluorometil-sulfonică). MS m/e 869 (M+H)⁺.
- Exemplul 272.** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(7-metoxi-2-naftil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 7-metoxi-2-(trifluorometilsulfoniloxi) naftalină (preparată de la 7-metoxi-2-naftol prin reacția cu anhidridă trifluorometilsulfonică). MS m/e 795 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru: C₄₄H₆₂N₂O₁₁ · 0,5 H₂O: C, 65,73; H, 7,90; N, 3,48. Găsit = C, 65,62; H, 8,06; N, 3,49.

RO 123529 B1

1 **Exemplul 273.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-*
2 *fenil-6-chinoliil).* Un amestec dintr-o probă a derivatului 2'-acetilat a compusului exemplului 219
3 (acetilat prin procedura exemplului 177, etapa a) (177 mg, 0,200 mmol), Pd (trifenilfosfin)₄ (11,5
4 mg, 0,010 mmol), CuBr (1,43 mg) și (tributilstanil) benzen (78,3 μl) în dioxan (2 ml), s-a încălzit
5 într-un tub etanș la 100°C, timp de 15 h. Apoi, amestecul s-a diluat cu acetat de etil, care s-a
6 spălat cu carbonat de sodiu 5% apos și saramură și s-a uscat (Na₂SO₄). Solventul s-a îndepărtat
7 și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, a dat compusul din titlu acetilat. Acest
8 material s-a agitat cu metanol, timp de 48 h și s-a îndepărtat solventul. Reziduul s-a purificat
9 prin cromatografie pe silicagel, pentru a da compusul din titlu (54,2 mg).
MS m/e 842 (M+H)⁺.

11 **Exemplul 274.** *Compusul cu formula ix: L, este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-*
12 *(2-piridil)-6-chinoliil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 273, cu
13 excepția înlocuirii 2-(tributilstanil)furan de la exemplul 273 cu 2-(tributilstanil)piridină.
MS m/e 841 (M+H)⁺.

15 **Exemplul 275.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-*
16 *(2-tiofenil)-6-chinoliil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 273, cu
17 excepția înlocuirii 2-(tributilstanil)furan de la exemplul 273 cu 2-(tributilstanil)tiofen.
MS m/e 848 (M+H)⁺.

19 **Exemplul 276.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(4-*
20 *metilnaftil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția
21 înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și
22 substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-bromo-4-metilnaftalină.
23 MS m/e 779 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₄H₆₂N₂O₁₀ =
799,4483; Găsit = 799,4495.

25 **Exemplul 277.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-β-*
26 *D-galactopiranozil-2-naftil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178,
27 cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat al exemplului 177 cu compusul 2'-benzoilat de la
28 exemplul 102, etapa c, și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 6-bromo-2-naftil-
29 (3-D-galactopiranozidă (obținut de la Sigma Aldrich).
MS m/e 943 (M+H)⁺.

31 **Exemplul 278.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(7-*
32 *chinoliil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii
33 compusului 2'-acetilat al exemplului 177 cu compusul 2'-benzoilat de la exemplul 102, etapa
34 c, și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 7-(trifluorometilsulfonil)chinolină.
35 MS m/e 766 (M+H)⁺.

37 **Exemplul 279.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(4-*
38 *fluoronaftil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția
39 înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și
40 substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-bromo-4-fluoronaftalină.
41 MS m/e 783 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀ =
783,4227; Găsit = 783,4223.

RO 123529 B1

- Exemplul 280.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-bifenil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c, și substituirea 3-bromochinolină de la exemplul 178 cu 3-bromobifenil.
MS m/e 791 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₅H₆₃N₂O₁₀ = 791,4483; Găsit = 791,4492. 1 3 5
- Exemplul 281.** *Compusul cu formula ix L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(5-nitronaftil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-bromo-5-nitronaftalină. 7 9
- Exemplul 282.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(4-pirilfenil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c, și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-(4-iodofenil)pirol. 11 13
- MS m/e 780 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₆₁N₃O₁₀ = 780,4430; Găsit = 780,4424. 15
- Exemplul 283.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-metoxi-2-naftil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 2-bromo-6-metoxinaftalină. 17 19
- MS m/e 795 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₄H₆₂N₂O₁₁ = 795,4426; Găsit = 795,4426. 21
- Exemplul 284.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3,5-diclorofenil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c, și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1,3-dicloro-5-iodobenzen. 23 25
- MS m/e 783 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₃₉H₅₇Cl₂N₂O₁₀ = 782,3390; Găsit = 783,3392. 27
- Exemplul 285.** *Compusul cu formula ix: T, este CO, T este NHo, R este -CH₂-(3-iodofenil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 1, etapele a-f, cu excepția înlocuirii bromurii de alil a exemplului 1, etapa a, cu bromura de 3-iodobenzil, pentru a prepara compusul 9 de la schema 1b, în care R este 3-iodofenilmetil și R^p este benzoil, apoi tratarea acestui compus conform procedurilor exemplului 102. 29 31 33
- MS m/e 815 (M+H)⁺.
- Exemplul 286.** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este NH₂, R este -CH₂-(3-(2-furanil)fenil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 266, cu excepția înlocuirii compusului de la exemplul 265 cu compusul exemplului 285. 35 37
- MS m/e 689 (M+H)⁺.
- Exemplul 287.** *Compusul cu formula ix: L este CO. T este NH₂. R este -CH₂CH=CH-(6-hidroxi-2-naftil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c, și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 6-bromo-2-naftol. 39 41
- MS m/e 781 (M+H)⁺. 43
- Exemplul 288.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NU, R este -CH₂CH=CH-(6-(2-bromoetoxi)-2-naftil).* Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura Exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la Exemplul 178 cu 6-bromo-2-(2-bromoetoxi)naftalină. 45
- MS m/e 887 (M+H)⁺.

RO 123529 B1

1 **Exemplul 289.** *Compusul cu formula ix: L este CQ, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-*
2 *(2-tetrazolil)etoxi-2-naftil).* La o probă a compusului de la exemplul 288 (371 mg, 0,4 mmol) în
3 acetonitril (4 ml), s-a adăugat tetrazol (138 mg, 2 mmol) și trietilamină) 0,556 ml, 4 mmol) și
4 amestecul s-a încălzit 60°C, sub azot, peste noapte. Volatilele s-au îndepărtat în vid și reziduul
5 s-a dizolvat în acetat de etil. Această soluție s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și
6 saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe
7 silicagel, eluând 97:3:0,5 diclorometan/metanol/hidroxid de amoniu. Acest produs s-a agitat
8 în metanol la temperatura camerei, timp de 2 zile, apoi produsul s-a purificat prin cromatografie
9 pe silicagel, eluând cu 99:1:0.5 diclorometan/metanol/hidroxid de amoniu.
MS m/e 877 (M+H)⁺.

11 **Exemplul 290.** *Compusul cu formula ix: L este CQ, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-*
12 *naftil.* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii
13 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-bromonaftalină.
MS m/e xxx (M+H)⁺.

15 **Exemplul 291.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(2-*
16 *feniletetil).* Se urmează procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei
17 cu beta-bromostiren.
MS m/e 739 (M+H)⁺.

19 **Exemplul 292.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(5-*
20 *(3-izoxazolil)-2-tiofenil).*

21 **Etapa 292a.** *Compusul 37 de la schema 7, în care R^{BB} este OH.*

22 La 11,8 ml (11,8 mmol) complex bor-THF (soluție 1 molar în tetrahidrofuran) la -10°C,
23 s-a adăugat 2-metil-2-butenă (2,7 ml, 24 mmol). Reacția s-a agitat la 0°C, timp de 2 h, și o
24 soluție preparată separat, conținând compusul exemplului 246, etapa h (compusul 6E de la
25 schema 1c: R^p este acetil, R este -CH₂-C₂≡C-H, 2 g, 2,95 mmol) în 10 ml tetrahidrofuran, s-a
26 adăugat apoi într-o porție. Reacția s-a răcit din nou la 0°C și s-a adăugat carbonat de sodiu
27 5% apos. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și straturile organice s-au spălat cu saramură
28 și s-au uscat pe sulfat de magneziu. Concentrarea și uscarea în vid au dat 3,6 g produs brut,
29 care s-a purificat cu cromatografie pe silicagel, eluând cu acetonă/hexani (1:1), pentru a asigura
compusul din titlu (0,85 g, 40%).

31 **Etapa 292b.** *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH, R este acetil, R este -CH₂-*
32 *CH=CH-(5-(3-izoxatolil)-2-tiofenil).* O țeavă sub presiune, echipată cu agitator, s-a încărcat cu
33 100 mg (0,138 mmol) din compusul rezultat de la etapa 292s, carbonat de potasiu (42 mg, 0,3
34 mmol), 2-bromo-5-(izoxazol-3-il)tiofen (48 mg, 0,21 mmol), acetat de paladiu(II) (0,15 mg, 0,7
35 mmol), 0,75 ml acetonă și 0,75 ml apă. Pentru a degaza reacția, s-au realizat două cicluri
36 înghețare-pompare-dezghețare. Țeava de reacție s-a etanșat apoi sub azot și s-a încălzit la
37 65°C, timp de 2 h. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat succesiv cu apă, apoi
38 cu saramură. Extractele organice s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au concentrat în vid și
39 s-au uscat până la greutate constantă, cu vid ridicat, pentru a asigura 140 mg produs brut.

41 **Etapa 292c.** *Compusul cu formula ix: L este CQ, T este NH, R este -CH₂-CH=CH-(5-(3-*
42 *izoxatolil)-2-tiofenil).* Compusul rezultat de la etapa 292b (140 mg) s-a dizolvat în 5 ml metanol
43 și soluția s-a agitat la temperatura ambiantă, timp de 20 h. Soluția s-a concentrat în vid și s-a
44 uscat până la greutate constantă. Produsul brut s-a purificat cu cromatografie pe silicagel,
45 eluând cu 98:1:1 diclorometan/metanol/hidroxid de amoniu, pentru a da 34 mg compus titlu.
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₀H₅₈N₃O₁₁S: 788,3792 Observat
788,3809.

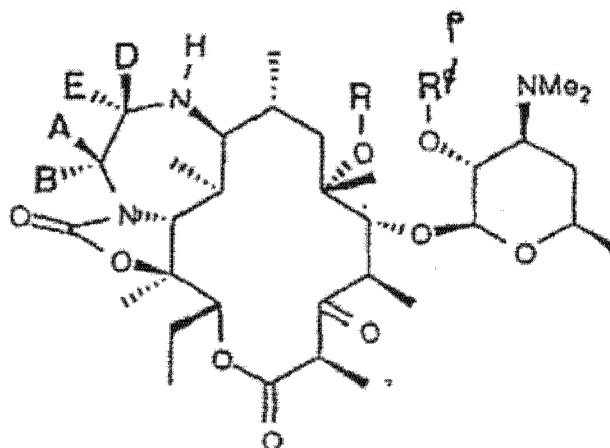
RO 123529 B1

Exemplul 293. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-pirimidinil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 292, cu excepția înlocuirii 2-bromo-5-(izoxazol-3-il)tiofenului cu 5-bromo-1,3-dimetiluracil. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₃₉H₆₁N₄O₁₂: 777,4286 Observat 777,4291.

Exemplul 294. *Compusul cu formula ix: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(5-(2-piridil)aminocarbonil-2-furanil).* Compusul din titlu s-a preparat, urmând procedura exemplului 292, cu excepția înlocuirii 2-bromo-5-(izoxazol-3-il)tiofenului cu piridin-2-il-amida acidului 5-bromo-furan-2-carboxilic. MS (ESI)⁺: (M+H)⁺ @ m/e 825.

Revendicări

1. Derivat de macrolidă 6-O substituită, cu formula:



(IV-A)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,

caracterizat prin aceea că

R^P este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare,

R este selectat din grupul care constă din:

1. metil substituit cu un rest selectat din grupul care constă din:

a. CN,

b. F,

c. $S(O)_nR^{10}$, în care n este 0, 1 sau 2, și în care R^{10} este alchil C_1-C_3 sau alchil C_1-C_3 substituit cu aril sau alchil C_1-C_3 substituit cu heteroaril,

d. $NHC(O)R^{10}$, în care R^{10} este cum s-a definit mai sus,

e. $NHC(O)NR^{11}R^{12}$, în care R^{11} și R^{12} sunt selectați independent dintre hidrogen, alchil C_1-C_3 , alchil C_1-C_3 substituit cu aril, aril substituit, heteroaril, heteroaril substituit,

f. aril,

g. aril substituit,

h. heteroaril,

și

i. heteroaril substituit,

2. alchil C_2-C_{10} substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din:

a. halogen,

b. hidroxi,

c. alcoxi C_1-C_3 ,

d. alcoxi C_1-C_3 -alcoxi C_1-C_3 ,

e. oxo,

f. $-N_3$,

g. $-CHO$,

h. $O-SO_2$ -(alchil C_1-C_6 substituit),

i. $NR^{13}R^{14}$, în care R^{13} și R^{14} sunt selectați din grupul care constă din:

i. hidrogen,

ii. alchil C_1-C_{12} ,

RO 123529 B1

iii.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit,	1
iv.	alchenil C ₁ -C ₁₂ ,	
v.	alchenil C ₁ -C ₁₂ substituit,	3
vi.	alchinil C ₁ -C ₁₂ ,	
vii.	alchinil C ₁ -C ₁₂ substituit,	5
viii.	aril,	
ix.	cicloalchil C ₃ -C ₈ ,	7
x.	cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	
xi.	aril substituit,	9
xii.	heterocicloalchil,	
xiii.	heterocicloalchil substituit,	11
xiv.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu aril,	
xv.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu aril substituit,	13
xvi.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heterocicloalchil,	
xvii.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heterocicloalchil substituit,	15
xviii.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu cicloalchil C ₃ -C ₈ ,	
xix.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	17
xx.	heteroaril,	
xxi.	heteroaril substituit,	19
xxii.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril,	
și		21
xxiii.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril substituit	
sau		23
	R ¹³ și R ¹⁴ , luați împreună cu atomul la care sunt atașați, formează un inel heterocicloalchil cu 3-10 membri, care poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din:	25
i.	halogen,	27
ii.	hidroxi,	
iii.	alcoxi C ₁ -C ₃ ,	29
iv.	alcoxi C ₁ -C ₃ -alcoxi C ₁ -C ₃ ,	
v.	oxo,	31
vi.	alchil C ₁ -C ₃ ,	
vii.	haloalchil C ₁ -C ₃ ,	33
și		
vii.	alcoxi C ₁ -C ₃ alchil C ₁ -C ₃ ,	35
j.	-CO ₂ R ¹⁰ , în care R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	
k.	-C(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	37
i.	=N-O-R ¹⁰ , în care R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	
m.	-C≡N,	39
n.	O-S(O) _n R ¹⁰ , în care n este 0, 1 sau 2, și R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	41
o.	aril,	
p.	aril substituit,	43
q.	heteroaril,	
r.	heteroaril substituit,	45
s.	cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	
t.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril,	47
u.	heterocicloalchil,	

RO 123529 B1

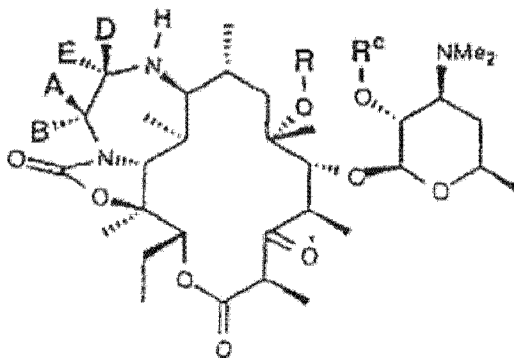
- 1 v. heterocicloalchil substituit,
w. NHC(O)R^{10} , în care R^{10} este cum s-a definit anterior,
- 3 x. $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, în care R^{11} și R^{12} sunt cum s-au definit anterior,
y. $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$, în care R^{13} și R^{14} sunt cum s-au definit anterior,
- 5 z. $=\text{N-R}^9$, în care R^9 este selectat din grupul care constă din:
i. alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$, opțional substituit cu un substituent selectat din grupul
7 care constă din:
aa. aril,
9 bb. aril substituit,
cc. heteroaril și
11 dd. heteroaril substituit,
ii. aril,
13 iii. aril substituit,
iv. heteroaril,
15 v. heteroaril substituit,
și
17 vi. heterocicloalchil,
aa. $=\text{N-NHC(O)R}^{10}$, în care R^{10} este așa cum s-au definit anterior,
19 și
bb. $=\text{N-NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior,
- 21 3. alchenil $\text{C}_1\text{-C}_3$ substituit cu un rest selectat din grupul care constă din:
a. halogen,
23 b. $-\text{CHO}$,
c. $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, în care R^{10} este așa cum s-a definit anterior,
25 d. $-\text{C(O)-R}^9$, în care R^9 este așa cum s-a definit anterior,
e. $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, în care R^{11} și R^{12} sunt cum s-au definit anterior,
27 f. $-\text{C}\equiv\text{N}$,
g. aril,
29 h. aril substituit,
i. heteroaril,
31 j. heteroaril substituit,
k. cicloalchil $\text{C}_3\text{-C}_7$,
33 și
i. alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu heteroaril,
- 35 4. alchenil $\text{C}_4\text{-C}_{10}$;
5. alchenil $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul
37 care constă din:
a. halogen,
39 b. alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$,
c. oxo,
41 d. $-\text{CHO}$,
e. $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, în care R^{10} este așa cum s-a definit anterior,
43 f. $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior,
g. $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, în care R^{13} și R^{14} sunt așa cum s-au definit anterior,
45 h. $=\text{N-O-R}^{10}$, în care R^{10} este așa cum s-a definit anterior,
i. $-\text{C}\equiv\text{N}$,
47 j. $\text{O-S(O)}_n\text{R}^{10}$, în care n este 0, 1 sau 2, și R^{10} este așa cum s-a definit anterior,

RO 123529 B1

k.	aryl,	1
i.	aryl substituit,	
m.	heteroaryl,	3
n.	heteroaryl substituit,	
o.	cicloalchil C ₃ -C ₇ ,	5
p.	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaryl,	
q.	NHC(O)R ¹⁰ , în care R ¹⁰ este cum s-a definit anterior,	7
r.	NHC(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	
s.	=N-NR ¹³ R ¹⁴ , în care R ¹³ și R ¹⁴ sunt așa cum s-au definit anterior,	9
t.	=N-R ⁹ , în care R ⁹ este așa cum s-a definit anterior,	
u.	=N-NHC(O)R ¹⁰ , unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior, și	11
v.	=N-NHC(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	
6.	alchil C ₃ -C ₁₀ ,	13
și		
7.	alchil C ₃ -C ₁₀ substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din:	15
a.	trialchilsilil,	17
b.	aryl,	
c.	aryl substituit,	19
d.	heteroaryl,	
și		21
e.	heteroaryl substituit,	
și		23
A, B, D și E, cu condiția ca cel puțin doi dintre A, B, D și E să fie hidrogen, sunt selectați independent din grupul care constă din:		25
a.	hidrogen;	
b.	alchil C ₁ -C ₆ , opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul care constă din:	27
i.	aryl;	29
ii.	aryl substituit;	
iii.	heteroaryl;	31
iv.	heteroaryl substituit;	
v.	heterocicloalchil;	33
vi.	hidroxi;	
vii.	alcoxi C ₁ -C ₆ ;	35
viii.	halogen, constând din Br, Cl, F sau I, și	
ix.	NR ⁷ R ⁸ , în care R ⁷ și R ⁸ sunt independent selectați dintre hidrogen și alchil C ₁ -C ₆ , sau R ⁷ și R ⁸ sunt luați cu un atom de azot la care aceștia sunt conectați, pentru a forma un inel cu 3 până la 7 membri care, când inelul este un inel cu 5 până la 7 membri, opțional, pot conține o heterofuncțiune selectată din grupul care constă din -O-, -NH-, -N(alchil C ₁ -C ₆)-, -N(aryl)-, -N(arylalchil-C ₁ -C ₆)-, -N(-aryl substituit-alchil C ₁ -C ₆)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-alchil C ₁ -C ₆)-, -N(heteroaryl substituit-alchil C ₁ -C ₆)- și -S- sau -S(O) _n -, în care n este 1 sau 2,	37
		39
		41
		43
c.	cicloalchil C ₃ -C ₇ ;	45
d.	aryl;	
e.	aryl substituit;	47

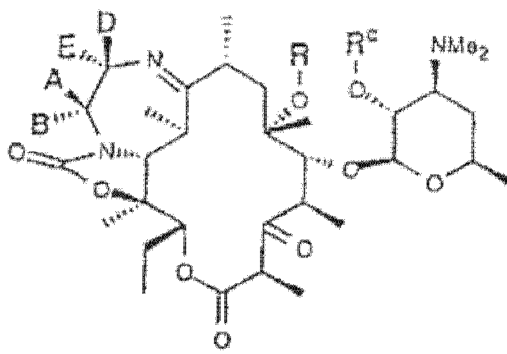
RO 123529 B1

- 1 f. heteroaril;
2 g. heteroaril substituit;
3 h. heterocicloalchil, și
4 i. o grupă selectată de la opțiunea b, de mai sus, substituită suplimentar cu $-M-R^9$,
5 în care M și R^9 sunt așa cum s-au definit anterior
sau oricare pereche de substituenți, constând din AB, AD, AE, BD, BE sau DE, s-a luat
7 împreună cu atomul sau atomii la care aceștia sunt atașați, pentru a forma un inel cu
8 3 până la 7 membri, conținând opțional o heterofuncțiune selectată din grupul care
9 constă din $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{alchil } C_1-C_6)-$, $-N(\text{aril-alchil } C_1-C_6)-$, $-N(\text{alchil } C_1-C_6 \text{ substituit}$
10 $\text{cu aril})-$, $-N(\text{heteroaril-alchil } C_1-C_6)-$, $N(\text{alchil } C_1-C_6 \text{ substituit cu heteroaril})-$, $-S-$, sau
11 $-S(O)_n-$, în care n este 1 sau 2, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-NR^{12}-$, în care R^{12} este cum s-a definit
12 anterior și $-NH-C(O)-$, $NR^{12}-C(O)-$, în care R^{12} este cum s-a definit anterior și $-C(=NH)-$
13 NH .
14 2. Derivat de macrolidă 6-O substituită, în conformitate cu revendicarea 1, în care R^c
15 este H.
16 3. Procedeu de preparare a unui derivat de macrolidă 6-O substituită, cu formula:



29
30
31 în care R, R^p , A, B, D și E sunt așa cum au fost definiți mai sus, caracterizat prin aceea că
32 acesta cuprinde

- 33 a. tratarea unui derivat având formula:



45
46
47 cu un agent de reducere.

RO 123529 B1

4. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus conform revendicării 1, în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic. 1
3
5. Utilizare a unui compus în conformitate cu revendicarea 1, pentru prepararea unui medicament pentru controlul infecției bacteriene la un mamifer. 5



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 314/2013