



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2007 00227**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.11.2011** BOPI nr. **11/2011**

(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 RICHARD F., 2142 SPRUCE**

**POINTE CT., GURNEE, IL, US;**

• **CHU DANIEL T., 3767 BENTON STREET,**

**SANTA CLARA, CA, US;**

• **PLATTNER JACOB J.,**

**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) **DERIVAT DE MACROLIDĂ 6-O SUBSTITUITĂ CU  
ACTIVITATE ANTIBACTERIANĂ, COMPOZIȚIE  
FARMACEUTICĂ ȘI PROCEDU DE PREPARARE A  
ACESTUIA**

(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 derivatului respectiv. Derivatul cetolidic, conform invenției, cu formula III, în care substituenții sunt cei prezentați în descriere, poate fi utilizat pentru fabricarea unui medicament pentru controlul unei infecții bacteriene la un mamifer. Compoziția farmaceutică, conform invenției, cuprinde o cantitate eficientă terapeutic din respectivul derivat cetolidic, în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic. Procedeu de preparare a respectivului derivat cetolidic

constă în tratarea unui compus cu formula II, în care substituenții sunt cei prezentați în descriere, cu hexametildisilazidă de sodiu și carbonildiimidazol, tratarea cu  $\text{NH}_3$ ,  $\text{R}_e\text{-NH}_2$ , hidrazină, hidrazină substituită, hidroxilamină și hidroxilamină substituită, tratarea opțională a compusului obținut în etapa precedentă, cu un agent de alchilare sau cu un agent de acilare sau cu o aldehydă, după care are loc deprotejarea opțională și izolarea derivatului cetolidic.

Revendicări: 14

Examinator: dr. inginer BĂLBĂIE ELISABETA

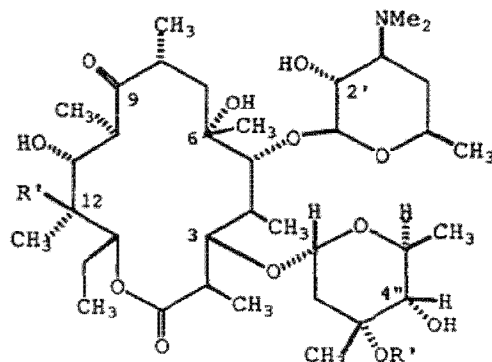


Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

# RO 123371 B1

Invenția se referă la noi macrolide semisintetice având activitate antibacteriană, la compoziții farmaceutice cuprinzând acești compuși și la o metodă medicală de tratament. Mai specific, această invenție se referă la derivați de cetolidă eritromicină 6-O substituiți, compoziții care conțin acești compuși și o metodă pentru tratarea infecțiilor bacteriene.

Eritromicinele A până la D, reprezentate de formula I:



(I)

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

sunt agenți antibacterieni puternici și bine cunoscuți, cu utilizare largă pentru a tratamentul și prevenirea infecției bacteriene. Totuși, la fel ca și cu alți agenți antibacterieni, au fost identificate tulpini bacteriene care au avut rezistență sau susceptibilitate insuficientă la eritromicină. De asemenea, eritromicina A are doar o activitate slabă împotriva bacteriilor Gram-negative. În consecință, există o necesitate continuă de identificare a noi compuși derivați de la eritromicină, care posedă activitate antibacteriană îmbunătățită, care au potențial mai redus de a dezvolta rezistență, care posedă activitatea Gram-negativă dorită sau care posedă selectivitate neașteptată împotriva microorganismelor țintă. În consecință, numeroși cercetători au preparat derivați chimici ai eritromicinei, în încercarea de a obține analogi care au profilurile modificate sau îmbunătățite ale activității antibiotice.

**EP-A-0487411** dezvăluie derivați de eritromicină 6-O-substituiți, substituiți la oxigenul din poziția 6. Brevetul **US 5527780** dezvăluie derivați de 6-O-metil eritromicină. **FR-A-2738571 (RO120137)**, care a fost depus în 11 septembrie 1995 și publicat în 14 martie 1997 dezvăluie derivați de 5-O-desosaominil 6-O-metil eritronolidă și metode de preparare ale acestora. Nicio altă substituție în afară de 6-O-metil nu este menționată în documentul citat.

**EP-A-0 272 110** se referă la derivați de 6-O-alchil eritromicină A și la metode de preparare ale acestora. **WO 97/17356**, dezvăluie derivați triciclici de eritromicină 6-O-substituiți și intermediari ai acestora.

Brevetul **SUA 5444051** descrie derivați de 3-oxoeritromicină A 6-O substituiți, în care substituenții sunt aleși dintre alchil, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC(O)alchil și -CONHSO<sub>2</sub>alchil. Cererea **WO97/10251**, 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 biciclici de 6-O-metil-3-oxoeritromicină A.

# RO 123371 B1

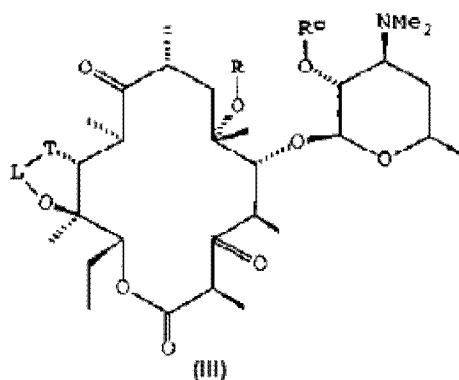
Cererea WO 92/09614, publicată în 11 iunie 1992, descrie derivați triciclici de 6-O-metil-eritromicină A. 1

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția examinată, constă în prepararea unor derivați de eritromicină cu activitate antibacteriană îmbunătățită, cu potențial redus de a dezvolta rezistență cu activitate Gram-negativă și cu selectivitate față de microorganismele țintă. 3 5

Soluția propusă în invenție constă într-o clasă de derivați de eritromicină substituiți la oxigenul din poziția 6. 7

Prezenta invenție se referă la o nouă clasă de derivați de eritromicină 6-O substituiți, care au stabilitate acidă crescută față de eritromicina A și 6-O-metil eritromicină A și activitate sporită contra bacteriilor gram negative și bacteriilor gram pozitive rezistente la macrolidă. 9 11

Într-o realizare, prezenta invenție se referă la derivați de macrolidă 6-O-substituiți cu formula: 13



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care 25

$R^c$  este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare; 27

L este metilen sau carbonil, cu condiția că atunci când L este metilen, T este -O-, 29

T este selectat din grupul constând din -O-, -NH-, și N(W-R<sup>d</sup>)-, în care W este absent sau este selectat din grupul constând din -O-, -NH-CO-, -N=CH- și -NH-; și 31

R<sup>d</sup> este selectat din grupul constând din 31

(1) hidrogen, 33

(2) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din 35

(a) aril, 37

(b) aril substituit, 39

(c) heteroaril, 41

(d) heteroaril-substituit, 43

(e) hidroxi, 45

(f) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 47

(g) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, în care R<sup>7</sup> și R<sup>8</sup> sunt selectați în mod independent dintre hidrogen și alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sau R<sup>7</sup> și R<sup>8</sup> sunt luați împreună cu atomul de azot de care sunt legați pentru a forma un inel cu 3 până la 7 membri care atunci când inelul are 5 până la 7 membri, poate conține opțional o funcțiune hetero selectată din grupul care constă din -O-, -NH-, -N(alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -N(aril)-, -N(arilalchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -N(arilalchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> substituit)-, -N(heteroaril)-, -N(heteroaril-alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -N(heteroaril-alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> substituit)- și -S- sau -S(O)<sub>n</sub>-, în care n este 1 sau 2, 49

# RO 123371 B1

- 1 și  
(h)  $-\text{CH}_2-\text{M}-\text{R}^9$   
3 în care M este selectat din grupul constând din:  
(i)  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  
5 (ii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ,  
(iii)  $-\text{NH}-$ ,  
7 (iv)  $-\text{N}=\text{}$   
(v)  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  
9 (vi)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  
(vii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  
11 (viii)  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  
(ix)  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  
13 (x)  $-\text{O}-$   
(xi)  $-\text{S}(\text{O})_n-$ , în care n este 0, 1 sau 2,  
15 (xii)  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  
(xiii)  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ,  
17 și  
(xiv)  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  
19 și  
R<sup>9</sup> este selectat din grupul constând din:  
21 (i) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opțional substituit cu un substituent selectat din  
grupul constând din  
23 (aa) aril,  
(bb) aril substituit,  
25 (cc) heteroaril, și  
(dd) heteroaril substituit,  
27 (ii) aril,  
(iii) aril-substituit,  
29 (iv) heteroaril,  
(v) heteroaril substituit,  
31 și  
(vi) heterocicloalchil,  
33 (3) cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
(4) aril,  
35 (5) aril substituit,  
(6) heteroaril,  
37 și  
(7) heteroaril substituit;  
39 și  
R este selectat din grupul constând din  
41 (1) metil substituit cu un rest selectat din grupul constând din  
(a)  $-\text{CN}$ ,  
43 (b)  $-\text{F}$ ,  
(c)  $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ , în care R<sup>16</sup> este alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu aril, sau alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
45 substituit cu heteroaril,  
(d)  $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$  unde R<sup>10</sup> este alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sau alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu aril  
47 sau alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu heteroaril, și  
n = 0, 1, sau 2,

# RO 123371 B1

(e)	NHC(O)R <sup>10</sup>	1
(f)	NHC(O)NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> în care R <sup>11</sup> și R <sup>12</sup> sunt independent selectați dintre hidrogen, alchil C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> , alchil C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> substituit cu aril, aril substituit, heteroaril și heteroaril substituit,	3
(g)	aril,	5
(h)	aril substituit,	
(i)	heteroaril	7
	și	
(j)	heteroaril substituit,	9
(2)	alchil C <sub>2</sub> -C <sub>10</sub> substituit cu unul sau mai mulți substituiți selectați din grupul constând din	11
(a)	halogen,	
(b)	hidroxi,	13
(c)	alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> ,	
(d)	alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> ,	15
(e)	oxo,	
(f)	-N <sub>3</sub> ,	17
(g)	-CHO,	
(h)	-O-SO <sub>2</sub> -(alchil C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> substituit),	19
(i)	-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> în care R <sup>13</sup> și R <sup>14</sup> sunt selectați din grupul constând din	
(i)	hidrogen,	21
(ii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> ,	
(iii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit,	23
(iv)	alchenil C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> ,	
(v)	alchenil C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> substituit,	25
(vi)	alchinil C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> ,	
(vii)	alchinil C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> substituit,	27
(viii)	aril,	
(ix)	cicloalchil C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> ,	29
(x)	cicloalchil C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> substituit,	
(xi)	aril substituit,	31
(xii)	heterocicloalchil,	
(xiii)	heterocicloalchil substituit,	33
(xiv)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu aril,	
(xv)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu aril substituit,	35
(xvi)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu heterocicloalchil,	
(xvii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu heterocicloalchil substituit,	37
(xviii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu cicloalchil C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> ,	
(xix)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu cicloalchil C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> substituit,	39
(xx)	heteroaril,	
(xxi)	heteroaril substituit,	41
(xxii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu heteroaril,	
	și	43
	(xxiii) alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu heteroaril substituit,	
sau		45
	R <sup>13</sup> și R <sup>14</sup> luați împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3-10 membri, care poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din	47

# RO 123371 B1

- 1 (i) halogen,  
2 (ii) hidroxil,  
3 (iii) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
4 (iv) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
5 (v) oxo,  
6 (vi) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
7 (vii) haloalchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
8 și  
9 (viii) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
10 (j) -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,  
11 (k) -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
12 (l) =N-O-R<sup>10</sup>,  
13 (m) -C≡N,  
14 (n) -O-S(O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup> în care n este 0, 1 sau 2,  
15 (o) aril,  
16 (p) aril substituit,  
17 (q) heteroaril,  
18 (r) heteroaril substituit,  
19 (s) cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> substituit,  
20 (t) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> substituit cu heteroaril,  
21 (u) heterocicloalchil,  
22 (v) heterocicloalchil substituit,  
23 (w) NHC(O)R<sup>10</sup>,  
24 (x) NHC(O)R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
25 (y) =N-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,  
26 (z) =N-R<sup>9</sup>,  
27 (aa) =N-NHC(O)R<sup>10</sup> și  
28 (bb) =N-NHC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;  
29 (3) alchenil C<sub>3</sub> substituit cu un fragment selectat din grupul constând din  
30 (a) halogen,  
31 (b) -CHO,  
32 (c) -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,  
33 (d) -C(O)-R<sup>9</sup>,  
34 (e) -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
35 (f) -C≡N,  
36 (g) aril,  
37 (h) aril substituit,  
38 (i) heteroaril,  
39 (j) heteroaril substituit,  
40 (k) cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
41 și  
42 (l) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> substituit cu heteroaril,  
43 (4) alchenil C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>;  
44 (5) alchenil C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul  
45 constând din  
46 (a) halogen,  
47 (b) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
48 (c) oxo,  
49 (d) -CHO,  
50 (e) -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,

# RO 123371 B1

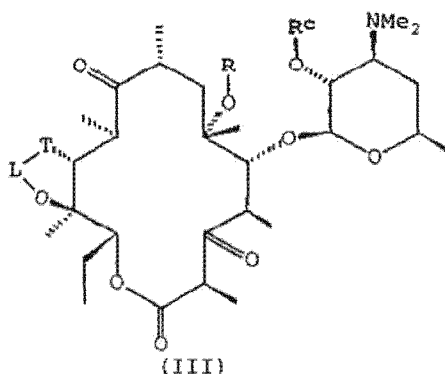
(f)	-C(O)NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> ,	1
(g)	-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> ,	
(h)	=N-O-R <sup>10</sup> ,	3
(i)	-C≡N,	
(j)	O-S(O)nR <sup>10</sup> ,	5
(k)	aryl,	
(l)	aryl substituit,	7
(m)	heteroaryl,	
(n)	heteroaryl substituit,	9
(o)	cicloalchil C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> ,	
(p)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu heteroaryl,	11
(q)	NHC(O)R <sup>10</sup> ,	
(r)	NHC(O)NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> ,	13
(s)	=N-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> ,	
(t)	=N-R <sup>9</sup> ,	15
(u)	=N-NHC(O)R <sup>10</sup> ,	
	și	17
(v)	=N-NHC(O)NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> ,	
(6)	alchilul C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> ;	19
	și	
(7)	alchilul C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul	21
	constând din	
(a)	trialchilsilil,	23
(b)	aryl,	
(c)	aryl substituit,	25
(d)	heteroaryl,	
	și	27
(e)	heteroaryl substituit.	

Prezenta invenție se referă de asemenea, la compoziții farmaceutice care cuprind o cantitate eficientă terapeutică a unui compus cum s-a definit mai sus în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic.

Compușii din prezenta invenție sunt utili într-o metodă pentru tratarea infecțiilor bacteriene la un mamifer gazdă care are nevoie de astfel de tratament cuprinzând administrarea la un mamifer care are nevoie de astfel de tratament a unei cantități eficiente terapeutice din compusul definit mai sus.

Într-un aspect suplimentar al prezentei invenții sunt redată procedee pentru prepararea derivaților de macrolidă 6-O-substituită cu formula III de mai sus.

Într-o realizare a prezentei invenții sunt redați compuși având formula III:



în care R, R<sup>c</sup>, L și T sunt așa cum au fost descriși anterior.

# RO 123371 B1

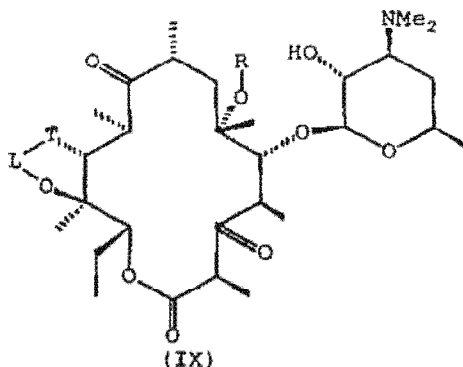
1 Derivații preferați de formula III în care R<sup>o</sup> este o grupă protectoare pentru hidroxil  
sunt cei selectați din grupul constând din:

3 derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este acetil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>  
derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este acetil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil);  
5 derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este benzoil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil);  
derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este propanoil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil);

7 și

derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este etilsuccinuil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil).

9 Dintr-o realizare mai preferată a compușilor cu formula III ai invenției fac parte  
compușii având formula IX:



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

23 Derivații de macrolidă 6-O-substituită reprezentativi ai acestei realizări includ, dar nu  
se limitează la:

25 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-fenil;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenil;  
27 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-clorofenil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil);  
29 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=NOH;  
31 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>F;  
33 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenil;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(4-piridil);  
35 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(4-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH(OH)CN;  
37 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CN;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-metoxifenil);  
39 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-fluorofenil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(8-chinolil);  
41 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-fenil;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>-fenil;  
43 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>-(4-piridil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>-(4-chinolil);  
45 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-piridil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(4-piridil);  
47 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(4-chinolil);



# RO 123371 B1

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolil);	1
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(5-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzoxazolil);	3
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzimidazolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ;	5
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-fenil;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinolil);	7
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=NOH;	9
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> F;	11
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -fenil;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-piridil);	13
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH(OH)CN;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolil);	15
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CN;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-clorofenil);	17
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-fluorofenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-metoxifenil);	19
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-metoxifenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-cloro-6-chinolil);	21
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(2-clorofenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> -fenil;	23
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> -(4-piridil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> -(4-chinolil);	25
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-piridil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-piridil);	27
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-fluoro-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolil);	29
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-ciano-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(5-chinolil);	31
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzoxazolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzimidazolil);	33
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-metoxi-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> -(2-naftil);	35
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH <sub>3</sub> ), R este -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH <sub>3</sub> ), R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinolil);	37
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), R este -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinolil);	39
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-piridil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(2-naftil);	41
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-izochinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-chinolil);	43
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-indolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-cloro-3-chinolil);	45
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3,4-etilendioxfenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-nitrofenil);	47
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-chinolil);	

# RO 123371 B1

- 1 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-nitrochinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-chinolil})$ ;
- 3 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-metil-6-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-izochinolil})$ ;
- 5 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-nitro-6-chinoxalinil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-amino-3-chinolil})$ ;
- 7 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(1,8\text{-naftiridin-3-il})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-acetilamino-3-chinolil})$ ;
- 9 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-benzimidazolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-chinoxalinil})$ ;
- 11 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-hidroxi-3-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-metoxi-3-chinolil})$ ;
- 13 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-nitro-3-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-nitro-3-chinolil})$ ;
- 15 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinolil})$ ;
- 17 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-carboxil-3-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-fluoro-3-chinolil})$ ;
- 19 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-metoxicarbonil-3-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-aminocarbonil-3-chinolil})$ ;
- 21 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-ciano-3-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-bromo-6-chinolil})$ ;
- 23 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{fenil}$ ;
- 25 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{fenil}$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenil}$ ;
- 27 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenil}$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-chinolil})$ ;
- 29 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(3\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(6\text{-chinolil})$ ;
- 31 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NO}(\text{fenil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(\text{fenil})$ ;
- 33 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(4\text{-NO}_2\text{-fenil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(4\text{-chinolil})$ ;
- 35 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(2\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(3\text{-chinolil})$ ;
- 37 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(6\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(1\text{-naftil})$ ;
- 39 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(2\text{-naftil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHOCH}_2(\text{fenil})$ ;
- 41 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHOCH}_2(4\text{-NO}_2\text{-fenil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-fenil}$ ;
- 43 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-}(4\text{-F-fenil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NNHC}(\text{O})\text{fenil}$ ;
- 45 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2(2\text{-}(3\text{-chinolil})\text{ciclopropil})$ ;
- 47 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(3\text{-chinolil})$ ;

# RO 123371 B1

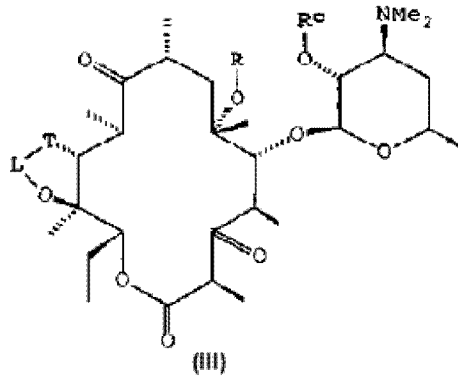
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ -(6-nitro-3-chinolil);	1
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ -fenil;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ -naftil;	3
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ -(2-naftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ -(6-metoxi-2-naftil);	5
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ -(6-cloro-2-naftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ -(6-chinolil);	7
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ -(2-metil-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -(1-feniletlenil);	9
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -Br;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ -fenil;	11
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(NH <sub>2</sub> ), R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;	13
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(NH <sub>2</sub> ), R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(NH <sub>2</sub> ), R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(3-chinolil);	15
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -naftil;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-(2-furanil)-6-chinolil);	17
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-cloro-3-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-cloro-2-trifluorometil-6-chinolil);	19
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-benzoil-2-naftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(7-metoxi-2-naftil);	21
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-fenil-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-(2-piridil)-6-chinolil);	23
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-(2-tiofenil)-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-metilnaftil);	25
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(7-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-fluoronaftil);	27
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-bifenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-nitronaftil);	29
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-pirolilfenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-metoxi-2-naftil);	31
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3,5-diclorofenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2$ -(3-iodofenil);	33
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2$ -(3-(2-furanil)fenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-hidroxi-2-naftil);	35
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-(2-bromoetoxi)-2-naftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(6-(2-(tetrazolil)etoxi)-2-naftil);	37
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -naftil;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -(2-feniletlenil); și	39
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-(3-izoxazolil)-2-tiofenil).	
Derivații cu formula IX mai preferați sunt cei selectați din grupul care constă din:	41
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil;	43
derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;	45
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolil);	47
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH <sub>3</sub> ), R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;	

# RO 123371 B1

- 1 derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH<sub>3</sub>), R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;
- 3 derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-piridil);
- 5 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(2-naftil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-izochinolinil);
- 7 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(8-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-chinolil);
- 9 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -H<sub>2</sub>CH=CH-(6-nitrochinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(5-chinolil);
- 11 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-amino-3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(1,8-naftiridin-3-il);
- 13 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-(acetilamino)-3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-chinoxalinil);
- 15 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-hidroxi-3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-metoxi-3-chinolil);
- 17 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(5-nitro-3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(8-nitro-3-chinolil);
- 19 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(2-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-chinolil);
- 21 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-carboxil-3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-fluoro-3-chinolil);
- 23 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-methoxycarbonil-3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-aminocarbonil-3-chinolil);
- 25 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-ciano-3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-bromo-6-chinolil);
- 27 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-(2-(3-chinolil)ciclopropil);
- 29 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(3-chinolil);
- 31 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(6-nitro-3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-fenil;
- 33 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-naftil;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(2-naftil);
- 35 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(6-metoxi-2-naftil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(6-cloro-2-naftil);
- 37 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(6-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(NH<sub>2</sub>), R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;
- 39 derivat cu formula IX: L este CO, T este N(NH<sub>2</sub>), R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil);  
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(NH<sub>2</sub>), R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(3-chinolil);
- 41 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-naftil;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-(2-piridil)-6-chinolil);
- 43 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(7-chinolil);
- 45 și  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-CH=CH-(5-(3-izoxazolil)-2-tiofenil).

# RO 123371 B1

Într-o altă realizare a prezentei invenții, este redat un procedeu pentru prepararea derivaților de macrolidă 6-O-substituită cu formula:



în care

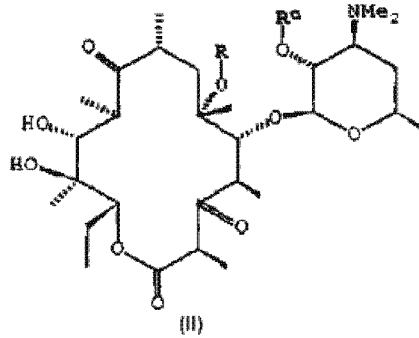
R<sup>c</sup> este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare;

L este carbonil și T este -O-; și

R este așa cum s-a definit mai sus;

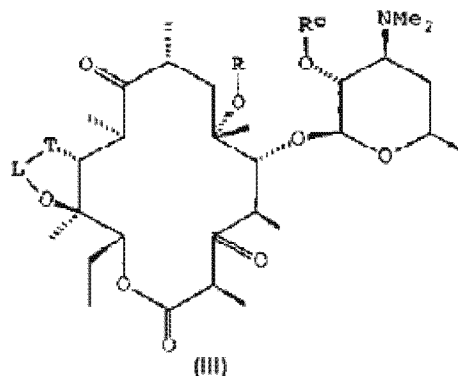
procedeu cuprinzând:

tratarea unui compus cu formula:



în care R<sup>c</sup> este o grupare hidroxi protectoare, cu carbonildiimidazol și hexametildisilazidă de sodiu pentru a obține compusul dorit, în care R<sup>c</sup> este o grupare hidroxi protectoare, opțional deprotejarea și izolarea compusului dorit.

De asemenea, este prezentat un procedeu pentru prepararea unui derivat de macrolidă 6-O-substituite cu formula:



în care

R<sup>c</sup> este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare;

L este carbonil

T este selectat din grupul constând din -NH- și -N(W-R<sup>d</sup>)- în care W, R<sup>d</sup> și R sunt definite ca mai sus,

# RO 123371 B1

1 procedeul cuprinzând:

(a) tratarea unui intermediar având formula:

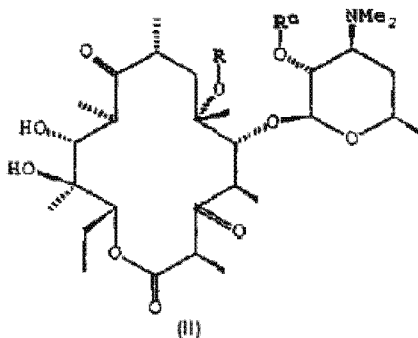
3

5

7

9

11



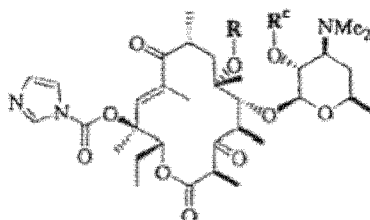
13 în care  $R^c$  este o grupare hidroxi protectoare, cu hexametildisilazidă de sodiu și  
15 carbonildiimidazol pentru a da un intermediar cu formula:

15

17

19

21



23

25 (b) tratarea intermediarului de la etapa (a) cu un reactiv selectat din grupul constând  
27 din amoniac,  $R^e-NH_2$ , hidrazină, hidrazină substituită, hidroxilamină și hidroxilamină  
29 substituită pentru a da un intermediar având formula:

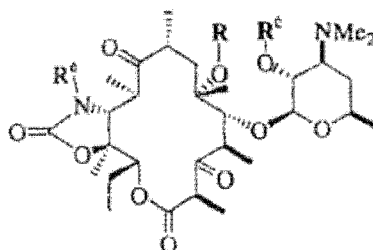
27

29

31

33

35



37 în care  $R^e$  este H sau  $W-R^d$ , în care W este absent sau este selectat din grupul constând din

-O-, -NH-CO-, -N=CH și -NH-;

(c) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care W este absent sau -NH-,  
39 cu un agent de alchilare selectat din grupul constând din  $R^d$ -halogen, pentru a da un  
41 intermediar în care W este absent sau -NH-;

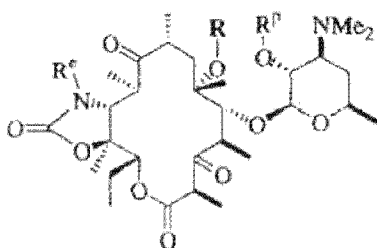
(d) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care W este -NH- și  $R^d$  este  
43 H, cu un agent de acilare selectat din grupul constând din  $R^d$ -C(CO)-halogen sau  $(R^d$ -C(CO)-O)<sub>2</sub>  
45 pentru a da un intermediar în care W este -NH-CO-;

(e) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care W este -NH- și  $R^d$  este  
47 H, cu o aldehydă având formula  $R^d$ -CHO, pentru a da un intermediar în care W este -N=CH-;  
și

(f) deprotejarea opțională și izolarea derivatului de macrolidă 6-O-substituită dorit.

# RO 123371 B1

De asemenea invenția, se referă la un procedeu pentru prepararea unui derivat cu formula:

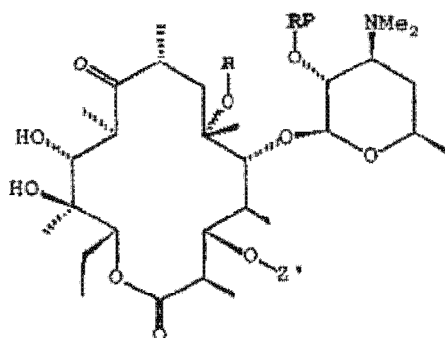


în care R<sup>p</sup> este o grupare hidroxi protectoare

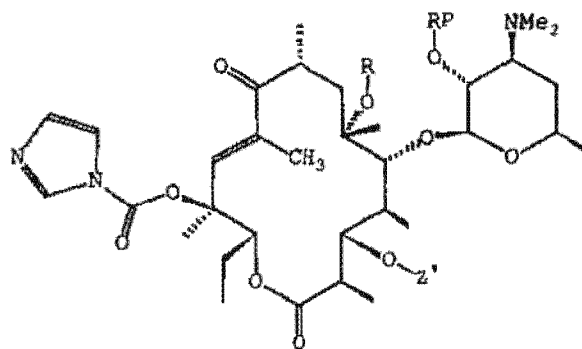
R este definit ca mai sus;

R<sup>e</sup> este H sau W-R<sup>d</sup>, în care W și R<sup>d</sup> sunt așa cum s-au definit mai sus; procedeu care cuprinde

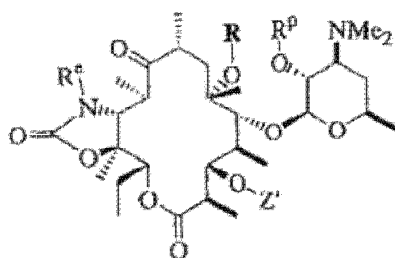
(a) tratarea unui intermediar având formula:



în care Z' este cladinoză 4''-hidroxi protejată, cu hexametildisilazidă de sodiu și carbonildiimidazol, pentru a da un intermediar având formula:



(b) tratarea intermediarului de la etapa (a) cu un reactiv selectat din grupul constând din amoniac, R<sup>e</sup>-NH<sub>2</sub>, hidrazină, hidrazină substituită, hidroxilamină și hidroxilamină substituită, pentru a da un intermediar având formula:



# RO 123371 B1

1 în care  $R^e$  este H sau  $W-R^d$ , în care W este absent sau este selectat din grupul constând din  
-O-, -NH-CO-, -N=CH și -NH-;

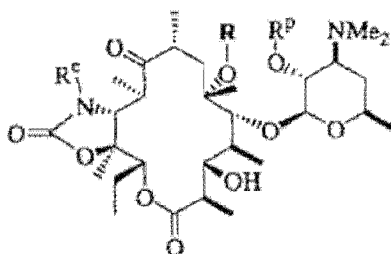
3 (c) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care  $R^e$  este H cu un agent  
de alchilare având formula  $R^d$ -halogen, pentru a da un compus cu formula arătată în etapa  
5 (b), unde  $R^e$  este  $W-R^d$  și W este absent;

7 (d) tratarea opțională a intermediarului 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 constând din  $R^d$ -halogen,  
9 pentru a da un intermediar cu formula arătată în etapa (b), în care  $R^e$  este  $W-R^d$  și W este  
-NH-;

11 (e) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care  $R^e$  este  $W-R^d$ , W este  
-NH- și  $R^d$  este H, cu un agent de acilare selectat din grupul constând din  $R^d$ -C(CO)-halogen  
și  $(R^d$ -C(CO)-O)<sub>2</sub> pentru a da un intermediar în care  $R^e$  este  $W-R^d$  și W este -NH-CO-;

13 (f) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care  $R^e$  este  $W-R^d$  și W este  
-NH- și  $R^d$  este H, cu o aldehidă având formula  $R^d$ -CHO, pentru a da un intermediar în care  
15  $R^e$  este  $W-R^d$ ; și W este -N=CH-;

17 (g) îndepărtarea restului cladinoză prin hidroliză cu acid, pentru a da un intermediar  
având formula:



25

(h) oxidarea grupării 3-hidroxil; și

27 (i) deprotejarea opțională și izolarea derivatului de macrolidă dorit.

Într-o realizare preferată a procedurii imediat de mai sus, R este o grupare alil sau  
29 propargil substituită cu un rest selectat dintre grupele constând din 2-clorofenil, 2-metil-6-  
chinolil, 2-naftil, 2-chinolil, 3-(2-furanil)-6-chinolil, 3-(2-piridil)-6-chinolil, 3-chinolil, 3-(2-  
31 tiofenil)-6-chinolil, 3-bifenil, 3-bromo-6-chinolil, 3-cloro-6-chinolil, 3-ciano-6-chinolil, 3-fluoro-  
6-chinolil, 3-iodofenil, 3-metoxi-6-chinolil, 3-nitrofenil, 3-fenil-6-chinolil, 3 chinolil, 4-  
33 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-(3-  
35 izoxazolil)-2-tiofenil, 5-benzimidazolil, 5-indolil, 5-izochinolil, 5-nitro-3-chinolil, 5-nitronaftil,  
5-chinolil, 6-(acetilamino)-3-chinolil, 6-amino-3-chinolil, 6-aminocarbonil-3-chinolil, 6-benzoil-  
37 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-  
39 chinoxalinil, 7-metoxi-2-naftil, 7-nitro-6-chinoxalinil, 7-chinolil, 8-cloro-3-chinolil, 8-nitro-3-  
chinolil, 8-chinolil, 3,5-diclorofenil, naftil și fenil și în etapa (b) reactivul este selectat de la  
41 grupul constând din amoniac și  $R^e$ -NH<sub>2</sub>; etapele opționale (c), (d) și (e) sunt omise; și în  
etapa (g) reactivul de oxidare s-a selectat dintre sulfură de N-clorosuccinimid-dimetil și  
43 carbodiimid-dimetilsulfoxid; și în etapa (h) deprotejarea opțională s-a realizat prin  
amestecarea în metanol.

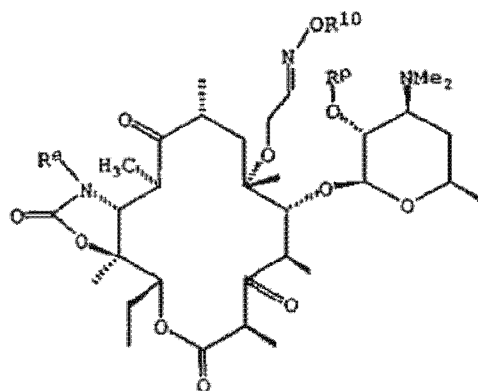
45 Într-o realizare mai preferată a procedurii de mai sus, R este o grupare alil sau  
propargil substituită cu un radical selectat din grupul constând din 2-metil-6-chinolil, 2-  
47 chinolil, 3-(2-furanil)-6-chinolil, 3-(2-piridil)-6-chinolil, 3-chinolil, 3-(2-tiofenil)-6-chinolil, 3-  
bromo-6-chinolil, 3-cloro-6-chinolil, 3-ciano-6-chinolil, 3-fluoro-6-chinolil, 3-metoxi-6-chinolil,



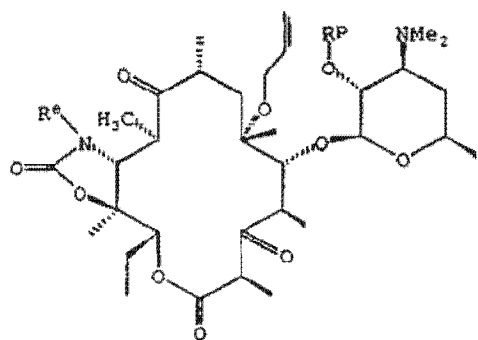
# RO 123371 B1

3-fenil-6-chinolil, 3-chinolil, 4-carboxil-3-chinolil, 4-cloro-2-trifluorometil-6-chinolil, 4-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-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-chinolil și 8-chinolil.

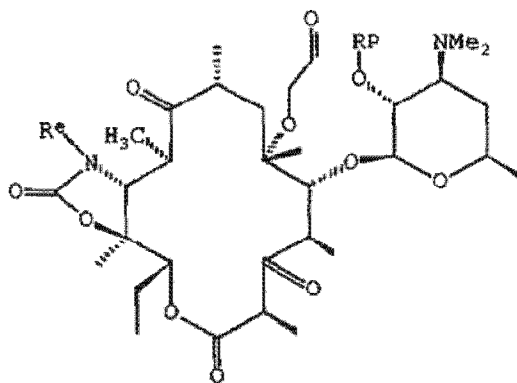
În altă realizare a invenției, este prezentat un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula:



în care R<sup>e</sup> este H sau W-R<sup>d</sup>, în care W este absent sau este selectat din grupul constând din -O-, -NH-CO-, -N=CH- și -NH- și R<sup>d</sup> este cum s-a definit anterior și R<sup>10</sup> este H sau alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu aril, alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, sau alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu heteroaril, procedeu cuprinzând (a) tratarea unui compus având formula:



cu ozon, pentru a da un compus având formula:



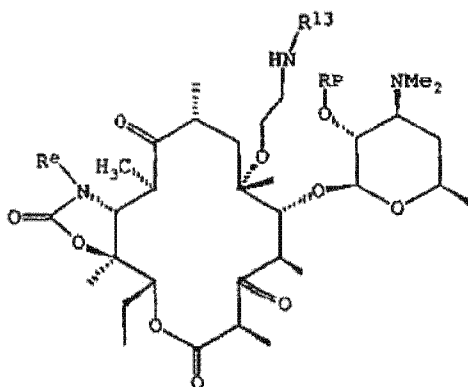
# RO 123371 B1

1 (b) tratarea compusului etapei (a) cu un compus hidroxilaminic având formula  $\text{NH}_2\text{-O-}$   
2  $\text{R}^{10}$ , unde  $\text{R}^{10}$  este așa cum s-a definit anterior; și

3 (c) deprotejarea opțională și izolarea compusului dorit.

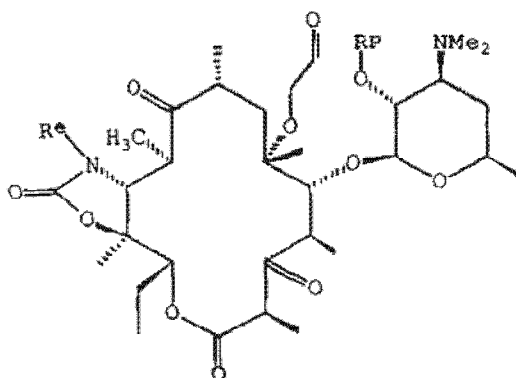
Într-o realizare preferată a procedurii de mai sus,  $\text{R}^e$  este H.

5 O altă realizare a invenției, se referă la un procedeu pentru prepararea unui compus  
6 având formula:



18 în care  $\text{R}^e$  este H sau  $\text{W-R}^d$ , în care W este absent sau este selectat din grupul constând din  
19  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH-CO}-$ ,  $-\text{N=CH}$  și  $-\text{NH}-$  și  $\text{R}^d$  este așa cum s-a definit mai sus, este procedeu  
20 cuprinzând:

21 (a) aminarea reductivă a unui intermediar având formula:



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

și

37 (b) deprotejarea opțională și izolarea derivatului dorit.

## DEFINIȚII

39 Așa cum s-au folosit în cuprinsul acestei descrieri și revendicările anexate, termenii  
40 următori au semnificațiile specificate.

41 **[0026]** Termenii "alchil  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ", "alchil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ " și "alchil  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ " așa cum s-au folosit aici  
42 se referă la radicali saturați de hidrocarburi cu catenă lineară sau ramificată derivați de la un  
43 rest de hidrocarbură conținând între unul și trei, unul și șase și unul sau doisprezece atomi  
44 de carbon, respectiv, prin îndepărtarea unui singur atom de hidrogen. Exemple de radicali  
45 alchil  $\text{C}_1\text{-C}_3$  includ metil, etil, propil și izopropil, exemple de radicali alchil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  includ, dar  
46 nu se limitează la, metil, etil, propil, izopropil, n-butil, terț-butil, neopentil și n-hexil. Exemple  
47 de radicali alchil  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  includ, dar nu se limitează la, toate exemplele anterioare, precum și  
n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, n-undecil și n-doceci.

# RO 123371 B1

Termenul "alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> " așa cum s-a folosit aici se referă la o grupare alchil C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> așa cum s-a definit anterior, atașat la restul moleculei mamă printr-un atom de oxigen. Exemple de alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , dar nu se limitează la metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, n-butoxi, terț-butoxi, neopentoxi și n-hexoxi.	1 3
Termenul "alchenil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> " reprezintă o grupare monovalentă derivată de la un rest de hidrocarbură care conține de la doi până la doisprezece 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.	5 7 9
Termenul "alchinil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> " așa cum s-a folosit aici se referă la o grupare monovalentă derivată de la o hidrocarbură conținând de la doi până la doisprezece 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.	11 13
Termenul "alchilenă" reprezintă o grupare divalentă derivată de la o hidrocarbură saturată cu catenă lineară 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.	15 17
Termenul "alchilamino C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> " așa cum s-a folosit aici se referă la una sau două grupări alchil C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> , așa cum s-a definit anterior, atașate la restul moleculei mamă printr-un atom de azot. Exemple de alchilamino C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> includ, dar nu se limitează la metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino și propilamino.	19 21
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).	23
Termenul "solvent aprotic" așa cum s-a folosit aici se referă la un solvent care este relativ inert la 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 eter etilic, bis-metoximetil eter. Astfel de compuși sunt bine cunoscuți celor de specialitate din domeniu și va fi evident celor de specialitate în domeniu că solvenții individuali sau amestecurile lor pot fi preferate pentru compuși și condiții de reacție specifice, depinzând de astfel de factori ca, de exemplu, solubilitatea reactivilor, reactivitatea reactivilor și domeniilor preferate de temperatură. Discuții suplimentare asupra solvenților aprotici se pot găsi manuale de chimie organică sau în monografiile specializate, de exemplu: <u>Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification</u> , ed. 4, editat de către John A. Riddick și colab., Vol. II, în <u>Techniques of Chemistry Serie</u> , John Wiley & Sons, NY, 1986.	25 27 29 31 33 35
Termenul "aril" așa cum s-a folosit aici se referă la un sistem 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 biciclice) pot fi substituite sau nesubstituite cu unul, doi sau trei substituenți selectați independent dintre 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.	37 39 41 43 45

# RO 123371 B1

1 Termenul "cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" reprezintă o grupare monovalentă derivată de la un  
compus saturat cu inel carbociclic monociclic sau biciclic, prin îndepărtarea unui singur atom  
3 de 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 o grupă având structura -NHR' în care R' este alchil,  
așa cum s-a definit mai sus. Exemple de alchilamino includ metilamino, etilamino, *izo*-propilamino  
9 și altele asemenea.

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

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

19 Termenul "alcoxicarbonil" reprezintă o grupare ester; adică o grupare alcoxi atașată  
la un rest al moleculei mamă 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 un rest al moleculei mamă printr-un atom de sulf.

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

25 Termenul "carboxi" așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare de formula -CO<sub>2</sub>H.

27 Termenul "carboamidă" așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare de formula -  
CONHR'R", în care R' și R" sunt selectați independent de la hidrogen sau alchil, sau R<sup>1</sup> și  
R" luați împreună pot fi opțional -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, în care 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 cinci până la 10 atomi în inel, dintre care un atom din inel este selectat dintre S,  
31 O și N; zero, unul sau doi atomi de inel sunt independent heteroatomi selectați independent  
dintre S, O și N; și restul de atomi din inel sunt carbon, radicalul fiind legat la restul moleculei  
33 prin oricare dintre atomii din inel, cum ar fi, de exemplu, piridil, pirazinil, pirimidinil, pirolil,  
pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, izooxazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, tiofenil, furanil,  
35 chinolinil, 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 nearomatic parțial nesaturat sau total saturat, care include inele indivi-  
duale cu 3 la 8 atomi și sisteme bi sau triciclice care pot include inele aril sau heteroaril aro-  
39 matică cu șase membrii condensate la un inel nearomatic. Aceste inele heterocicloalchil le  
includ pe cele care au de la unul la trei heteroatomi selectați independent dintre oxigen, sulf  
41 și azot, în care heteroatomii de azot și sulf pot fi opțional oxidați și heteroatomul de azot  
poate fi cuaternizat.

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

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

# RO 123371 B1

4-(fenilmetil)piperazină, 4-(1-feniletil)piperazină, 4-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)piperazină, 4-(2-(bis-(2-propenil)amino)etil)piperazină, 4-(2-(diethylamino)etil)piperazină, 4-(2-(bis-(2-propenil)amino)etil)piperazină, 4-(2-(diethylamino)etil)piperazină, 4-(2-clorofenil)piperazină, 4-(2-cianofenil)piperazină, 4-(2-etoxifenil)piperazină, 4-(2-etilfenil)piperazină, 4-(2-fluorofenil)piperazină, 4-(2-hidroxi)etil)piperazină, 4-(2-metoxietil)piperazină, 4-(2-metoxifenil)piperazină, 4-(2-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)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-dimetilfenil)piperazină, 4-(3-clorofenil)piperazină, 4-(3-metilfenil)piperazină, 4-(3-trifluorometilfenil)piperazină, 4-(3,4-diclorofenil)piperazină, 4-(3,4-dimetoxifenil)piperazină, 4-(3,4-dimetilfenil)piperazină, 4-(3,4-metilendioxi)fenil)piperazină, 4-(3,4,5-trimetoxifenil)piperazină, 4-(3,5-diclorofenil)piperazină, 4-(3,5-dimetoxifenil)piperazină, 4-(4-(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-(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-metilfenil)piperazină, 4-(4-nitrofenil)piperazină, 4-(4-trifluorofenil)piperazină, 4-ciclohexilpiperazină, 4-etilpiperazină, 4-hidroxi-4-(4-clorofenil)metilpiperidină, 4-hidroxi-4-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-tetrahidro-2-metilchinolină, 1,4-diazacicloheptan, 2,3-dihidroindolil, 3,3-dimetilpiperidină, 4,4-etilendioxi)piperidină, 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină, 1,2,3,4-tetrahidrochinolină, azaciclooctan, decahidrochinolină, piperazină, piperidină, pirolidină, tiomorfolină și triazol.	1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23
Termenul "heteroarilalchil" așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare heteroaril așa cum s-a definit mai sus, atașată la restul de moleculă mamă printr-o grupare alchilen în care gruparea alchilen are de la unul până la patru atomi de carbon.	25
"Grupare de protecție 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 reacției nedorite în timpul procedurilor de sinteză și că se poate îndepărta selectiv. Utilizarea grupărilor de protecție pentru hidroxi este bine cunoscută în domeniu pentru grupările de protecție 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, <u>Protective Groups în Organic Synthesis</u> , ediția a 2-a, John Wiley & Sons, New York (1991). Exemple de grupări de protecție pentru hidroxil includ, dar nu se limitează la, metiltiometil, <i>terț</i> -dimetilsilil, <i>terț</i> -butilfenilsilil, esteri precum metoximetil și esteri care includ acetil benzoil, și altele asemenea.	27 29 31 33 35
Termenul "grupare de protecție pentru cetonă", așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare ușor de îndepărtat, care este cunoscută în domeniu pentru a proteja o grupare cetonă împotriva reacțiilor nedorite în timpul procedurilor de sinteză și a fi îndepărtată selectiv. Utilizarea grupărilor de protecție pentru cetonă este bine cunoscută în domeniu pentru protejarea grupărilor împotriva reacțiilor nedorite în timpul unei proceduri de sinteză și mai multe astfel de grupări sunt cunoscute, conform, de exemplu, T. H. Green și P. G. M. Wuts, <u>Protective Groups în Organic Synthesis</u> , ediția a 2-a, John Wiley & Sons, New York (1991). Exemple de grupări de protecție pentru cetonă includ, dar nu se limitează la, cetali, oxime, oxime O-substituite de exemplu, O-benzil oximă, O-feniltiometil oximă, 1-izopropoxi-ciclohexil oximă și altele asemenea.	37 39 41 43 45
Un termen "hidroxi protejat" se referă la o grupare hidroxi protejată cu o grupare de protecție pentru hidroxi, așa cum s-a definit mai sus, care include, de exemplu, grupări benzoil, acetil, trimetilsilil, trietilsilil, metoximetil.	47 49

1 Termenul "solvent organic protogenic" așa cum s-a folosit aici, se referă la un solvent  
care tinde să furnizeze protoni, cum ar fi un alcool, de exemplu, metanol, etanol, propanol,  
3 izopropanol, butanol, t-butanol, și alții asemenea. Astfel de solvenți sunt bine cunoscuți de  
o persoană de specialitate în domeniu și va fi evident specialiștilor din domeniu că solvenți  
5 individuali sau 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,  
7 reactivitatea reactivilor și domenii de temperatură preferate. Discuții suplimentare referitoare  
la solvenții protogeni se pot găsi în manuale de chimie organică sau în monografiile  
9 specializate, de exemplu: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification.  
ed. 4, editat de John A. Riddick și colab., Vol. II în Techniques of Chemistry Series, John  
11 Wiley & Sons, NY, 1986.

Termenul "aryl substituit" așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare aril așa cum  
13 s-a definit aici substituită prin înlocuirea independentă a unuia, doi sau trei atomi de hidrogen  
cu Cl, Br, F, I, OH, CN, alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu aril, haloalchil,  
15 tioalcoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, mercapto, nitro, carboxaldehydă, carboxi,  
alcoxycarbonil și carboxamidă. În plus, orice substituent poate fi o grupare aril, heteroaril sau  
17 heterocicloalchil. De asemenea, grupări aril substituite includ tetrafluorofenil și penta-  
fluorofenil.

Termenul "heteroaril substituit" așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare  
19 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 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
21 substituit cu aril, haloalchil, tioalcoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, mercapto, nitro,  
23 carboxaldehydă, carboxi, alcoxycarbonil și carboxamidă. În plus, orice substituent poate fi o  
grupare aril, heteroaril sau heterocicloalchil.

Termenul "heterocicloalchil substituit" așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare  
25 heterocicloalchil așa cum s-a definit mai sus substituită prin înlocuirea independentă a unuia,  
doi sau trei atomi de hidrogen cu Cl, Br, F, I, OH, CN, alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
27 substituit cu aril, haloalchil, tioalcoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, mercapto, nitro,  
29 carboxaldehydă, carboxi, alcoxycarbonil și carboxamidă. În plus, orice substituent poate fi o  
grupare aril, heteroaril sau heterocicloalchil.

31 Numeroși centri asimetrici pot exista în compușii prezentei invenții. Cu excepția  
cazurilor unde s-a notat altfel, prezenta invenție are în vedere stereozomeri diferiți și  
33 amestecurile lor. Ca urmare, atunci când o legătură este reprezentată printr-o, linie vălurită  
aceasta intenționează să reprezinte faptul că este prezent un amestec de orientări  
35 stereochemice sau un izomer individual cu orientare atribuită sau neatribuită.

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

ioni. Alte săruri acceptabile farmaceutic includ săruri de adipat, alginat, ascobat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforsulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, etansulfonat, formiat, fumarat, glucoheptonat, glicerofosfat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, iodhidrură, 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. Alte săruri de metale alcaline sau alcalino-pământoase reprezentative 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, alchil inferior sulfonat și aril sulfonat.

Așa cum s-a folosit aici termenul "ester acceptabil farmaceutic" se referă la esteri care hidrolizează *in vivo* și include pe cei care se scindează rapid în corpul uman pentru a elibera compusul inițial sau o sare a acestuia. Grupuri 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 rest alchil sau alchenil în mod avantajos nu are mai mult decât 6 atomi de carbon. Exemple de esteri particulari includ formiați, acetati, propionați, butirați, acrilati 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 cadrul aprecierii medicale juste, corespunzători pentru utilizarea în contact cu țesuturile umane și ale animalelor inferioare fără toxicitate necorespunzătoare, iritație, răspuns alergic și altele asemenea, corespunzător unui raport beneficiu/risc rezonabil și eficace pentru utilizarea intenționată, la fel ca și forme de zwitterioni, când este posibil, ale compușilor din invenție. Termenul "precursori medicamentoși" se referă la compuși care sunt transformați rapid *in vivo* pentru a rezulta compusul părinte al formulei de mai sus, de exemplu, prin hidroliza în sânge. O discuție amănunțită este redată 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

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

O cutie petri suplimentară care conține un compus având modele cu susceptibilitate cunoscută pentru organismele care sunt testate și care aparțin 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 comparația test-la-test. Pentru acest scop s-a utilizat eritromicina A.

După incubare, fiecare cutie petri s-a inspectat vizual. Concentrația de inhibare minimă (MIC) s-a definit ca cea mai mică concentrație a medicamentului care determină lipsa creșterii, o ușoară opacifiere sau colonii izolate din loc în loc pe spotul de inoculare, comparativ cu controlul creșterii. Rezultatele acestei evaluări sunt redată mai jos în Tabelul 1 demonstrează activitatea antibacteriană a compușilor invenției.

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>Norcadia Asteroides</i> ATCC 9970	W	0,1
	<i>Haemophilis Infleunzae</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 123371 B1

Tabelul 1, continuare

1

Cod organism	Exemplul 6	Exemplul 7	Exemplul 8	Exemplul 9	Exemplul 10	Exemplul 35	Exemplul 36
AA	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1
BB	0,39	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
DD	1,56	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
EE	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1
FF	3,1	0,2	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
GG	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
HH	3,1	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
II	1,56	0,05	0,1	0,1	0,1	0,78	0,05
JJ	0,2	0,01	0,05	0,05	<0,005	0,2	0,01
KK	0,2	0,01	0,05	0,05	0,01	0,2	0,02
LL	0,39	<0,005	0,05	0,05	0,02	0,2	0,02
MM	>100	50	12,5	50	3,1	>100	100
NN	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1
OO	-	0,01	0,1	0,05	0,02	0,2	0,01
PP	0,78	0,1	0,2	0,2	0,2	0,78	0,1
QQ	>100	-	>100	>100	50	>100	100
RR	3,1	0,78	3,1	3,1	0,39	156	0,39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
TT	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100
UU	25	0,78	0,78	0,39	0,39	25	0,2
VV	0,39	0,1	0,39	0,39	0,05	1,56	0,02
VVV	64	8	16	4	2	64	4
XX	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,5	0,03
YY	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,25	0,03
ZZ	>128	64	64	32	64	>64	128
ZZA	1	0,5	1	0,5	0,5	0,25	0,25

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

29

\* datele lipsă sunt indicate prin "-"

31

# RO 123371 B1

1

Tabelul 1, continuare

	Cod organism	Exemplul 37	Exemplul 65
3	AA	0,05	1,56
	BB	0,05	0,78
5	CC	>100	>100
	DD	0,05	1,56
7	EE	0,1	0,78
	FF	0,1	0,78
9	GG	>100	100
	HH	0,05	0,78
11	II	0,05	0,2
	JJ	0,01	0,05
13	KK	0,01	0,05
	LL	$\leq 0,005$	0,05
15	MM	1,56	50
	NN	0,1	0,02
17	OO	$\leq 0,005$	0,05
	PP	0,05	0,2
19	QQ	50	>100
	RR	0,39	3,1
21	SS	50	>100
	TT	>100	>100
23	UU	0,39	0,78
	VV	0,01	1,56
25	WW	2	64
	XX	0,03	0,25
27	YY	0,03	0,25
	ZZ	16	64
29	ZZA	0,25	

# RO 123371 B1

Tabelul 1, continuare

1

Cod organism	Exemplul 68	Exemplul 69	Exemplul 70	Exemplul 71	Exemplul 72	
AA	6,2	0,1	6,2	0,39	0,1	3
BB	6,2	0,1	6,2	0,2	0,1	5
CC	>100	>100	>100	>100	>100	
DD	6,2	0,1	6,2	0,39	0,1	7
EE	6,2	0,1	6,2	0,39	0,1	
FF	6,2	0,1	6,2	0,39	0,1	9
GG	>100	>100	>100	>100	>100	
HH	12,5	0,1	12,5	0,78	0,1	11
H	1,56	0,05	0,78	0,1	0,05	
JJ	0,39	0,02	0,1	0,01	$\leq 0,005$	13
KK	0,39	0,05	0,2	0,05	0,01	
LL	0,39	0,02	0,1	0,01	0,01	15
MM	>100	25	>100	100	>100	
NN	0,78	0,2	0,78	0,39	0,2	17
OO	1,56	0,02	0,78	0,02	0,01	
PP	3,1	0,1	1,56	0,39	0,1	19
QQ	>100	>100	>100	>100	100	
RR	6,2	0,2	1,56	0,39	0,39	21
SS	>100	>100	>100	>100	100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	23
UU	12,5	0,2	12,5	0,39	3,1	
W	3,1	0,1	0,39	0,2	0,1	25
VVV	>128	4	64	8	8	
XX	0,5	0,03	1	0,125	0,03	27
YY	0,5	0,03	1	0,25	0,03	
ZZ	>128	128	>128	>128	>128	29
ZZA	0,5	0,25	2	2	0,5	

# RO 123371 B1

1

Tabelul 1, continuare

	Cod organism	Exemplul 73	Exemplul 74	Exemplul 75	Exemplul 76	Exemplul 77	Exemplul 78
3	AA	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
5	BB	0,01	0,1	0,1	0,05	0,05	0,1
	CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	DD	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
	EE	0,1	0,1	0,1	0,02	0,1	0,2
9	FF	0,01	0,1	0,1	0,02	0,05	0,1
	GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100
11	HH	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
	H	0,05	0,02	0,05	0,02	0,05	0,02
13	JJ	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	-	0,01
	KK	0,01	0,02	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,05	0,01
15	LL	0,01	0,01	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,02	0,01
	MM	3,1	25	50	12,5	3,1	50
17	NN	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
	OO	$\leq 0,005$	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01
19	PP	0,1	0,02	0,1	0,1	0,1	0,2
	QQ	>100	100	100	100	50	>100
21	RR	0,39	0,39	0,39	0,2	0,2	0,2
	SS	>100	>100	50	100	100	100
23	TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	UU	0,2	0,78	0,78	0,78	0,39	3,1
25	W	0,1	0,1	0,05	0,1	0,02	0,1
	WW	16	2	8	4	2	4
27	XX	0,03	0,03	0,125	0,06	0,03	0,03
	YY	0,015	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03
29	ZZ	>128	>16	>32	>128	2	>128
	ZZA	1	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25

# RO 123371 B1

Tabelul 1, continuare

1

Cod organism	Exemplul 79	Exemplul 80	Exemplul 81	Exemplul 82	Exemplul 83	Exemplul 84	Exemplul 85	
AA	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1	3
BB	0,1	0,05	-	-	0,1	0,05	0,1	5
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
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	0,2	0,05	0,1	
FF	0,1	0,05	0,05	0,1	0,2	0,02	0,1	9
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
HH	0,1	0,05	0,05	0,2	0,1	0,1	0,1	11
D	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05	0,02	<=0,05	
JJ	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	13
KK	0,01	0,01	0,05	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	
LL	<=0,005	0,01	0,02	<=0,005	<=0,005	<=0,005	-	15
MM	25	0,78	1,56	>100	100	0,39	50	
NN	0,05	0,05	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	17
OO	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	<=0,005	0,05	
PP	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	19
QQ	100	50	50	>100	100	50	100	
RR	0,2	0,39	0,2	0,39	0,2	0,1	0,39	21
SS	>100	, 100	50	>100	100	50	>100	
IT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	23
UU	0,39	0,78	0,39	0,2	1,56	0,39	0,78	
W	0,05	<=0,005	0,05	0,1	0,1	0,02	0,1	25
VVV	4		1	8	2	1	4	
XX	0,03	<=0,004	0,03	0,03	0,03	<=0,004	0,008	27
YY	0,015	<=0,004	0,015	0,03	0,03	<=0,004	0,008	
ZZ	>128	64	4	>128	64	4	>128	29
ZZA	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,125	0,25	

# RO 123371 B1

1

Tabelul 1 continuare

	Cod organism	Exemplul 86	Exemplul 87	Exemplul 88	Exemplul 89	Exemplul 90
3	AA	0,1	0,1	-	0,2	-
5	BB	0,1	0,1	-	0,39	-
	CC	>100	>100	-	>100	-
7	DD	0,1	0,1	-	0,2	-
	EE	0,1	0,1	-	0,2	-
9	FF	0,1	0,1	-	0,39	-
	GG	>100	>100	-	>100	-
11	HH	0,1	0,1	-	0,2	-
	H	0,02	0,05	-	0,2	-
13	JJ	0,01	0,01	-	$\leq 0,005$	-
	KK	0,02	0,01	-	0,01	-
15	LL	-	0,01	-	0,01	-
	MM	50	1,56	-	1,56	-
17	NN	0,2	0,2	-	0,39	-
	OO	0,01	0,05	-	0,02	-
19	PP	0,2	0,1	-	0,39	-
	OQ	50	50	-	100	-
21	RR	0,39	0,2	-	0,39	-
	SS	12,5	50	-	100	-
23	rr	>100	>100	-	>100	-
	UU	0,78	6,2	-	6,2	-
25	W	0,1	0,2	-	0,39	-
	WW	2	2	-	4	-
27	XX	$\leq 0,004$	0,03	0,03	0,03	0,03
	YY	$\leq 0,004$	0,03	0,03		0,03
29	ZZ	>128	16	32	16	>64
	ZZA	0,25	2	2	2	4

# RO 123371 B1

Tabelul 1 continuare

1

Cod organism	Exemplul 91	Exemplul 92	Exemplul 93	Exemplul 94	Exemplul 95	Exemplul 96	Exemplul 97	
AA	0,1	0,1	0,05	0,1	0,05	0,39	0,2	3
BB	0,1	0,39	-	-	0,05	0,39	0,2	5
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
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	
FF	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2	9
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
HH	0,1	0,2	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2	11
D	0,02	0,1	0,02	0,02	0,01	0,1	0,1	
JJ	$\leq 0,005$	0,01	0,01	$\leq 0,005$	0,01	$\leq 0,005$	0,05	13
KK	$\leq 0,005$	0,01	0,01	$\leq 0,005$	0,01	0,1	0,05	
LL	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05	0,02	15
MM	1,56	0,78	3,1	0,78	3,1	25	100	
NN	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1	0,39	0,39	17
OO	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,05	0,05	
PP	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39	0,2	19
OQ	25	25	100	50	25	>100	100	
RR	0,2	0,39	0,2	0,2	0,2	0,39	0,39	21
SS	50	50	>100	>100	50	>100	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	23
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	25
VWV	2	2	2	2	2	8	4	
XX	0,015	0,03	0,03	0,015	$\leq 0,004$	0,125	0,03	27
YY	0,015	0,03	0,03	$\leq 0,004$	$\leq 0,004$	0,25	0,03	
ZZ	64	4	4	4	16	128	>128	29
ZZA	0,5	1	0,5	0,25	0,25	1	1	

# RO 123371 B1

1

Tabelul 1 continuare

	Cod organism	Exemplul 98	Exemplul 99	Exemplul 100	Exemplul 101	Exemplul 102	Exemplul 103	Exemplul 105
3	AA	6,2	0,05	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
5	BB	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
	CC	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
7	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	0,2
9	FF	12,5	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
	GG	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
11	HH	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,2
	n	25	0,05	0,05	0,2	0,05	0,05	0,05
13	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
15	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
17	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
19	PP	12,5	0,2	0,1	0,39	0,05	0,2	0,2
	QQ	>100	25	100	50	50	100	12,5
21	RR	3,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78	0,1
	SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12,5
23	TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	UU	100	0,78	0,78	12,5	0,78	0,39	3,1
25	W	50	0,02	0,1	0,78	0,05	0,05	0,2
	VVV	64	2	2	2		2	2
27	XX	1	0,015	0,015	0,03	0,015	0,03	0,03
	YY	1	<=0,004	0,015	0,03	0,015	0,03	0,06
29	ZZ	>128	16	0,5	2	4	2	>128
	ZZA	32	0,25	0,25	2	0,25	0,25	2



# RO 123371 B1

Tabelul 1 continuare

1

Cod organism	Exemplul 106	Exemplul 107	Exemplul 108	Exemplul 109	Exemplul 110	Exemplul 111	Exemplul 112	
AA	0,2	0,2	0,39	0,2	0,1	0,2	0,39	3
BB	0,1	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78	5
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
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	
FF	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78	9
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
HH	0,2	0,39	0,39	0,2	0,1	0,2	0,78	11
D	0,02	0,05	0,01	0,05	0,05	0,05	0,1	
JJ	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	<=0,005	0,02	13
KK	0,02	<=0,005	<=0,005	0,01	0,02	0,05	<=0,005	
LL	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	15
MM	>100	>100	>100	>100	6,2	50	25	
NN	0,39	0,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78	17
00	0,01	0,05	0,02	0,02	0,02	0,05	0,2	
PP	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,39	0,39	19
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	21
SS	25	100	25	12,5	12,5	25	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	23
UU	0,78	3,1	3,1	3,1	0,78	1,56	3,1	
W	0,2	0,2	0,1	0,2	0,05	0,05	0,78	25
VVV	4	4	4	4	2	2	8	
XX	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,125	27
YY	0,06	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,125	
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>64	>128	29
ZZA	2	0,5	2	2	2	2	1	

# RO 123371 B1

1

Tabelul 1, continuare

	Cod organism	Exemplul 113	Exemplul 114	Exemplul 115	Exemplul 116	Exemplul 117	Exemplul 118	Exemplul 119
3	AA	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
5	BB	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
	CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	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
9	FF	0,2	0,2	0,05	0,1	0,1	0,1	0,2
	GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
11	HH	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
	H	0,05	0,05	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05
13	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
15	LL	0,01	<=0,005	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
	MM	50	>100	100	>100	100	100	25
17	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
19	PP	0,05	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39
	QQ	>100	100	100	25	50	50	>100
21	RR	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78
	SS	>100	>100	100	>100	50	50	>100
23	TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	UU	1,56	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78	0,78
25	W	0,2	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	3,1
	VVV	2	2	2	2	2	2	4
27	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
29	ZZ	>128	128	>128	>128	64	>128	32
	ZZA	0,125	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5

# RO 123371 B1

Tabelul 1, continuare

1

Cod organism	Exemplul 120	Exemplul 121	Exemplul 122	Exemplul 123	Exemplul 124	Exemplul 125	Exemplul 126	
AA	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1	3,1	0,2	3
BB	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1			5
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
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	
FF	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2	9
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
HH	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,39	11
n	0,05	0,1	0,05	1,56	0,78	1,56	0,1	
JJ	0,05	0,05	0,02	0,39	0,39	0,39	0,02	13
KK	0,05	0,05	0,02	0,39	0,39	1,56	0,05	
LL	0,01	0,05	0,02	0,39	0,39	0,78	0,01	15
MM	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
NN	0,2	0,2	0,2	1,56	0,78	6,2	0,2	17
OO	0,05	0,05	0,05	0,39	0,39	0,78	0,05	
PP	0,2	0,39	0,2	1,56	1,56	3,1	0,39	19
QQ	50	>100	100	>100	>100	>100	>100	
RR	0,39	0,39	0,39	6,2	3,1	1,56	0,78	21
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	23
UU	0,39	0,78	0,2	50	6,2	100	0,78	
W	0,2	0,39	0,1	3,1	1,56	6,2	0,39	25
VV	4	16	8	64	32	16	8	
XX	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,5	0,03	27
YY	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,25	0,03	
ZZ	32	>128	>64	>128	>128	>128	>128	29
ZZA	0	0,5	0,25	1	1	4	0,25	

# RO 123371 B1

1

Tabelul 1, continuare

	Cod organism	Exemplul 127	Exemplul 128	Exemplul 129	Exemplul 130	Exemplul 131	Exemplul 132	Exemplul 133
3	AA	0,05	0,1	0,1	0,78	0,05	0,05	0,1
5	BB	0,05	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05	0,1
	CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	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
9	FF	0,05	0,1	0,2	0,78	0,05	0,02	0,1
	GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
11	HH	0,1	0,2	0,1	0,78	0,05	0,05	0,1
	H	0,02	0,05	0,05	0,2	0,02	0,02	0,05
13	JJ	0,02	0,01	0,05	0,1	$\leq 0,005$	0,02	0,01
	KK	0,02	$\leq 0,005$	0,02	0,2	0,01	$\leq 0,005$	0,02
15	LL	0,02	0,02	0,02	0,2	0,01	$\leq 0,005$	0,02
	MM	6,2	1,56	0,78	>100	0,39	0,39	100
17	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
19	PP	0,02	0,2	0,2	0,78	0,02	0,1	0,1
	QQ	50	50	50	>100	25	50	100
21	RR	0,2	0,1	0,05	0,78	0,2	0,39	0,39
	SS	50	25	25	>100	25	50	>100
23	TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	UU	0,39	0,78	0,78	50	0,39	0,39	0,39
25	W	0,05	0,02	0,05	0,78	0,01	0,02	0,1
	VVV	4	2	2	16	1	1	4
27	XX	0,03	0,03	0,03	0,25	$\leq 0,004$	0,03	0,03
	YY	0,03	0,03	0,03	0,125	$\leq 0,004$	0,03	0,03
29	ZZ	128	64	64	>128	4	4	>128
	ZZA	0,25	0,5	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25

# RO 123371 B1

Tabelul 1, continuare

1

Cod organism	Exemplul 134	Exemplul 135	Exemplul 136	Exemplul 137	Exemplul 138	Exemplul 139	
AA	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	3
BB	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	5
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
DD	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	7
EE	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	
FF	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	9
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	
HH	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	11
E	0,05	0,1	0,05	0,05	0,02	0,05	
JJ	0,01	0,02	0,02	0,02	<=0,005	0,02	13
KK	0,01	0,05	0,02	0,02	0,01	0,02	
LL	0,01	0,05	0,05	0,01	0,01	0,02	15
MM	6,2	6,2	3,1	0,78	0,78	50	
NN	0,2	0,2	0,1	0,05	0,1	0,2	17
OO	0,1	0,02	0,02	0,01	0,02	0,05	
PP	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	19
QQ	100	>100	>100	50	25	100	
RR	0,39	1,56	0,78	0,2	0,2	0,2	21
SS	>100	>100	>100	50	100	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	23
UU	0,78	0,2	0,2	0,2	0,78	3,1	
W	0,1	0,05	0,05	0,02	0,01	0,05	25
WW	4	16	2	2	2		
XX	0,03	0,125	0,03	0,015	<=0,004	0,03	27
YY	0,03	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03	
ZZ	16	>128	4	1	2	16	29
ZZA	0,5	1	0,25	0,25	0,25	0,25	

# RO 123371 B1

1

Tabelul 1, continuare

	Cod organism	Exemplul 140	Exemplul 141	Exemplul 142	Exemplul 142A	Exemplul 142B	Exemplul 144
3	AA	0,2	0,78	25	6,2	3,1	0,78
5	BB	0,2	0,39	25	6,2	3,1	0,78
	CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	DD	0,2	0,78	25	12,5	6,2	0,78
	EE	0,2	0,39	25	12,5	3,1	0,78
9	FF	0,2	0,78	25	12,5	3,1	0,78
	GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100
11	HH	0,2	0,78	25	6,2	6,2	0,78
	H	0,1	0,39	3,1	1,56	0,78	0,39
13	JJ	0,01	0,05	0,78	0,39	0,39	<=0,005
	KK	0,05	0,1	0,78	0,39	0,39	0,05
15	LL	0,01	0,05	0,78	0,39	0,39	0,1
	MM	100	>100	>100	>100	>100	>100
17	NN	0,2	0,2	12,5	1,56	0,78	0,78
	OO	0,05	0,1	1,56	0,78	0,39	0,1
19	PP	0,2	0,39	3,1	3,1	1,56	0,39
	QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
21	RR	0,78	0,78	6,2	6,2	6,2	1,56
	SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
23	TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	UU	0,39	12,5	>100	25	25	6,2
25	W	0,2	0,39	50	6,2	6,2	0,39
	WW	8	32	64	64	32	16
27	XX	0,125	0,03	2	1	0,5	0,03
	YY	0,125	0,03	1	1	0,5	0,03
29	ZZ	128	>128	>64	>128	>128	>128
	ZZA	0,5	0,125	16	2	1	0,5

# RO 123371 B1

Tabelul 1, continuare

1

Cod organism	Exemplul 145	Exemplul 147	Exemplul 148	Exemplul 149	Exemplul 150	Exemplul 151	
AA	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	3
BB	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	5
CC	>100	>100	50	>100	>100	25	
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
D	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
00	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	
IT	>100	>100	50	>100	>100	>100	23
UU	0,78	0,78	0,2	0,39	0,39	0,39	
W	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	27
YY	0,015	0,015	0,015	0,03	0,03	0,125	
ZZ	>128	>128	32	2	8	8	29
ZZA	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	1	

# RO 123371 B1

1

Tabelul 1, continuare

	Cod organism	Exemplul 152	Exemplul 153	Exemplul 154	Exemplul 155	Exemplul 156	Exemplul 157
3	AA	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
5	BB	0,78	0,1	0,2	0,1	0,2	0,78
	CC	>100	100	>100	>100	>100	50
7	DD	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
	EE	0,78	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
9	FF	0,39	0,1	0,2	0,05	0,2	0,78
	GG	100	50	>100	>100	>100	25
11	HH	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
	H	0,39	0,05	0,1	0,05	0,1	0,2
13	JJ	0,1	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02
	KK	0,2	0,02	0,02	0,01	0,05	0,1
15	IX	0,1	0,05	0,05	0,01	0,02	0,02
	MM	6,2	3,1	12,5	6,2	12,5	25
17	NN	0,39	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
	OO	0,2	0,05	0,05	0,01	0,02	0,1
19	PP	0,78	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
	QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
21	RR	3,1	0,78	0,78	0,2	0,78	6,2
	SS	>100	>100	>100	>100 ,	>100	>100
23	TT	>100	>100	>100	>100	>100	100
	UU	1,56	0,2	0,78	0,78	0,39	0,78
25	W	0,78	0,2	0,39	0,05	0,2	1,56
	WW	64	32	8	4	8	8
27	XX	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03	0,125
	YY	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03	0,125
29	ZZ	8	16	16	8	4	16
	ZZA	1	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5



# RO 123371 B1

Tabelul 1, continuare

1

Cod organism	Exemplul 158	Exemplul 159	Exemplul 160	Exemplul 161	Exemplul 162	Exemplul 163	Exemplul 164
AA	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1
BB	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1
CC	>100	>100	50	50	>100	100	100
DD	1,56	0,05	0,78	0,39	0,78	0,2	0,1
EE	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1
FF	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1
GG	>100	>100	50	25	>100	100	50
HH	1,56	0,1	0,39	0,39	0,78	0,2	0,2
n	0,78	0,05	0,2	0,2	0,39	0,05	0,05
JJ	0,39	0,01	0,05	0,05	0,05	0,01	0,01
KK	0,2	0,01	0,02	0,05	0,1	<=0,005	0,02
LL	0,2	<=0,005	-	0,1	0,1	<=0,005	<=0,005
MM	50	1,56	25	12,5	50	25	3,1
NN	1,56	0,2	0,39	0,39	0,39	0,1	0,2
OO	0,39	0,01	0,05	0,1	0,2	0,05	0,01
PP	3,1	0,1	0,39	0,78	0,78	0,2	0,2
QQ	>100	25	>100	>100	>100	>100	>100
RR	6,2	0,39	136	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
W	3,1	0,02	0,78	6,2	3,1	0,2	0,2
VW	>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

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

29

# RO 123371 B1

1

Tabelul 1, continuare

	Cod organism	Exemplul 165	Exemplul 166	Exemplul 167	Exemplul 168	Exemplul 169	Exemplul 170
3	AA	0,2	3,1	6,2	0,1	0,1	0,2
5	BB	0,2	3,1	6,2	0,1	0,2	0,2
	CC	50	>100	>100	>100	>100	>100
7	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
9	FF	0,2	3,1	6,2	0,02	0,39	0,2
	GG	50	>100	>100	>100	100	>100
11	HH	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
	D	0,05	0,39	1,56	0,05	0,39	0,2
13	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
15	IX	<=0,005	0,05	0,78	0,02	0,1	0,1
	MM	25	100	100	3,1	12,5	>100
17	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
19	PP	0,2	0,39	3,1	0,2	0,39	0,39
	QQ	>100	>100	>100	50	>100	>100
21	RR	1,56	12,5	12,5	0,39	3,1	3,1
	SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
23	TT	50	>100	>100	>100	>100	>100
	UU	0,2	6,2	25	0,39	0,39	1,56
25	W	0,78	1,56	12,5	0,05	0,39	0,39
	VW	4	>128	128	2	8	64
27	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
29	ZZ	32	64	64	4	16	>128
	ZZA	0,25	1	2	0,5	1	1

# RO 123371 B1

Tabelul 1, continuare

1

Cod Organism	Exemplul 171	Exemplul 172	Exemplul 173	
AA	0,1	0,05	0,1	3
BB	0,1	0,05	0,1	5
CC	50	>100	>100	
DD	0,1	0,05	0,1	7
EE	0,1	0,05	0,1	
FF	0,1	0,05	0,1	9
GG	25	>100	>100	
HH	0,1	0,05	0,05	11
D	0,05	0,02	0,02	
JJ	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	13
KK	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,02	
LL	0,01	$\leq 0,005$	0,01	15
MM	6,2	3,1	12,5	
NN	0,1	0,1	0,05	17
OO	0,01	$\leq 0,005$	0,02	
PP	0,05	0,05	0,1	19
QQ	>100	25	50	
RR	0,78	0,1	0,2	21
SS	>100	50	100	
TT	50	>100	>100	23
UU	0,2	0,39	0,78	
W	0,2	0,01	0,02	25
VV	4	2	2	
XX	0,015	$\leq 0,004$	0,03	27
YY	0,015	$\leq 0,004$	0,03	
ZZ	32	1	1	29
ZZA	0,25	0,125	0,25	

## Compoziții farmaceutice

31

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"

33

# RO 123371 B1

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

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

Preparate injectabile, de exemplu, suspensii apoase injectabile sterile sau oleagi-  
29 noase pot fi formulate conform stadiului cunoscut al tehnicii folosind agenți de umețare sau  
dispersare și agenți de suspendare corespunzători. Preparatul injectabil steril poate fi de  
31 asemenea, o soluție injectabilă sterilă, suspensie sau emulsie într-un diluant sau solvent  
netoxic acceptabil parenteral, de exemplu, ca o soluție de 1,3-butandiol. Printre vehiculele  
33 și solvenți acceptabili care pot fi folosiți sunt apa, soluția Ringer, U.S.P. și soluția de clorură  
de sodiu izotonică. În plus, uleiuri sterile, stabile sunt folosite în mod convențional ca un  
35 solvent sau mediu de suspendare. În acest scop, orice ulei stabil care nu irită poate fi folosit  
incluzând mono- și digliceride sintetice. În plus, acizi grași cum ar fi acidul oleic, sunt folosiți  
37 pentru preparatele injectabile.

Înainte de folosire, formulările injectabile pot fi sterilizate, de exemplu, prin filtrare  
39 printr-un filtru care reține bacterii, sau prin încorporarea agenților de sterilizare sub forma  
compozițiilor solide stabile care pot fi dizolvate sau dispersate în apă sterilă sau alt mediu  
41 injectabil steril.

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

# RO 123371 B1

injectabile s-au preparat prin formarea matricelor de microcapsule ale medicamentului în polimeri biodegradabili cum ar fi polilactid-poliglicolidă. În funcție de raportul medicament și polimer și de natura polimerului particular folosit, poate fi controlată viteza de eliberare a medicamentului. Exemple 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.	1 3 5
Compozițiile pentru administrare rectală sau vaginală sunt de preferat supozitoare care pot fi preparate prin amestecarea compușilor acestei invenții cu excipienți sau purtători neiritabili cum ar fi unt de cacao, polietilenglicol sau o ceară pentru supozitoare care sunt solide la temperatura ambiantă, dar lichide la temperatura copului și din acest motiv se topesc în cavitatea rectală sau vaginală și eliberează compusul activ.	7 9 11
Forme 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) substanțe de umplutură sau diluanți cum ar fi amidonuri, lactoză, zaharoza, glucoza, manitol și acid silicic, b) lianți cum ar fi, de exemplu, carboximetilceluloza, algiinați, gelatină, polivinilpirolidonă, zaharoza sau acacia, c) agenți de umectare, cum ar fi glicerolul, 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 caolin și argilă cu bentonită și i) lubrifianți cum ar fi talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilenglicoli solizi, lauril sulfat de sodiu și amestecurile acestora. În cazul capsulelor, tabletelor și pilulelor, forma de dozare poate cuprinde de asemenea, agenți de tamponare.	13 15 17 19 21 23 25
Compoziții solide de un tip similar pot fi folosite de asemenea ca umpluturi în capsule de gelatină moi sau tari folosind excipienți ca lactoză sau lactoză precum și polietilen glicoli cu greutate moleculară ridicată și altele asemenea.	27
Formele de dozare solide ca tablete, drajeuri, capsule, pilule și granule pot fi preparate cu agenți de acoperire și învelire cum ar fi agenți de acoperire enterici și alți agenți de acoperire bine cunoscuți 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.	29 31 33
Compoziții 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 polietilen glicoli cu greutate moleculară ridicată și altele asemenea.	35 37
Compușii activi pot fi de asemenea, în formă micro-încapsulată cu unul sau mai mulți excipienți notați mai sus. Formele de 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 bine cunoscute 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 zaharoza, lactoză sau amidon, astfel de forme de dozare pot cuprinde de asemenea, deoarece este practică normală, substanțe suplimentare altele decât diluanți 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	39 41 43 45 47

# RO 123371 B1

1 fi de asemenea o compoziție care eliberează numai ingredientul (i) activ, de preferință, într-o  
anumită parte a tractului intestinal, opțional într-un mod întârziat. Exemple de compoziții de  
3 incluziune care pot fi folosite includ substanțe polimerice și ceruri.

Forme de dozare pentru administrare topică și transdermică ale unui compus al  
5 acestei invenții includ unguente, paste, creme, loțiuni, geluri, pulberi, soluții, spray-uri,  
inhalante și plasturi. Componentul activ este amestecat în condiții sterile cu un purtător  
7 acceptabil farmaceutic și după caz, pot fi necesare orice conservanți sau agenți de tam-  
ponare. Formularea oftalmică, picături pentru ureche, este de asemenea considerată ca fiind  
9 în întinderea acestei invenții.

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

Pulberile și spray-urile pot conține, în plus față de compușii invenției, excipienți cum  
15 ar fi lactoza, talc, acid silicic, hidroxid de aluminiu, silicați de calciu și poliamidă pulbere, sau  
amestecuri ale acestor substanțe. Spray-urile pot conține suplimentar propulsori uzuali, cum  
17 ar fi hidrocarburi clorofluorurate.

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

Conform metodelor de tratament în care se utilizează compușii prezentei invenții,  
25 infecțiile bacteriene au fost tratate sau prevenite la un pacient cum ar fi un om sau mamifer  
inferior prin administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeuic a unui compus al  
27 invenției, în astfel de cantități și pentru astfel de timp cât este necesar pentru a obține  
rezultatul dorit. Printr-o "cantitate eficientă terapeuic" a unui compus al invenției se înțelege  
29 o cantitate suficientă a compusului pentru a trata infecții bacteriene, la un raport  
beneficiu/risc rezonabil aplicabil la orice tratament medical. Se va înțelege totuși, că folosirea  
31 zilnică totală a compușilor și compozițiilor prezentei invenții va fi decisă de către terapeut în  
sensul unei decizii medicale juste. Nivelul specific al dozei eficiente terapeuic pentru oricare  
33 pacient particular va depinde de o varietate de factori care includ tulburarea care va fi tratată  
și severitatea tulburării; activitatea compusului specific folosit; compoziția specifică folosită;  
35 vârsta, greutatea corpului, sănătatea generală, sexul și dieta pacientului; timpul de  
administrare, calea de administrare și viteza de excreție a compusului specific folosit; durata  
37 tratamentului; medicamentele folosite în combinație sau întâmplător cu compusul specific  
folosit; și alți asemenea factori bine cunoscuți în domeniul medical.

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 mg/kg  
41 greutate corp, sau mai uzual, de la 0,1 până la 25 mg/kg greutate corp. Compoziții de doză  
unică pot conține astfel de cantități sau submultiplii ai acestora pentru a prepara doza zilnică.  
43 În general, regimurile de tratament conform prezenței invenției cuprind administrarea la un  
pacient care are nevoie de un astfel de tratament de la aproximativ 10 mg până la aproximativ  
45 2000 mg din compusul(i) acestei invenții per zi în doze unice sau multiple.

## Abrevieri

47 Abrevierile care s-au folosit în descrierile schemelor și exemplelor care urmează sunt:  
AIBN pentru azobisisobutironitril; Bu<sub>3</sub>SnH pentru hidrură de tributilstaniu; CDI pentru  
49 carbonildiimidazol; DBU pentru 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă; DEAD pentru dietilazodicarboxilat;

DMF pentru dimetilformamidă; DMSO pentru dimetilsulfoxid; DPPA pentru difenilfosforil azidă; Et<sub>3</sub>N pentru trietilamină; EtOAc pentru acetat de etil; Et<sub>2</sub>O pentru eter etilic; EtOH pentru etanol; HOAc pentru acid acetic; MeOH pentru metanol; NaN(TMS)<sub>2</sub> pentru bis(trimetilsilil)amidă de sodiu; NMMO pentru N-oxid de N-metilmorfolină; TEA pentru trietilamină; THF pentru tetrahidrofuran; și TPP pentru trifenilfosfină.

## Metode de sinteză

Compușii și procedeele prezentei invenții vor fi mai bine înțelese în legătură cu următoarele scheme I-IV de sinteză (de găsit urmând textul care descrie schemele) care ilustrează metodele prin care pot fi preparați compușii conform invenției. Compușii prezentei invenții sunt preparați prin metodele reprezentative descrise mai jos. Grupările A, B, D, E, W, X, Y, Z, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> și R<sup>d</sup> sunt așa cum s-au definit mai sus, dacă nu s-a specificat altfel mai jos.

Prepararea intermediarilor compușilor conform invenției de la eritromicina A este subliniată în Schemele 1a și 2a. Prepararea eritromicinei A protejate este descrisă în brevetele SUA care urmează: **US 4.990.602**; **US 4.331.803**; și **US 4.670.549**, care sunt încorporate aici prin referință. De asemenea, încorporată prin referință este cererea brevetului european **EP 260.938**. În general, gruparea C-9-carbonil a compusului 1 s-a protejat ca o oximă, (V este N-O-R<sup>3</sup> sau =N-O-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-O-R<sup>3</sup> unde R<sup>3</sup> s-a definit mai sus și R<sup>8</sup> și R<sup>9</sup> sunt fiecare selectați independent din grupul care constă din (a) hidrogen, (b) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> nesubstituit, (c) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> substituit cu aril și (d) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> substituit cu aril substituit, sau R<sup>9</sup> sau R<sup>10</sup> luați împreună cu carbonul la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>). O grupare V de protecție pentru carbonil preferată în special este O-(1-izo-propoxiciclohexil)-oxima.

Grupările 2'- și 4"-hidroxi ale lui 2 sunt protejate prin reacția cu un reactiv corespunzător de protecție a grupei hidroxi, 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 Wiley & Son, Inc., 1991, care este încorporat aici printre referințe. Grupările de protecție ale grupei hidroxi includ, de exemplu, anhidridă acetică, anhidridă benzoică, cloroformiat de benzil, hexametildisilazan, sau o clorură de trialchilsilil într-un solvent aprotic. Exemple de solvenți aprotici sunt diclormetan, cloroform, DMF, tetrahidrofuran (THF), N-metil pirolidinonă, dimetilsulfoxid, dietilsulfoxid, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosforică, un amestec al acestora sau un amestec al unuia dintre acești solvenți cu eter, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxietan, acetonitril, acetat de etil, acetonă și altele asemenea. Solvenți aprotici nu afectează nefavorabil reacția și sunt de preferință diclormetan, cloroform, DMF, tetrahidrofuran (THF), N-metil pirolidinonă sau un amestec al acestora. Protejarea grupărilor 2' și 4"-hidroxi ale lui 2 poate fi realizată secvențial sau simultan pentru a da compusul 3, în care R<sup>p</sup> este o grupare de protecție a grupei hidroxi. O grupare de protecție preferată R<sup>p</sup> este trimetilsilil.

Gruparea 6-hidroxi a compusului 3 s-a alchilat apoi prin reacția cu un agent de alchilare în prezența bazei pentru a da compusul 4. Agenți de alchilare includ cloruri, bromuri, ioduri de alchil sau alchil sulfonați de alchil. Exemple specifice ale agenților de alchilare 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, α-bromo-p-tolunitril, bromură de cinamil, 4-bromocrotonat de metil, bromură de crotil, 1-bromo-2-pentenă, 3-bromo-1-propenil fenil sulfonă, 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propină, 3-bromo-2-octină, 1-bromo-2-butină, clorură de 2-picolil, clorură de 3-picolil, clorură de 4-picolil, 4-bromometil chinolină, bromoacetonitril, epiclorohidrină, bromofluorometan, bromonitrometan, bromoacetat de metil, clorură de metoximetil, bromoacetamidă, 2-bromoacetofenonă, 1-bromo-2-butanonă, bromoclorometan,

# RO 123371 B1

1 bromometil fenil sulfonă, 1,3-dibromo-1-propenă, și altele asemenea. Exemple de alchil  
sulfonați sunt: O-tosilat alil, 3-fenilpropil-O-trifluorometan sulfonat, n-butil-O-metansulfonat  
3 și altele asemenea. Exemple de solvenți folosiți sunt solvenți aprotici precum dimetilsulfoxid,  
diethylsulfoxid, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, N-metil-2-pirolidonă, triamidă  
5 hexametilfosforic, un amestec al acestora sau un amestec a unuia dintre acești solvenți cu  
eter, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxietan, acetonitril, acetat de etil, acetonă și altele asemenea.  
7 Exemplele de baze care pot fi folosite includ hidroxidul de potasiu, hidroxidul de cesiu,  
hidroxidul de tetraalchilamoniu, hidrura de sodiu, hidrura de potasiu, izopropoxidul de  
9 potasiu, *terț*-butoxidul de potasiu, izobutoxidul de potasiu și altele asemenea.

Deprotejarea grupărilor 2'- și 4"-hidroxil s-a realizat apoi conform metodelor descrise  
11 în literatură, de exemplu, de către T. W. Greene și P. G. M. Wuts în Protective Groups in  
Organic Synthesis. ed. a 2-a, John Wiley & Son, Inc., 1991. Condițiile folosite pentru  
13 deprotejarea grupărilor 2'- și 4"-hidroxil au ca rezultat în mod obișnuit în transformarea lui V  
la =N-OH. (De exemplu, folosind acid acetic în acetonitril și apă rezultă deprotejarea  
15 grupărilor 2'- și 4"-hidroxil și transformarea lui V din =N-O-R<sup>3</sup> sau =N-O-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-O-R<sup>3</sup> în  
care R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup> și R<sup>9</sup> sunt așa cum s-au definit mai sus, până la =N-OH.) Dacă acesta nu este  
17 cazul, transformarea s-a realizat într-o etapă separată.

Reacția de deoximare se poate realiza conform metodelor descrise în literatură, de  
19 exemplu, de către Greene și alții. Exemple de agent de deoximare sunt compuși anorganici  
de oxid de sulf cum ar fi sulfit acid de sodiu, piro-sulfat de sodiu, tiosulfat de sodiu, sulfat de  
21 sodiu, sulfit de sodiu, hidrosulfit de sodiu, metabisulfit de sodiu, ditionat de sodiu, tiosulfat  
de potasiu, metabisulfit de potasiu și altele asemenea. Exemple de solvenți utilizați sunt  
23 solvenți protici cum ar fi apa, metanol, etanol, propanol, izopropanol, trimetilsilanol, sau un  
amestec al unuia sau mai multora dintre solvenții menționați și alții asemenea. Reacția de  
25 deoximare s-a realizat mai convenabil în prezența unui acid organic cum ar fi acid formic,  
acid acetic și acid trifluoroacetic. Cantitatea de acid folosită este de la aproximativ 1 până  
27 la aproximativ 10 echivalenți ai cantității compusului 5 folosit. Într-o realizare preferată,  
deoximarea s-a realizat folosind un acid organic cum ar fi acid formic în etanol și apă pentru  
29 a da produsul dorit 6.

Prepararea compușilor de formula IX din această invenție, în care L este CO și T este  
31 -NH- sau -N(W-R<sup>d</sup>)- este ilustrată în Schemele 1b și 3b. Conform Schemei 1b, compusul 6  
6-O-substituit este protejat mai întâi cu o grupare de protecție a grupei hidroxi  
33 corespunzătoare, pentru a da compusul 6A, prin procedura redată mai sus. Compusul 6A  
este tratat apoi cu hexametildisilazidă de sodiu, pentru a da compusul 6B. În mod  
35 particularizat, tratarea compusului 6B cu amoniac apos are ca rezultat formarea unui  
carbamat ciclic 6C în care R<sup>e</sup> este H. În mod asemănător reacția compusului 6B cu un  
37 compus aminic cu formula H<sub>2</sub>N-W-R<sup>d</sup> are ca rezultat formarea carbamatului ciclic în care R<sup>e</sup>  
este W-R<sup>d</sup>.

39 Proceduri alternative sau suplimentare pot fi folosite pentru a prepara compuși cu  
formula IX, în care L este CO și T este -N(W-R<sup>d</sup>)-. De exemplu, tratarea unui compus 6C în  
41 care R<sup>e</sup> este așa cum a fost definit anterior conduce la obținerea compusului 6C în care R<sup>e</sup>  
este W-R<sup>d</sup>, W este absent și R<sup>d</sup> este cum a fost definit anterior.

43 Reacția compusului 6B cu un compus hidrazinic cu formula H<sub>2</sub>N-NH-R<sup>d</sup> duce la  
formarea carbamatului ciclic, care formează un compus 6C în care R<sup>e</sup> este W-R<sup>d</sup>, W este -  
45 NH- și R<sup>d</sup> este așa cum a fost definit mai sus. Când reactivul este hidrazina nesubstituită,  
produsul final este un compus 6C, în care R<sup>e</sup> este -N(W-R<sup>d</sup>)- în care (W-R<sup>d</sup>) este (NH<sub>2</sub>).

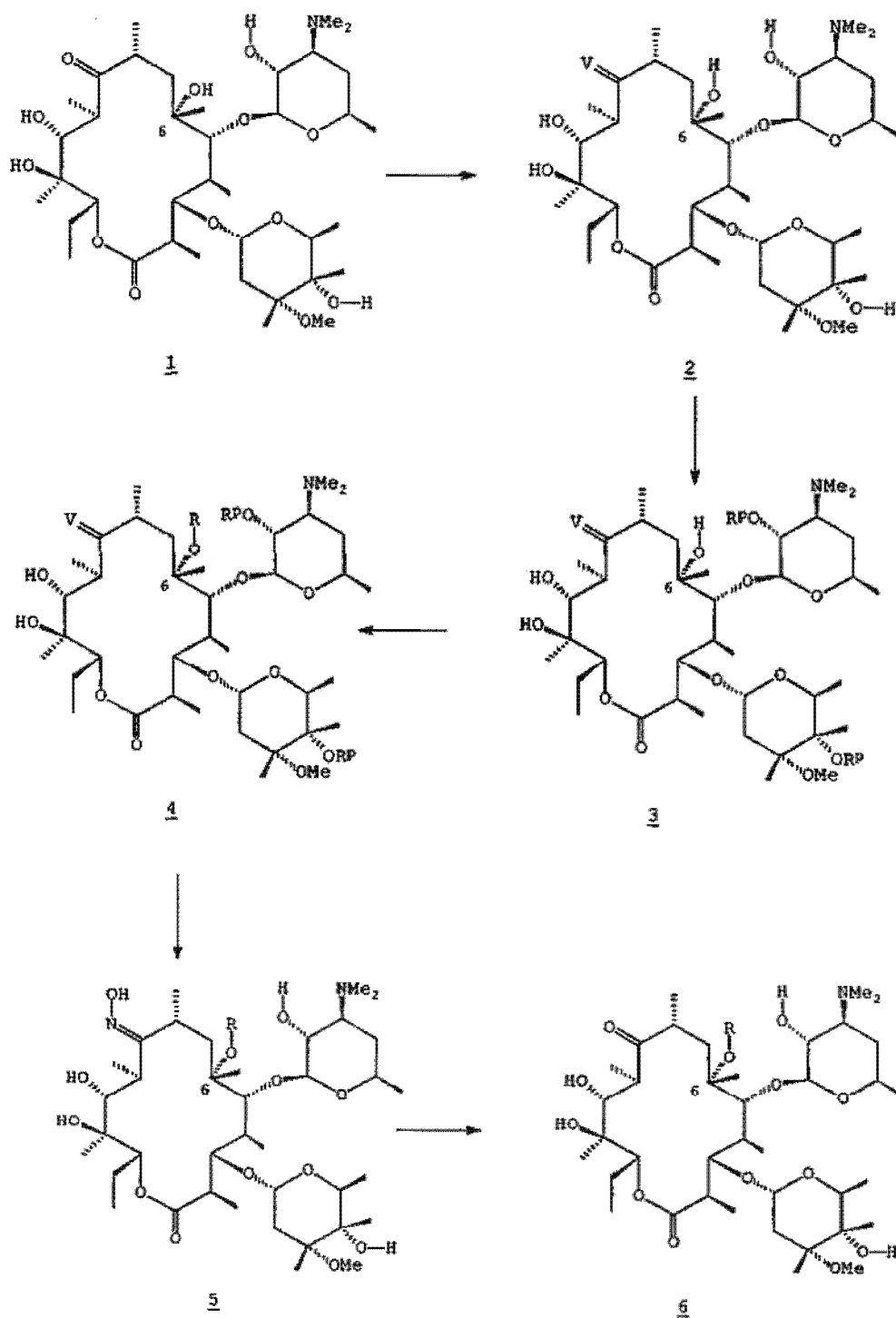
47 Tratarea unui compus 6C în care R<sup>e</sup> este -N(W-R<sup>d</sup>)- în care (W-R<sup>d</sup>) este (NH<sub>2</sub>) cu un  
agent de alchilare având formula R<sup>d</sup>-halogen, în care R<sup>d</sup> este așa cum a fost definit anterior,  
49 conduce la obținerea unui compus 6C în care R<sup>e</sup> este W-R<sup>d</sup>, W este -NH- și R<sup>d</sup> este așa cum  
a fost definit anterior.



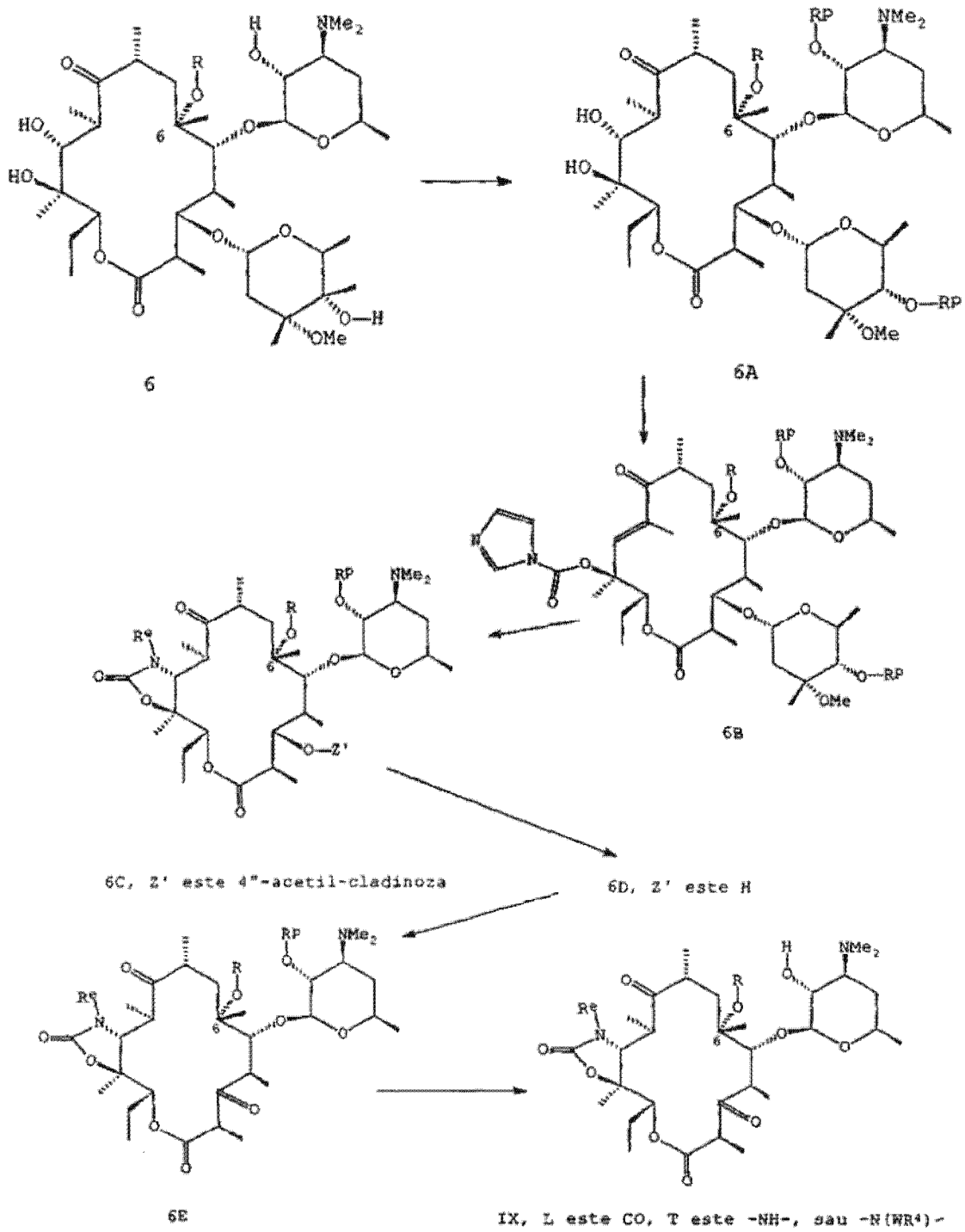
# RO 123371 B1

- Tratarea compusului 6C cu un agent de acilare selectat de la grupul constând din  $R^d$ -C(CO)-halogen sau  $(R^d-C(CO)-O)_2$  conduce la obținerea unui compus 6C în care  $R^e$  este W este -NH-CO- și  $R^d$  este așa cum a fost definit anterior. 1
- Tratarea unui compus 6C în care  $R^e$  este -N(W- $R^d$ )- în care (W- $R^d$ ) este (NH<sub>2</sub>) cu o aldehydă  $R^d$ -CHO, în care  $R^d$  este așa cum a fost definit anterior conduce la obținerea unui compus 6C în care W este -N=CH- și  $R^d$  este așa cum a fost definit anterior. 3
- Tratarea unui compus de formula IX, în care L este CO și T este -N(W- $R^d$ )- în care (W- $R^d$ ) este (NH<sub>2</sub>), cu un agent de alchilare având formula  $R^d$ -halogen, în care  $R^d$  este așa cum a fost definit anterior, conduce la obținerea compusului cu formula IX, în care L este CO, T este -N(W- $R^d$ )-, W este absent și  $R^d$  este așa cum a fost definit. 5
- Reacția unui compus 6B cu un compus hidroxilaminic cu formula H<sub>2</sub>N-O- $R^d$  duce la formarea carbamatului ciclic în care  $R^e$  este -O- $R^d$ . 7
- Îndepărtarea restului de cladinoză prin hidroliza acidă așa cum a fost descris anterior dă compusul 6D în care Z' este H. Compusul 6D este apoi oxidat până la 6E printr-o procedura de oxidare Swern modificată. Într-o astfel de procedură de oxidare Swern modificată, agenții de oxidare adecvați sunt N-clorsuccinimid-dimetil sulfura, sau carbodiimid-dimetilsulfoxidul. Într-un exemplu tipic, compusul 6D este adăugat într-o N-clorsuccinimidă preformată și complex de dimetilsulfură într-un solvent clorurat clorura de metilen de la -10 la 25 °C. După ce s-a agitat timp de 0,5-4 h, se adaugă o amină terțiară trietilamina sau baza Hunig pentru a se obține cetona corespunzătoare. 9
- Deprotejarea grupării 2'-hidroxi este efectuată prin metode standard pentru a se obține cetolida IX dorită. 11
- Conform procedurii alternative arătată în Schema 1c, compusul 2A, care este compusul 9-oximă al eritromicinei A, este supus hidrolizei acide cu acid mineral sau organic diluat așa cum a fost descris anterior pentru a îndepărta restul de cladinoză pentru a da compusul 7A. Compusul oximic 7A este transformat apoi în compusul oximic protejat 7B, în care V este =N-O- $R^1$  (arătat) sau =N-O-C( $R^5$ ) ( $R^5$ )-O- $R^1$ , în care  $R^1$ ,  $R^5$  și  $R^6$  sunt așa cum au fost definiți anterior, prin reacția cu reactivul de protecție oximic substituit corespunzător. Grupările 3 și 2'-hidroxi ale lui 7B sunt apoi protejate cum a fost descris anterior, în Schema 1a pentru a da compusul 7D, și compusul 7D este mai întâi deoxiaminat așa cum este descris mai sus în Schema 1a, apoi produsul deoxiaminat este transformat în compusul 7E prin procedurile descrise pentru prepararea compusului 6C din compusul 6A din Schema 1b. Compusul 7E este apoi deprotejat și oxidat la derivatul 3-cetolidic cu formula IX, în care X este O, L este CO și T este -NH- sau -N(W- $R^d$ )- prin procedurile descrise anterior. 13
- 15
- 17
- 19
- 21
- 23
- 25
- 27
- 29
- 31
- 33

Schema 1a

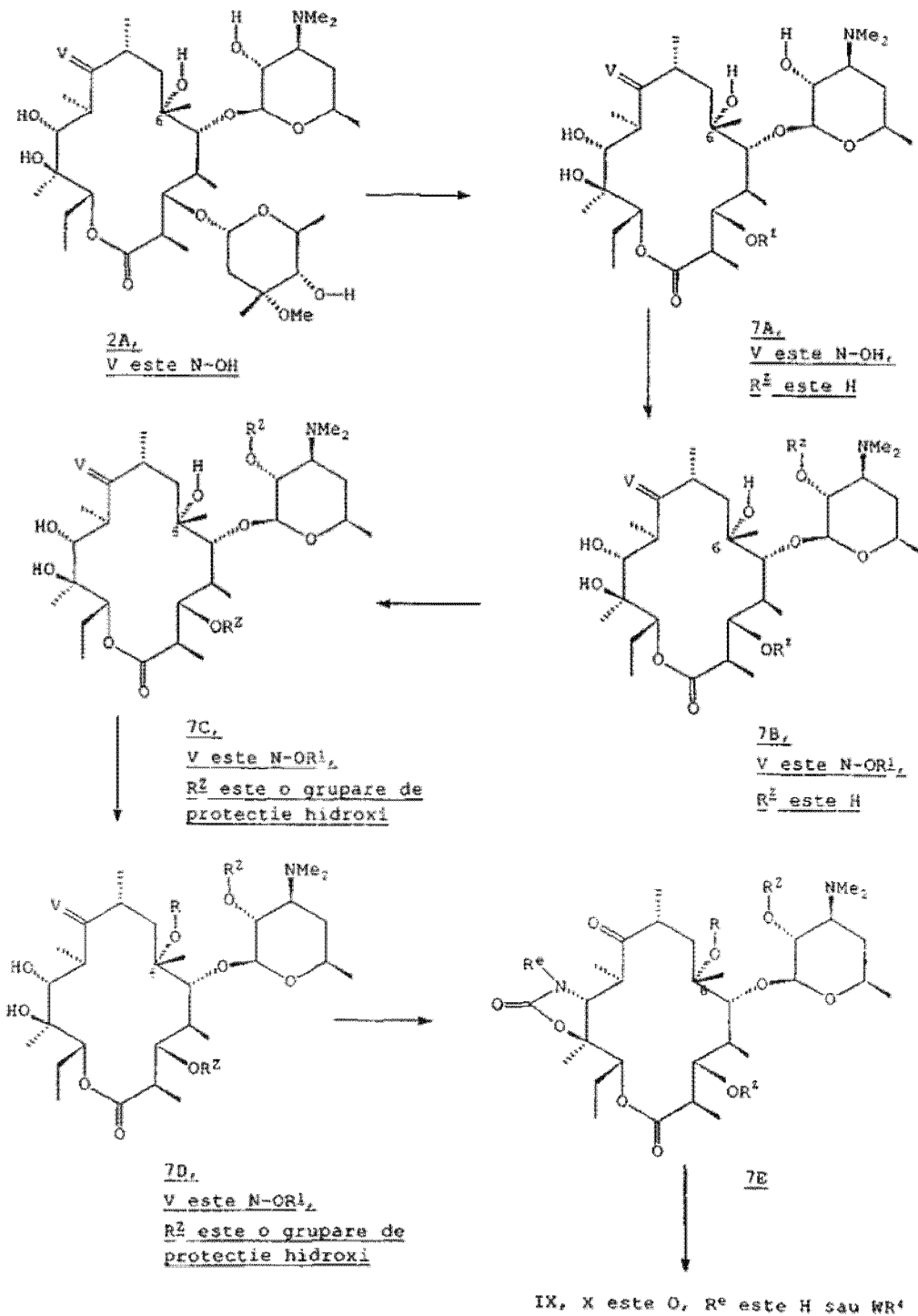


Schema 1b



1  
3  
5  
7  
9  
11  
13  
15  
17  
19  
21  
23  
25  
27  
29  
31  
33  
35  
37  
39

Schema 1c



Prepararea compușilor cu formula IX din această invenție, în care L este CO și T este O, este ilustrată în Schemele 2a și 2b. În Schema 2b, prepararea urmează procedura descrisă de Baker *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2340. În particular, este preparat un derivat de cetolidă 9 protejat în poziția 2', așa cum este descris în Schema 2a. Restul de cladinoză a macrolidei 6 este îndepărtat fie prin hidroliză acidă blândă, fie prin hidroliză enzimatică, pentru a da 7. Acizii reprezentativi includ acidul clorhidric diluat, acidul sulfuric, acidul percloric, acidul cloracetic, acidul dicloracetic sau acidul trifluoracetic. Solvenții adecvați pentru reacție includ

# RO 123371 B1

metanol, etanolul, izopropanolul, butanolul și alții asemenea. Timpii de reacție sunt în mod 1  
tipic de la 0,5 la 24 h. Temperatura de reacție este de preferință de la -10 la 35°C. Grupa 2'- 3  
hidroxi a lui 7 este protejată utilizând un reactiv de protejare a grupei hidroxi adecvat cum  
ar fi anhidrida acetică, anhidrida benzilică, cloroformiatul de benzil sau clorura de trialkilsilil 5  
într-un solvent aprotic, așa cum este definit mai sus, de preferință diclormetan, cloroform,  
DMF, tetrahidrofuran (THF), N-metil pirolidinonă sau un amestec al acestora. O grupă 7  
protectoare R<sup>P</sup> preferată în mod particularizat este benzoatul. Este posibil să se inverseze  
ordinea etapelor pentru îndepărtarea cladinozei și protejarea grupelor hidroxi fără a afecta 9  
randamentul procedurii. Grupa 3-hidroxi a lui 8 este oxidată la cetona 9 utilizând o  
procedură de oxidare Swern modificată. Agenții de oxidare adecvați sunt N-clorsuccinimid- 11  
dimetil sulfura sau carbodiimid-dimetilsulfoxidul. Într-un exemplu tipic, 8 este adăugat într-o  
N-clorsuccinimidă preformată și complex de dimetilsulfură într-un solvent clorurat cum ar fi 13  
clorura de metilen în intervalul de la -10 la 25 °C. După ce s-a agitat timp de 0,5-4 h, se  
adaugă o amină tețiară cum ar fi trietilamina sau baza Hunig pentru a produce cetona cores- 15  
punzătoare. Derivatul 9 este transformat în carbonatul ciclic 10 prin reacția cu  
carbonildiimidazol și hexametildisilazidă de sodiu. Deprotejarea așa cum este descrisă mai 17  
sus conduce la obținerea compusului IX în care L este CO și T este O.

Compușii cu formula IX, în care L este CO și T este NH sau N-W-R<sup>d</sup> sunt preparați 19  
așa cum este ilustrat în Schemele 3a și 3b. În Schema 3a, compusul 11 este preparat din 19  
9 prin reacția cu hidrură de sodiu sau hidrură de litium și fosgen, difosgen sau trifosgen în  
condiții anhidre urmată de prelucrarea apoasă (decarboxilare apoasă catalizată de bază). 21  
Alternativ, 9 este transformat în mesilatul său corespunzător prin reacția cu anhidridă  
metansulfonică în piridină. Mesilatul este apoi transformat în 11 prin tratarea cu o bază 23  
aminică cum ar fi DBU sau dimetilaminopiridina în acetonă sau acetonitril. Cetolida 11 este  
transformată în 12 prin reacția cu carbonildiimidazol și o hidrură de metal alcalin bazică, cum 25  
ar fi hidrura de sodiu, hidrura de litium sau hidrura de potasiu într-un solvent aprotic adecvat  
de la circa 0°C la temperatura ambiantă. Compusul 12 poate fi de asemenea preparat prin 27  
reacția diolului 9, sau a carbonatului ciclic 10, așa cum este descris în Schema 2 de mai sus,  
prin reacția cu carbonildiimidazol și hidrură de sodiu sau litium în condiții similare. 29

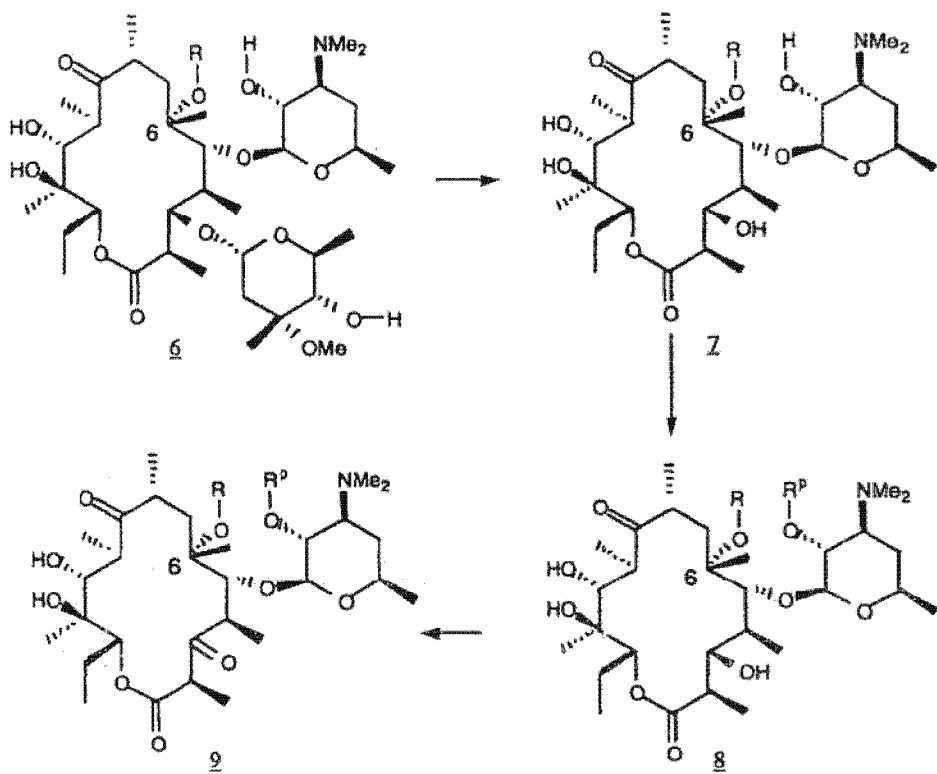
Prepararea din Schema 3b urmează procedura descrisă de Baker *etal*, *J. Org. Chem.*, 31  
1988. 53,2340. În particular, tratarea compusului 12, preparat așa cum este descris în Schema  
3a de mai sus cu amoniac apos are ca rezultat formarea carbamatului ciclic 18 în care R<sup>e</sup> 33  
este H. În mod asemănător, reacția compusului 12 cu un compus amino cu formula H<sub>2</sub>N-W-R<sup>d</sup>  
are ca rezultat formarea carbamatului ciclic, în care R<sup>e</sup> este -W-R<sup>d</sup>.

Deprotejarea grupei 2'-hidroxi așa cum este descrisă mai sus conduce la obținerea 35  
cetolidei IX dorite.

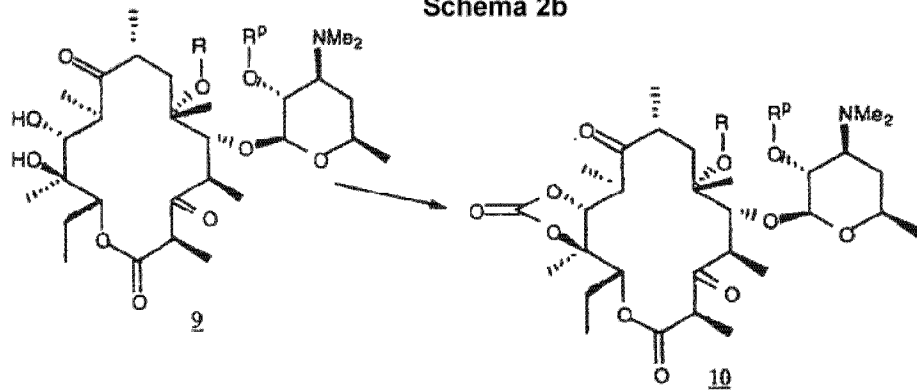
În particular, tratarea compusului 6B, cu amoniac apos are ca rezultat formarea 37  
carbamatului ciclic 6C în care R<sup>e</sup> este H. În mod asemănător, reacția compusului 6B cu un  
compus amino cu formula H<sub>2</sub>N-W-R<sup>d</sup> are ca rezultat formarea carbamatului ciclic, în care R<sup>e</sup> 39  
este -W-R<sup>d</sup>.

1  
3  
5  
7  
9  
11  
13  
15  
17  
19  
21  
23  
25  
27  
29  
31  
33  
35

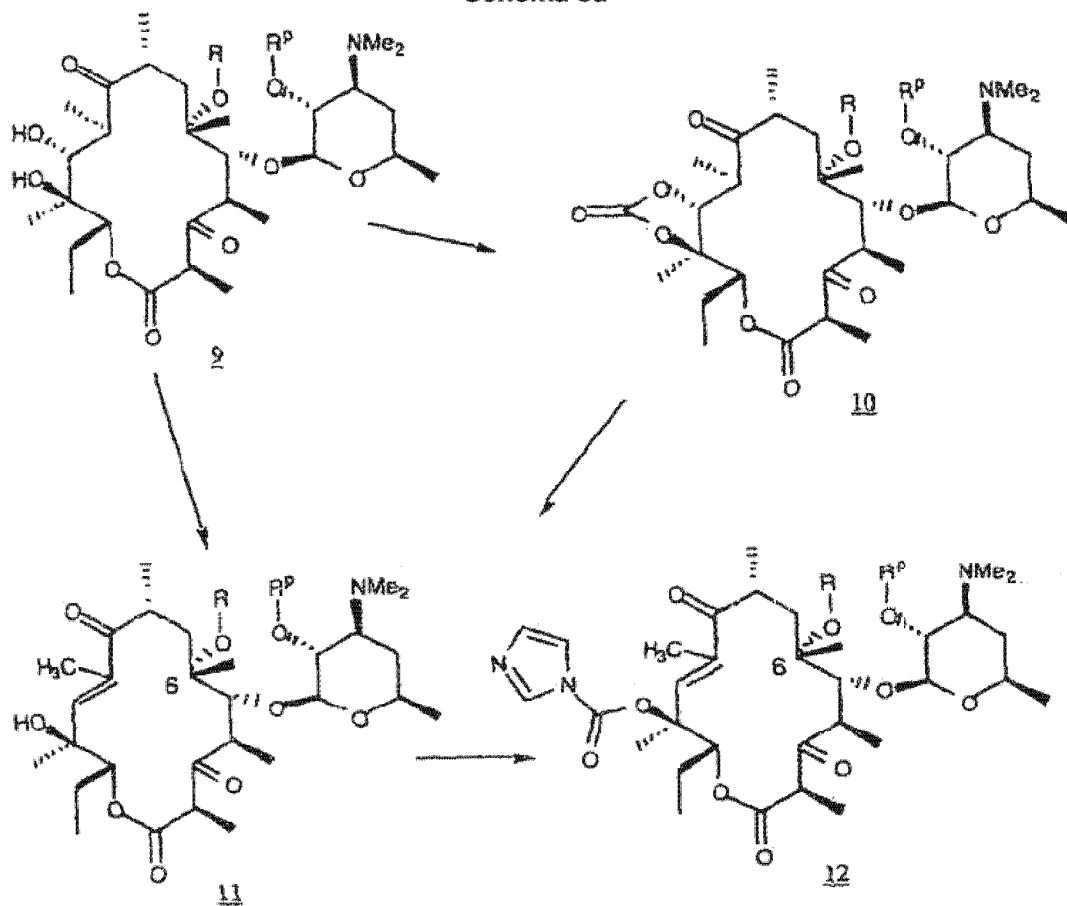
Schema 2a



Schema 2b

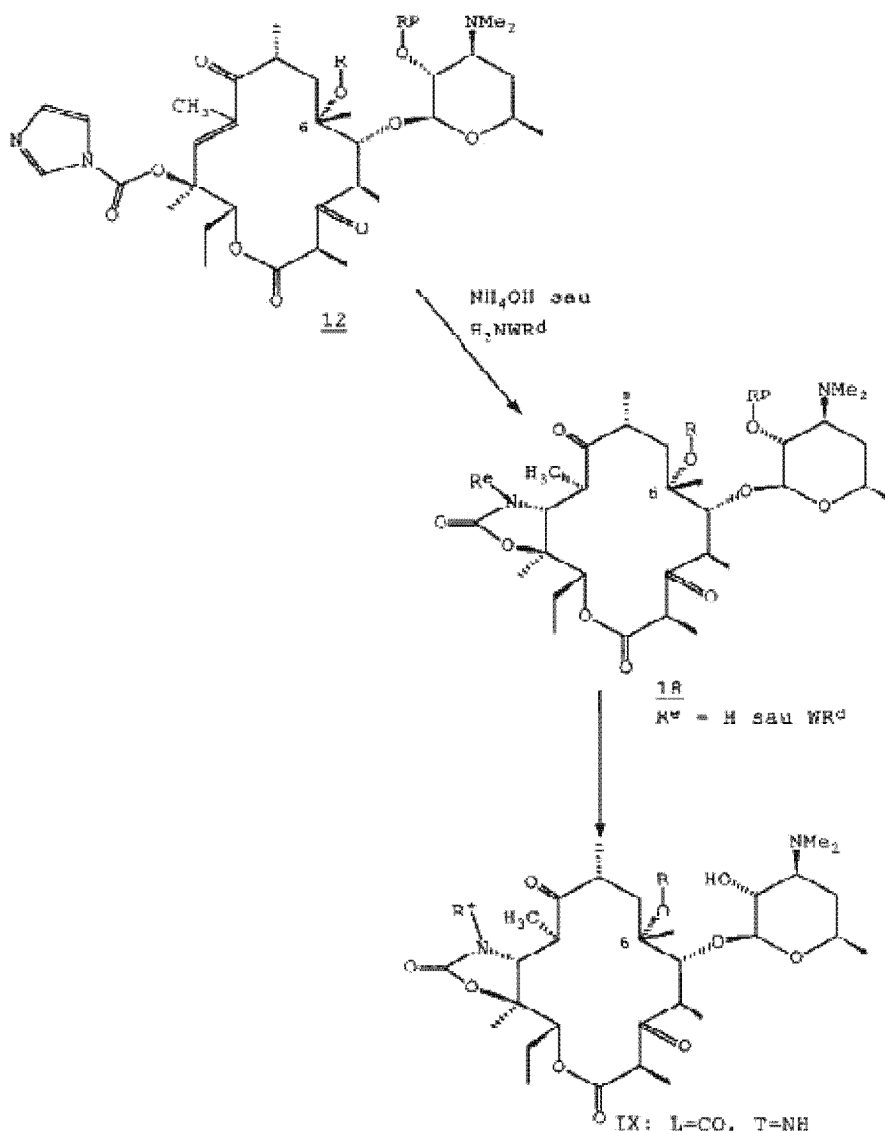


Schema 3a



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

Schema 3B



Compusul 6-O-substituit dorit poate fi preparat direct așa cum este descris mai sus sau poate fi obținut prin modificarea chimică a unui compus 6-O-substituit preparat inițial. Exemple reprezentative de elaborare în continuare a poziției 6 sunt redate în Schema 4. De exemplu, compusul 20 în care R este 6-O-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> și M' reprezintă sistemul inelar al macrolidei poate fi derivatizat în continuare. Dubla legătură a compusului alilic poate fi (a) redusă catalitic pentru a se obține compusul 6-O-propil 27; (b) tratată cu tetroxid de osmiu pentru a se obține compusul 2,3-dihidroxipropil 31 care în schimb poate fi funcționalizat, cum ar fi prin esterificarea cu un agent de acilare cum ar fi o halogenură de acil sau anhidridă acilică, la fiecare dintre atomii de oxigen pentru a se obține 32; (c) oxidată cu acid m-clorperoxibenzoic într-un solvent aprotic pentru a se obține compusul epoxi metilic 29 care poate fi deschis cu compuși nucleofili, de exemplu, amine sau compușii heteroarilici care conțin N, pentru a se obține compușii cu catene laterale care conțin N 30; (d) oxidat în condiții Wacker așa cum este descris de Henry în "Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons", Reidel Publishing Co., Dordrecht, Olanda (1980), pentru a se obține compusul 6-O-CH<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>3</sub> 28; și (e) ozonizată pentru a se obține aldehida 21 care în schimb poate fi (1) transformată în oximele 22 și 24 prin reacția cu H<sub>2</sub>NOR<sup>3</sup> sau respectiv H<sub>2</sub>NOH, sau (2) aminată reductiv, cum ar fi cu o amină adecvată în prezența unei borohidruri ca agent reducător sau prin formarea iminei și reducerea catalitică ulterioară pentru a se

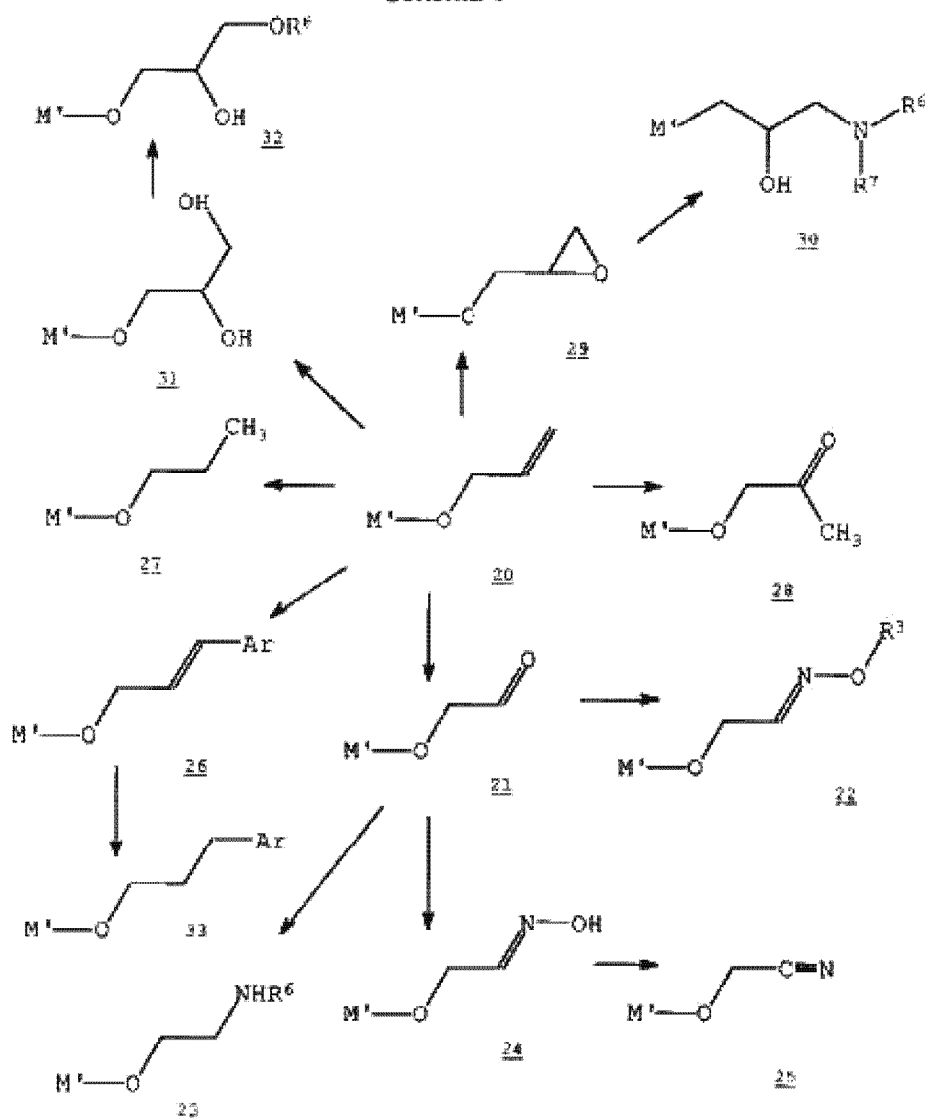


forma amina 23. Reacția oximei 24 cu diizopropilcarbodiimida într-un solvent aprotic în prezență de CuCl conduce la obținerea nitrilului 25. Reacția lui 20 cu o halogenură de aril în condiții Heck (Pd(II) sau Pd(O), fosfină și amină sau bază anorganică vezi *Organic Reactions*, 1982, 27, 345-390) conduce la obținerea compusului 26. Reducerea dublei legături din 26, de exemplu utilizând H<sub>2</sub> și paladiu pe cărbune conduce la obținerea lui 33.

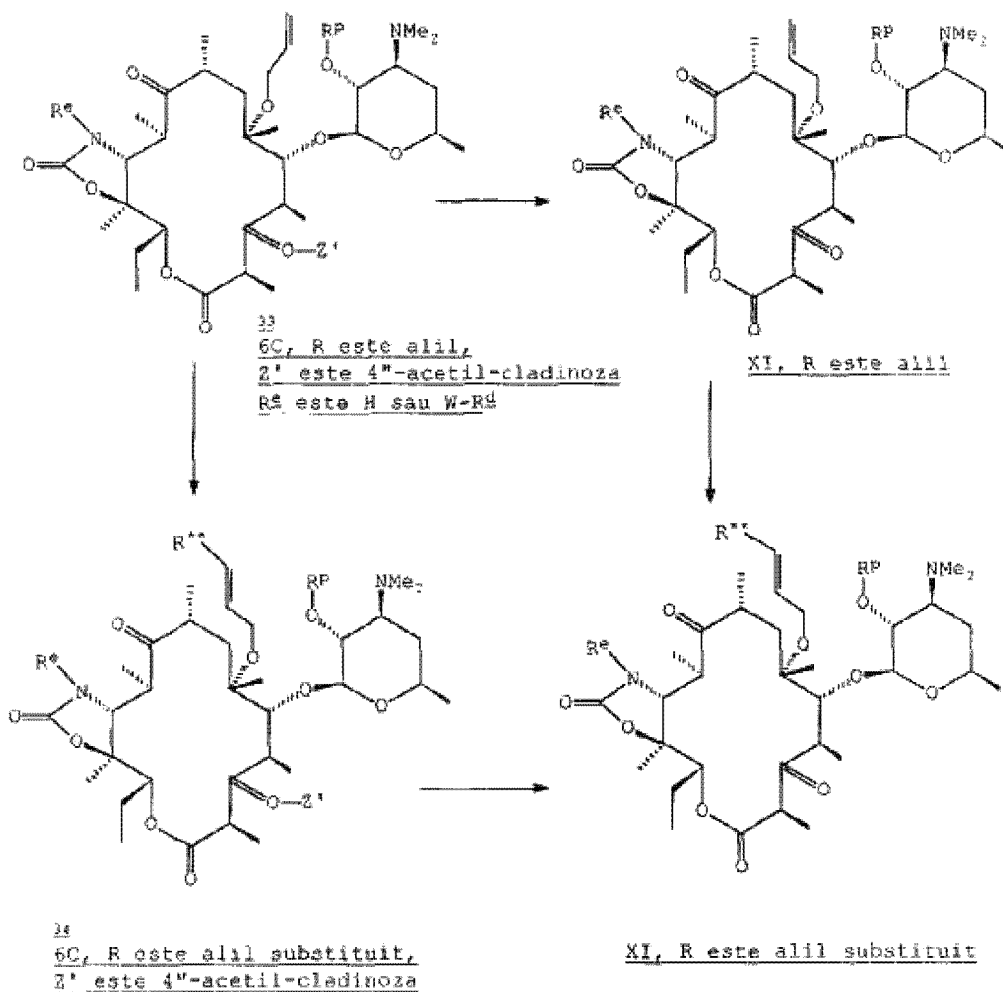
Schema 5 descrie proceduri alternative pentru prepararea compușilor cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- or -N(W-R<sup>d</sup>)- și R este alchenil substituit. Derivatul de 6-O-alil eritromicină 33 este transformat în the compusul cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R<sup>d</sup>)- și R este alil prin îndepărtarea cladinozei și oxidarea grupei 3-hidroxi așa cum este descris în Schemele de mai înainte. Reacția ulterioară a compusului cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R<sup>d</sup>)- și R este alil 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) conduce la obținerea produsului dorit cu formula XI, în care L este CO, T este N(R<sup>d</sup>) și R este alchenil substituit.

Alternativ, compusul 33 este transformat în compusul 6-O-( alchenil substituit) cu formula 34 prin reacția cu o halogenură de aril, o halogenură de aril substituită, o halogenură de heteroaril sau o halogenură de heteroaril substituită în condiții Heck cu (Pd(II) sau Pd(O), fosfină, și amină sau bază anorganică, așa cum a fost tocmai deja descris. Compusul 34 poate fi apoi transformat în produsului dorit cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R<sup>d</sup>)-, și R este alchenil substituit prin îndepărtarea cladinozei și oxidarea grupei 3-hidroxi așa cum este descris în schemele de mai înainte.

Schema 4



Schema 5



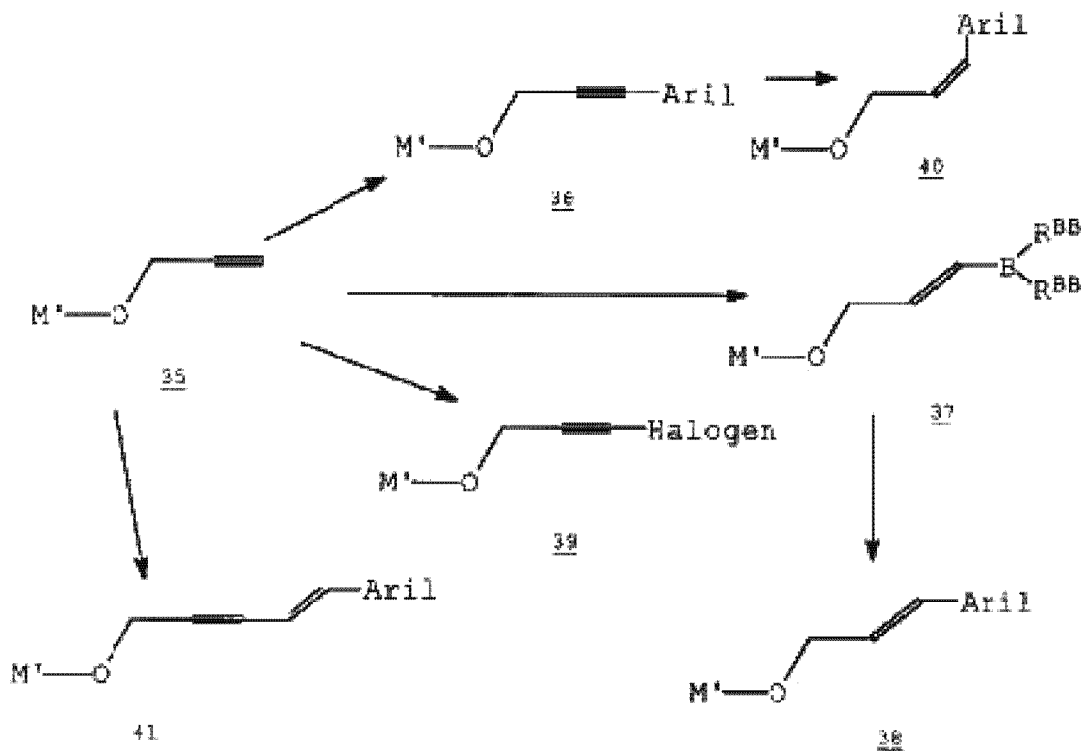
Exemple reprezentative de elaborarea în plus a poziției 6 sunt ilustrate în Schema 6. Compusul 6-O-substituit dorit poate fi preparat prin modificarea chimică a unui compus de 6-O-propargil preparat inițial. De exemplu, compusul 35 în care R este 6-O-CH<sub>2</sub>-C≡CH și M' reprezintă sistemul inelar al macrolidei poate fi derivatizat în continuare. Tripla legătură a compusului alchinic 35 poate fi tratată cu o halogenură de aril, o halogenură de aril substituită, o halogenură de heteroaril sau o halogenură de heteroaril substituită în prezență de Pd(trifenilfosfină)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și CuI în prezența unei amine organice cum ar fi trietilamina, pentru a se obține compusul 36. Compusul 35 poate fi tratat de asemenea cu un derivat de acid boronic HB(OR<sup>ZZ</sup>), în care R<sup>ZZ</sup> este H sau alchil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, într-un solvent aprotic în intervalul cuprins între 0°C și temperatura ambiantă pentru a se obține compușii 37, care sunt apoi tratați cu Pd(trifenilfosfină)<sub>4</sub> și o halogenură de aril, o halogenură de aril substituită, o halogenură de heteroaril sau o halogenură de heteroaril substituită în condiții de reacție Suzuki pentru a se obține compușii 38. Compusul 35 poate fi tratat de asemenea cu N-halosuccinimidă în acid acetic pentru a se obține compușii 39. De asemenea, compusul 35 poate fi tratat cu o halogenură de alchenil substituită, cum ar fi Ar-CH=CH-halogen, în care Ar este aril, aril substituit, heteroaril sau heteroaril substituit, în prezență de Pd(trifenilfosfină)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și CuI în prezența unei amine organice, cum ar fi trietilamina, pentru a se obține compușii substituiți în mod adecvat 41. În continuare, compusul 36 poate fi redus

selectiv la compusul *cis*-olefinic corespunzător 40 prin hidrogenare catalitică în etanol la presiunea atmosferică în prezență de 5% Pd/BaSO<sub>4</sub> și chinolină (Rao și colab. *J. Org. Chem.*, (1986), 51: 4158-4159).

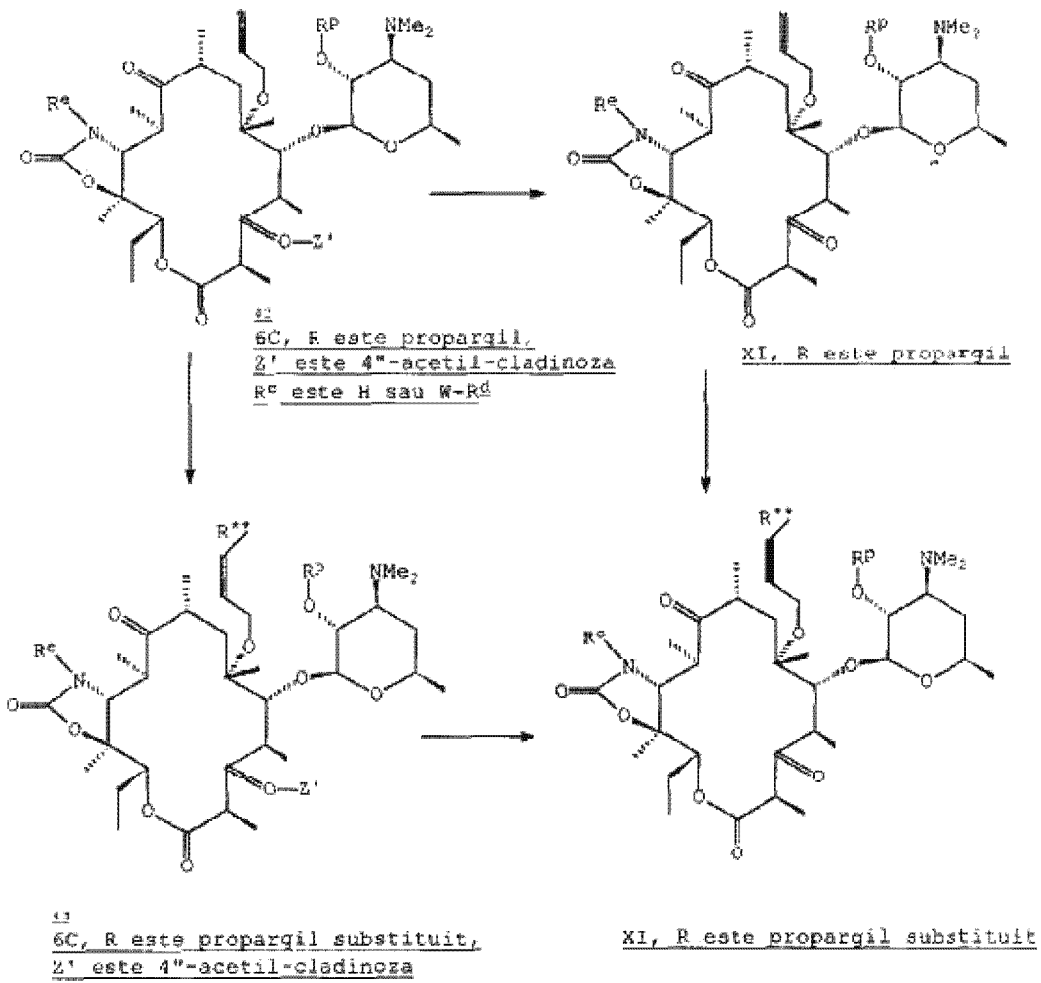
Schema 7 descrie proceduri alternative pentru prepararea compușilor cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R<sup>d</sup>)-, și R este alchinil substituit. Derivatul de 6-O-propargil eritromicină 42 poate fi transformat în compusul cu formula XI, în care L este CO, T este N(R<sup>d</sup>) și R este propargil prin îndepărtarea cladinozei și oxidarea grupei 3-hidroxi așa cum este descris în schemele de mai înainte. Reacția ulterioară a compusului cu formula XI, în care L este CO, T este N(R<sup>d</sup>) și R este propargil cu un compus având formula R<sup>\*\*</sup>-halogen, în care R<sup>\*\*</sup> este aril, aril substituit, heteroaril sau heteroaril substituit, în prezență de Pd(trifenilfosfină)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și Cul în prezența unei amine organice, cum ar fi trietilamina, conduce la obținerea produsului dorit cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R<sup>d</sup>)-, și R este alchinil substituit.

Compusul 42 este transformat în derivatul 6-O-(substituit alchinil) cu formula 43 prin reacția cu un compus având formula R<sup>\*\*</sup>-halogen, în care R<sup>\*\*</sup> este aril, aril substituit, heteroaril sau heteroaril substituit, în prezență de Pd(trifenilfosfină)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și Cul în prezența unei amine organice, cum ar fi trietilamina, așa cum a fost tocmai descris. Compusul 43 este apoi transformat în produsul cu formula XI, dorit, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R<sup>d</sup>)-, și R este alchinil substituit prin îndepărtarea cladinozei și oxidarea grupei 3-hidroxi așa cum este descris în schemele de mai înainte.

Schema 6

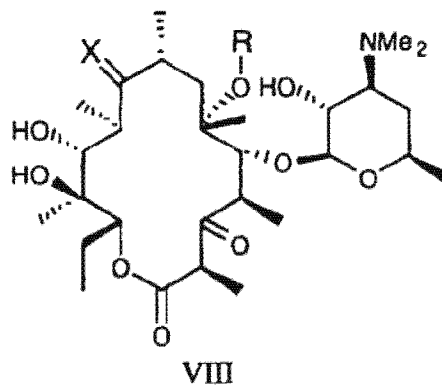


Schema 7



Cele de mai sus vor fi înțelese mai bine cu referire la exemplele care urmează și care sunt redade pentru a ilustra și nu pentru a limita scopul conceptului inventiv.

Exemplele de referință 1-5 și 146 se referă la sinteza compușilor cu formula VIII:



care nu sunt compuși din invenție.

**Exemplul 1 (referință).** *Compusul cu Formula (VIII): X este O, R este alil*

**Etapă 1a:** *Compusul 4 din Schema 1a; V este N-O-(1-izopropoxiciclohexil), R este alil. R<sup>p</sup> este trimetilsilil*

La o soluție la 0°C de 2',4''-bis-O-trimetilsillieritromicină A 9-[O-(1-izopropoxiciclohexil)oximă (1,032 g, 1,00 mmol), preparată conform metodei din brevetul SUA 4 990 602 în 5 ml DMSO

# RO 123371 B1

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 preluat în acetat de etil și s-a spălat cu apă și saramură. Faza organică s-a concentrat în vid pentru a da compusul dorit (1,062 g) ca o spumă albă.

## **Etapa 1b.** *compusul 5 din Schema 1a: V este NOH, 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 de toluen și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a constatat că, conține materie primă nereacționată, și ca urmare s-au adăugat acetonitril suplimentar (15 ml), apă (70 ml) și HOAc (2 ml). După 2 hore, s-a adăugat un alicot de 1 ml HOAc adițional. După aproximativ încă trei ore, amestecul de reacție s-a introdus peste noapte în congelator. 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 până la greutate constantă (1,524 g).

## **Etapa 1c:** *compusul 6 din Schema 1a: R este alil*

Compusul rezultat de la etapa 1b (1,225 g) în 16 ml etanol-apă 1:1 s-a tratat cu NaHSO<sub>3</sub> (700 mg) și acid formic (141 μl) și s-a încălzit la 86°C timp de 2,5 h.

Amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura ambiantă, s-a diluat cu 5-6 ml apă, s-a alcalinizat cu NaOH 1N până la pH 9-10 și s-a extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate s-au spălat cu saramură (2x), s-au uscat pe MgSO<sub>4</sub>, s-au filtrat și s-a concentrat în vid. Materialul brut s-a purificat pe cromatografie pe coloană eluând cu MeOH 1% în clorură de metilen care conține hidroxid de amoniu 1% pentru a da 686 mg (57%) din compusul din titlu.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 219,3(C-9), 174,8(C-1), 135,5(C-17), 116,3 (C-18), 101,9(0-1'), 95,9(0-1''), 79,7(0-5), 78,8(0-6), 78,5(0-3), 74,1 (C-12), 72,4(0-3''), 70,6(0-11), 68,1 (C-5'), 65,5(0-16), 65,1 (C2'), 49,0(0-3'' O-CH<sub>3</sub>), 45,0(C-2), 44,1 (C-8), 39,7(NMe<sub>2</sub>), 37,9(0-4), 37,1 (C-10), 34,6(0-2''), 28,4(0-4'), 21,0, 20,6(C-3'' CH<sub>3</sub>, C-6' CH<sub>3</sub>), 20,8(C-14), 18,3(0-6''), 18,1(0-8 CH<sub>3</sub>), 15,7, 15,6(0-2 CH<sub>3</sub>, C-6 CH<sub>3</sub>), 11,9(0-10CH<sub>3</sub>), 10,1(0-15), 8,9 (C-4 CH<sub>3</sub>). MS(FAB)+ m/e 774 (M+H)<sup>+</sup>, 812 (m+K)<sup>+</sup>.

## **Etapa 1d:** *Compusul 7 din Schema 2a; R este alil*

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) în decurs de 10 min. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 9 h la temperatura ambiantă și apoi s-a lăsat să stea în frigider peste noapte. S-a adăugat NaOH apos 2 M (9 ml, 18 mmol) și a rezultat formarea unui precipitat alb. Amestecul s-a diluat cu apă și s-a filtrat. Solidul s-a spălat cu apă și s-a uscat în vid pentru a se obține compusul 7 descladinozil (3,11 g).

## **Etapa 1e:** *Compusul 8 din Schema 2a; R este alil, R<sup>p</sup> este benzoil*

La o soluție a produsului etapei 1d (2,49 g, 4,05 mmol) în diclormetan (20 ml) s-a adăugat anhidridă benzoică (98%, 1,46 g, 6,48 mmol) și trietilamină (0,90 ml, 6,48 mmol) și 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 diclormetan. Faza organică s-a uscat 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-hexani 30%) a dat compusul din titlu (2,46 g) ca un solid alb.

## **Etapa 1f.** *Compusul 9 din Schema 2a; R este alil, R<sup>p</sup> este benzoil;*

La o soluție de N-clorosuccinimidă (0,68 g, 5,07 mmol) în diclormetan (20 ml) la -10°C sub sub N<sub>2</sub>, s-a adăugat dimetilsulfură (0,43 ml, 5,92 mmol) pe durata a 5 min. Șlamul alb

# RO 123371 B1

1 rezultat s-a agitat timp de 20 min la  $-10^{\circ}\text{C}$  și apoi s-a adăugat o soluție a compusului rezultat  
de la etapa 1e (2,43 g, 3,38 mmol) în diclormetan (20 ml) și amestecul de reacție s-a agitat  
3 timp de 30 min, în intervalul de la  $-10$  până la  $-5^{\circ}\text{C}$ .

S-a adăugat în picătură pe durata a 5 min, trietilamină (0,47 ml, 3,38 mmol) și  
5 amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min la  $0^{\circ}\text{C}$ . Amestecul de reacție s-a extras cu  
diclormetan. Faza organică s-a spălat de două ori cu bicarbonat de sodiu 5% apos și o dată  
7 cu saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat *in vid* pentru a da o spumă albă.  
Cromatografie pe silicagel (30% acetonă-hexani) a dat compusul din titlu (2,27 g) ca o  
9 spumă albă.

**Etapa 1g:** *compus cu formula VIII: X este O, R este alil*

11 O soluție a compusului rezultat de la etapa 1f (719 mg, 1,0 mmol) în metanol (20 ml)  
s-a agitat la reflux timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a concentrat *in vid* și reziduul s-a  
13 purificat prin cromatografie pe silicagel (diclormetan-metanol-amoniac 95:5:0,5) pentru a da  
compusul dorit (577 mg) ca o spumă albă.

15  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  219,2(C-9), 206,0(C-3), 169,8(C-1), 135,3, 117,5, 102,8, 78,4, 78,0,  
75,9, 74,4, 70,3, 69,0, 65,9, 64,6, 50,6, 45,4, 45,1, 40,2, 38,6, 37,8, 31,6, 28,4, 21,8, 21,3,  
17 20,3, 18,1, 16,5, 14,7, 12,8, 12,3, 10,6.

MS(FAB) + m/e 614 (M+H)<sup>+</sup>.

19 **Exemplul 2 (referință).** *Compus cu formula VIII: X este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil*

**Etapa 2a:** *compusul 9 din Schema 2: X este O, R este  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ -fenil, R<sup>p</sup> este*  
21 *benzoil*

La o soluție sub azot a compusului preparat în exemplul 1, etapa 6 (717 mg, 1,00 mmol),  
23 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  $\mu\text{l}$ , 2,00 mmol) și trietilamină (280  $\mu\text{l}$ , 2,00 mmol) și  
25 amestecul s-a răcit până la  $-78^{\circ}\text{C}$ , s-a degazat și s-a închis etanș. Amestecul de reacție s-a  
încălzit la o temperatură de  $60^{\circ}\text{C}$  timp de 0,5 h și s-a agitat la  $80^{\circ}\text{C}$  timp de 12 h. Amestecul  
27 de reacție s-a preluat 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  
29 sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat *in vid*. Cromatografia pe silicagel (diclormetan-  
metanol-amoniac 95:5:0,5) a dat compusul din titlu (721 mg) ca o spumă bej.

31 **Etapa 2b.** *Compusul cu formula VII: X este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil*

Deprotejarea compusului preparat în etapa 2a a fost realizată prin încălzirea în  
33 metanol conform procedurii din exemplul 1, etapa g.

35  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  219,4(C-9), 206,3(C-3), 169,8(C-1), 137,0, 132,6, 128,3, 127,3,  
126,7, 126,6, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,3, 69,5, 69,1, 65,9, 64,2, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,7,  
37 28,3, 21,9, 21,2, 20,3, 18,1, 16,5, 14,6, 13,0, 12,3, 10,8.

MS(FAB) + m/e 690(M+H)<sup>+</sup>.

39 **Exemplul 3 (referință).** *Compusul cu formula VII: X este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil*

O soluție a compusului preparat în exemplul 2 (170 mg, 0,247 mmol) în metanol (10 ml)  
s-a spălat cu un curent de azot. S-a adăugat paladiu 10% pe cărbune (50 mg) și amestecul  
41 s-a spălat cu un curent de hidrogen și s-a agitat timp de 18 h sub presiune pozitivă de hidrogen.  
Amestecul de reacție s-a filtrat prin celită și turta de filtrare s-a clătuit cu diclormetan. Filtratul  
43 s-a concentrat *in vid* pentru a da o sticlă incoloră. Sticla s-a preluat în eter, s-a adăugat hexan  
și solvenții s-au îndepărtat *in vid* pentru a da compusul din titlu (67 mg) ca un solid alb.

45  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  220,2(C-9), 206,5(C-3), 170,0(C-1), 142,3, 128,4, 128,1, 125,4, 102,6,  
78,2, 78,0, 75,6, 74,2, 70,3, 69,5, 69,4, 65,9, 62,1, 50,6, 45,4, 44,6, 40,2, 38,8, 37,5, 32,1,  
47 30,3, 28,4, 21,9, 21,3, 20,2, 18,4, 16,5, 14,9, 12,4, 10,6.

MS(FAB) + m/e 692 (M+H)<sup>+</sup>.

# RO 123371 B1

<b>Exemplul 4 (referință).</b> <i>Compus cu formula VIII: X este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-clorfenil)</i>	1
<b>[0122]</b> Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 2, cu excepția înlocuirii iodobenzenului cu 1-clor-4-iodbenzen.	3
<sup>13</sup> CRMN(CDCl <sub>3</sub> ) δ 219,6 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 139,6,135,5,131,3,128,5, 127,9, 127,3, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,2, 70,3, 69,5, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,6, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0, 16,5, 14,6, 13,0,12,2,10,8, MS (FAB)+ m/e 724 (M+H) <sup>+</sup> .	5
<b>Exemplul 5 (referință).</b> <i>Compus cu formula VIII: X este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinoliil)</i>	7
<b>Etapa 5a:</b> <i>Compusul 9 din Schema 2: X este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinoliil), R<sub>p</sub> este benzoil</i>	9
Un amestec al compusului preparat în exemplul 1, etapa f (1,80 g, 0,25 mmoli), acetat de paladiu(II) (11 mg, 0,05 mmol) și tri-o-tolilfosfină (30 mg, 0,10 mmol) în 3-bromchinolină (68 μl, 0,5 mmol) în acetonitril (2 ml) s-a răcit până la -78°C, s-a degazat și s-a închis etanș.	11
Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la o temperatură de 50°C timp de 2 h și s-a agitat la 80°C timp de 16 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 saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat <i>in vid</i> . Cromatografia pe silicagel (98:2 diclormetan-metanol) a dat compusul din titlu (186 mg) ca o spumă bej.	13
MS(FAB) + m/e 845 (M+H) <sup>+</sup> .	15
<b>Etapa 5b.</b> <i>Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH<sub>2</sub>-CH=CH-(3-chinoliil)</i>	17
Deprotejarea compusului preparat în etapa 5a a fost realizată prin încălzirea în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g.	19
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> ) 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.	21
MS(FAB)+ m/e 741 (M+H) <sup>+</sup> .	23
<b>Exemplul 6.</b> <i>Compus cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub></i>	25
<b>Etapa 6a.</b> <i>Compusul 10 din Schema 2b; R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> R<sub>p</sub> este benzoil</i>	27
La o soluție a compusului preparat în exemplul 1, etapa f (3,58 g, 5,00 mmol) la -35°C sub azot în THF (60 ml), 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 preluat 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 <i>in vid</i> . Cromatografia pe silicagel (30% acetonă-hexan) a dat compusul din titlu (2,6 mg) ca o spumă albă.	29
MS(FAB) + m/e 744 (M+H) <sup>+</sup> .	31
<b>Etapa 6b.</b> <i>Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH</i>	33
Deprotejarea compusului preparat în etapa 6a a fost realizată prin încălzirea în metanol conform procedurii din exemplul 1, etapa g.	35
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 212,1(C-9), 205,0(C-3), 168,9(C-1), 153,8, 134,4, 118,4, 103,1, 84,7, 80,5, 78,7, 77,1, 76,9, 70,3, 69,5, 65,9, 64,8, 50,8, 46,5, 44,1, 40,2, 38,8, 38,1, 28,4, 21,2, 20,5, 18,3, 14,5, 13,6, 12,6, 10,6.	37
MS(FAB) + m/e 640 (M+H) <sup>+</sup> .	39
<b>Exemplul 7.</b> <i>Compus cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-fenil</i>	41
<b>Etapa 7a:</b> <i>Compusul 10 din Schema 2b: R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-fenil. R<sub>p</sub> este benzoil</i>	43
O soluție a compusului preparat în exemplul 2, etapa a (150 mg, 0,20 mmol) în THF	45

# RO 123371 B1

1 (5 ml), s-a răcit până la  $-35^{\circ}\text{C}$  și s-a spălat cu un curent de azot. Hexametildisilazidă de litiu  
2 (1,0 M în THF, 0,22 ml, 0,22 mmol) pe durata a 2 min la  $-35^{\circ}\text{C}$ . Amestecul de reacție s-a  
3 agitat timp de 10 min la  $-35^{\circ}\text{C}$  și apoi s-a adăugat în picătură pe durata a 2 min o soluție de  
4 carbonildiimidazol (162 mg, 1,00 mmol) în THF (3 ml). Baia de răcire s-a îndepărtat și  
5 amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a răcit până la  $0^{\circ}\text{C}$   
6 și s-a adăugat  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,5 M apos. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza organică  
7 s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat *in vid*. Cro-  
8 matografia pe silicagel (30% acetonă-hexan) a dat compusul din titlu (87 mg) ca un solid alb.  
9 MS(FAB) + m/e 820 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 7b:** Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil

11 Deprotejarea compusului preparat în etapa 7a a fost realizată prin încălzirea în  
12 metanol conform procedurii din exemplul 1, etapa g.

13  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  212,4(C-9), 205,2(C-3), 168,3(C-1), 153,3, 136,4, 134,9, 128,3, 127,6,  
14 124,7, 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,  
15 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,7, 12,6, 10,8.

MS(FAB) + m/e 716(M+H)<sup>+</sup>.

17 **Exemplul 8.** Compus cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil

**Etapa 8a:** Compusul 8 din Schema 2a: R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil, R<sup>p</sup> este benzoil

19 Compusul dorit s-a preparat prin reacția compusului exemplului 3 cu anhidridă  
20 benzoică conform procedurii exemplului 1, etapa e.

21 **Etapa 8b:** Compusul 9 din schema 2a: R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil, R<sup>p</sup> este benzoil

22 O soluție a compusului preparat în etapa 8a (104 mg, 0,13 mmoli) în THF (5 ml), s-a  
23 răcit până la  $-35^{\circ}\text{C}$  și s-a spălat cu un curent de azot. S-a adăugat hexametildisilazidă de litiu  
24 (1,0 M în THF, 0,16 ml, 0,16 mmol) pe durata a 1 min la  $-35^{\circ}\text{C}$ . Amestecul de reacție s-a  
25 agitat timp de 10 min la  $-35^{\circ}\text{C}$  și apoi s-a adăugat în picătură pe durata a 1 min o soluție de  
26 carbonildiimidazol (105 mg, 0,65 mmol) în THF (3 ml). Baia de răcire s-a îndepărtat și  
27 amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza  
28 organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de  
29 sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat *in vid* pentru a da o sticlă incoloră. Cromatografia pe  
30 silicagel (30% acetonă-hexan) a dat compusul din titlu (63 mg) ca un solid alb.

31 MS(FAB) + m/e 822 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 8c:** Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil

33 Deprotejarea compusului preparat în etapa 8b s-a realizat prin încălzirea în metanol  
34 conform procedurii din exemplul 1, etapa g.

35  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  211,8(C-9), 205,1 (C-3), 169,6(C-1), 153,6, 141,9, 128,5, 128,1,  
36 125,5, 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,  
37 31,9, 30,4, 28,4, 22,6, 21,2, 20,3, 18,5, 14,6, 13,4, 13,3, 12,6, 10,4.

MS(FAB) + m/e 718 (M+H)<sup>+</sup>.

39 **Exemplul 9.** Compus cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-  
40 clorofenil)

41 **Etapa 9a:** Compusul 9 din Schema 1b: R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-clorofenil), R<sup>p</sup> este  
42 benzoil

43 O soluție a compusului cu formula 9 (R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-clorofenil), R<sup>p</sup> este  
44 benzoil), preparat ca în exemplul 4, (165 mg, 0,20 mmol) în THF (5 ml), s-a răcit până la  $-35^{\circ}\text{C}$   
45 și s-a spălat cu un curent de azot. Hexametildisilazidă de litiu (1,0 M în THF, 0,22 ml,  
46 0,22 mmol) pe durata a 2 min la  $-35^{\circ}\text{C}$ . Amestecul de reacție s-a agitat timp de 10 min la  $-35^{\circ}\text{C}$   
47 și apoi s-a adăugat în picătură pe durata a 2 min o soluție de carbonildiimidazol (105 mg,



# RO 123371 B1

0,65 mmoli) în THF (3 ml). Baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a 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 și s-a concentrat *in vid* până la o sticlă incoloră (219 mg) care s-a folosit fără purificare suplimentară.  
MS(FAB) + m/e 854 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 9b.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-clorofenil)*

Deprotejarea compusului preparat în etapa 9a s-a realizat prin încălzirea în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>.

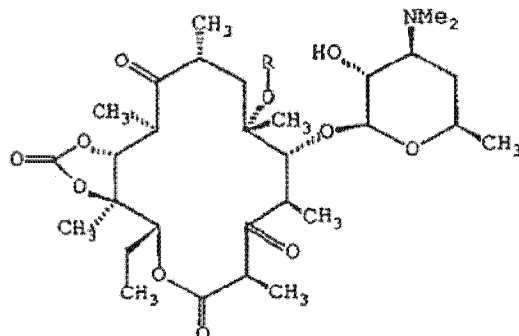
**Exemplul 10.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil)*

Compusul cu formula 9 (R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil), R<sup>p</sup> este benzoil), preparat ca în exemplul 5, s-a transformat în compusul din titlu folosind procedura din exemplul 6, etapele a și b.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 212,4(C-9), 205,2(C-3), 168,7(C-1), 153,4, 150,3, 147,6, 132,7, 131,1, 129,6, 129,0, 128,9, 128,4, 128,1, 127,7, 126,6, 103,2, 84,5, 80,6, 78,9, 77,5, 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, 13,5, 12,6, 10,6.

MS(FAB) + m/e 767 (M+H)<sup>+</sup>.

Folosind procedurile descrise în exemplele și schemele precedente și metode 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 având substituentul R așa cum este redat în tabelul de mai jos au formula:



Ex. nr.	Substituent
11	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
12	R este -CH <sub>2</sub> CH=NOH
13	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
14	R este -CH <sub>2</sub> F
15	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -fenil
16	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-piridil)
17	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolil)

Ex. nr.	Substituent
18	R este -CH <sub>2</sub> CH(OH)CN
	R este -CH(C(O)OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -fenil
19	R este -CH <sub>2</sub> CN
20	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-metoxifenil)
21	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-fluorfenil)
22	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-chinolil)
23	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -fenil
24	R este -CH <sub>2</sub> -fenil
25	R este -CH <sub>2</sub> -(4-piridil)
26	R este -CH <sub>2</sub> -(4-chinolil)
27	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-piridil)
28	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-piridil)
29	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chinolil)
30	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolil)
31	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolil)
32	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(5-chinolil)
33	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzoxazolil)
34	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzimidazolil)

**Exemplul 35.** Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

**Etapa 35a:** Compusul 11 din Schema 3a; R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> este benzoil

La o soluție a compusului 10 (R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> este benzoil) preparat în exemplul 6, 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<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 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 *in 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)<sup>+</sup>.

**Etapa 35b:** Compusul 12 din Schema 3a: R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> este benzoil

O soluție în THF (30 ml) a compusului preparat în etapa 35a (1,74 g, 2,49 mmol), s-a răcit până la -10°C și s-a spălat cu un curent de azot. S-a adăugat hidruură de sodiu (80% în ulei mineral, 150 mg, 5,00 mmol) și amestecul de reacție s-a răcit timp de 10 min la -10°C. S-a îndepărtat baia de răcire și amestecul de reacție s-a agitat timp de o oră. Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5%

# RO 123371 B1

apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat *in 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)<sup>+</sup>.

**Etapa 35c:** Compusul 18 din Schema 3b: R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> este benzoil

O soluție a compusului preparat în etapa 35b (1,19 g, 1,5 mmol) s-a dizolvat în THF (2 ml) și acetonitril (20 ml) și soluția s-a spălat cu un curent de azot. S-a adăugat hidroxid de amoniu apos (28%, 21 ml) și amestecul de reacție s-a agitat sub azot timp de 24 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 *in 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)<sup>+</sup>.

**Etapa 35d:** Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

Compusul din titlu s-a preparat prin deprotejarea compusului preparat în etapa 35c, prin încălzire în metanol conform procedurii din exemplul 1, etapa g.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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.

MS(FAB) + m/e 639 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 36.** Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-fenil

Compusul dorit preparat folosind procedura din exemplul 5, cu excepția înlocuirii compusului preparat în exemplul 35, etapa c, (care este compusul 18 din Schema 4, în care R este alil și R<sup>p</sup> este benzoil) cu compusul din exemplul 1, etapa f, folosit aici și înlocuind 3-bromchinolina cu iodobenzen.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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.

MS(FAB) + m/e 715 (M+H)<sup>+</sup>.

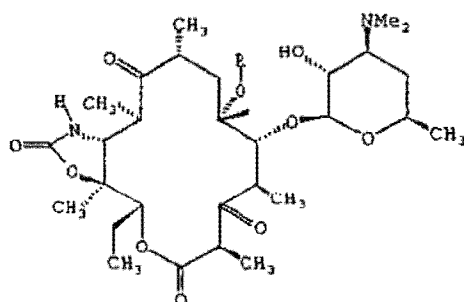
**Exemplul 37.** Compus cu formula (IX): L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinoliil)

Compusul dorit s-a preparat folosind procedura din exemplul 5, cu excepția înlocuirii compusului preparat în exemplul 35, etapa c, (care este compusul 18 din Schema 3b, în care R este alil și R<sup>p</sup> este benzoil) cu compusul din exemplul 1, etapa f, folosit aici.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 217,4(C-9), 205,3(C-3), 169,6(C-1), 157,7, 149,7, 147,6, 132,5, 129,9, 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)<sup>+</sup>.

Folosind procedurile descrise în exemplele și schemele precedente și metode 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:



# RO 123371 B1

Ex. nr.	Substituent
38	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
39	R este -CH <sub>2</sub> CH=NOH
40	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
41	R este -CH <sub>2</sub> F
42	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -fenil
43	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -(4-piridil)
44	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -(4-chinolil)
45	R este -CH <sub>2</sub> CH(OH)CN
45	R este -CH <sub>2</sub> (C(O)OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -fenil
46	R este -CH <sub>2</sub> CN
47	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-clorfenil)
48	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-fluorfenil)
49	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-metoxifenil)
50	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-etoxifenil)
51	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinolil)
52	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(2-clorofenil)
53	R este -CH <sub>2</sub> -fenil
54	R este -CH <sub>2</sub> -(4-piridil)
55	R este -CH <sub>2</sub> -(4-chinolil)
56	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-piridil)
57	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-piridil)
58	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chinolil)
59	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolil)
60	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolil)
61	R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(5-chinolil)
62	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzoxazolil)
63	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzimidazolil)
64	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-chinolil)

**Exemplul 65.** Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-(2-naftil)

**Etapă 65a.** Compusul 6 din Schema 1a: R este -CH<sub>2</sub>-(2-naftil)

Compusul din titlu s-a preparat urmând procedeele din exemplul 1, cu excepția substituirii bromurii de alil cu bromură de (2-naftil)metil în etapa 1a.

MS(FAB) + m/e 874 (M+H)<sup>+</sup>.

# RO 123371 B1

- Etapa 65b.** *Compusul 6A din Schema 1 b: R este -CH<sub>2</sub>-(2-naftil). R<sup>p</sup> este acetil* 1  
Compusul din etapa 65a (2,0 g) s-a tratat conform procedurii din exemplul 1 etapa  
e, cu excepția înlocuirii anhidridei benzoice cu anhidrida acetică din acest exemplu. 3  
MS(FAB) + m/e 958 (M+H)<sup>+</sup>.
- Etapa 65c.** *Compusul 6B din Schema 1b: R este -CH<sub>2</sub>-(2-naftil). R<sup>p</sup> este acetil* 5  
Compusul din etapa 65b (500 mg) s-a tratat cu NaH și carbonildiimidazol conform  
procedurii din exemplul 35 etapa b pentru a se obține compusul din titlu (58 mg). 7  
MS(FAB) + m/e 1034 (M+H)<sup>+</sup>.
- Etapa 65d.** *Compusul 6C din Schema 1b: R este -CH<sub>2</sub>-(2-naftil), R<sup>p</sup> este acetil, R<sup>d</sup>  
este H* 9  
Compusul din etapa 65c (58 mg) s-a tratat cu amoniac în acetonitril conform  
procedurii din exemplul 35 etapa c, pentru a se obține compusul din titlu. 11  
MS(FAB) + m/e 983 (M+H)<sup>+</sup>. 13
- Etapa 65e.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-(2-naftil)*  
Compusul din etapa 65d s-a tratat conform procedurilor din exemplul 1, etapele 1d,  
1f și 1g, pentru a se obține compusul din titlu. 15  
MS(FAB) + m/e 739 (M+H)<sup>+</sup>. 17
- Exemplul 66.** *Compusul cu formula (III): R<sub>c</sub> este acetil, L este CO, T este NH. R este  
CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>* 19
- Etapa 66a.** *Compusul 6A din Schema 1b: R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> este acetil*  
La o probă de compus din exemplul 1 etapa c (405,2 g, 528 mmol) în diclormetan (20 ml) 21  
s-au adăugat dimetilaminopiridină (0,488 g, 4 mmol) și anhidridă acetică (3,39 ml, 36 mmol)  
și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 h. Amestecul s-a diluat cu clorură 23  
de metilen, apoi s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură și s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.  
Reziduul s-a uscat și s-a recristalizat din acetonitril pentru a se obține compusul din titlu (491 g). 25  
MS m/e 857 (M+H)<sup>+</sup>.
- Etapa 66b.** *Compusul 6B din Schema 1b: R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> este acetil* 27  
La o probă a compusului din etapa 66a (85,8 g, 100 mmol) în THF anhidru (500 ml)  
răcită până la -40°C și spălată cu un curent de azot s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de 29  
sodiu (125 ml, 125 mmoli) pe durata a 20 min și amestecul s-a agitat la -40°C timp de  
40 min. La acest amestec s-a adăugat o soluție de carbonildiimidazol (3,65 g, 22,56 mmol) 31  
în THF/DMF 5:3 (800 ml) sub azot la -40°C, pe durata a 30 min și amestecul s-a agitat la -  
20°C, timp de 30 min. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei, timp de 27 h, apoi s-a 33  
diluat cu acetat de etil. Amestecul s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% și saramură, s-a  
uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-a concentrat pentru a da compusul din titlu (124 g), care apoi s-a 35  
preluat direct în etapa următoare.
- Etapa 66c.** *Compusul 6C din Schema 1b: R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> este acetil, R<sup>d</sup> este H* 37  
Compusul din etapa 66b s-a dizolvat în 9:1 acetonitril/THF (1100 ml), s-a adăugat  
hidroxid de amoniu (28%, 200 ml) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei sub azot 39  
timp de 8 zile. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a dizolvat în acetat de etil. Această  
soluție s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% și saramură, s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-a 41  
concentrat pentru a da compusul din titlu.  
MS(FAB) + m/e 882 (M+H)<sup>+</sup>. 43
- Etapa 66d.** *Compusul 6D din Schema 1b: R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> este acetil, R<sup>d</sup> este H*  
La o probă a compusului din etapa 66c (69,0 g, 78,2 mmol) suspendat în etanol 45  
(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 suplimentar (4N, 100 ml) pe 47

# RO 123371 B1

1 durata 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 pH aproximativ 9. Compusul din titlu s-a  
3 izolat prin filtrare (35,56 g).

**Etapa 66e.** Compusul 6E din Schema 1b: R este  $-CH_2CH=CH_2$ , R<sup>p</sup> este acetil. R<sup>d</sup>  
5 este H (Compusul cu formula III: Rc este acetil, L este CO, T este NH, R este  $-CH_2CH=CH_2$ )

La o soluție de N-clorosuccinamidă (2,37 g, 17,8 mmol) în diclormetan (80 ml) la -  
7 10°C sub azot, s-a adăugat dimetilsulfură (1,52 ml, 20,8 mmoli) pe durata a 5 min. Șlamul  
alb rezultat s-a agitat timp de 10 min la -10°C, s-a adăugat o soluție a compusului din etapa  
9 66d (8,10 g, 11,9 mmol) în diclormetan (60 ml) și amestecul de reacție s-a agitat timp de  
30 min în intervalul de la -10 până la -5°C. S-a adăugat în picătură trietilamină (1,99 ml,  
11 14,3 mmol) pe durata a 10 min și amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 h la 0°C.  
Amestecul de reacție s-a extras cu diclormetan. Faza organică s-a spălat cu bicarbonat de  
13 sodiu apos 5% și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat *in vid*, pentru a  
da o spumă albă. Cromatografia pe silicagel (eluând cu acetonă/hexani/hidroxid de amoniu  
15 50:50:0,5) a dat compusul din titlu (8,27 g) ca o spumă albă.

Calculat analitic pentru C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>: C, 61,75; H, 8,29; N, 4,11; găsit: C, 62,25; H, 8,50; N,  
17 4,28.

**Exemplul 67.** Preparare alternativă a compusului cu formula IX: L este CO, T este  
19 NH, R este  $-CH_2CH=CH_2$ -(3-chinoliil)

**Etapa 67a.** Compusul cu formula III: Rc este acetil, L este CO, T este NH, R este -  
21  $CH_2CH=CH$ -(3-chinoliil)

Un amestec al compusului din exemplul 66 (46,36 g, 68,2 mmol) acetat de paladiu(II)  
23 (3,055 g, 13,6 mmol) și tri-*o*-tolilfosfină (8,268 g, 27,2 mmol) în acetonitril (400 ml) s-a spălat  
cu un curent de azot. La această soluție s-au adăugat 3-bromochinolină (18,45 ml,  
25 136 mmol) și trietilamină (18,92 ml, 13,6 mmol) cu ajutorul unei seringi. Amestecul de reacție  
s-a încălzit la 50°C timp de 1 h și s-a agitat la 90°C, timp de 4 zile. Amestecul de reacție s-a  
27 preluat în acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu apos 5% și saramură, s-a uscat  
pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat *in vid*. Cromatografia pe silicagel (eluând cu  
29 acetonă/hexani/hidroxid de amoniu 50:50:0,5) a dat compusul din titlu (46,56 g) ca o spumă  
albă.

31 MS m/e 808 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 67b:** Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-CH_3CH=CH$ -(3-chinolin)

33 Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 67a (42,43 g) s-a realizat  
prin agitarea peste noapte în metanol conform procedurii din exemplului 1, etapa g pentru  
35 a se obține compusul din titlu (32,95 g).

MS m/e 766 (M+H)<sup>+</sup>.

37 **Exemplul 68.** Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH<sub>2</sub>), R este -  
CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

39 **Etapa 68a.** Compusul 18 din Schema 3b: R\* este metil. R este  $-CH_2CH=CH$ , R<sup>p</sup> este  
benzoil

41 O probă de compus din exemplul 35, etapa 102b (Compusul (12) din Schema 3a; R  
este  $-CH_2CH=CH$ , R<sup>p</sup> este benzoil, 320 mg, 0,400 mmol) s-a dizolvat în acetonitril (10 ml)  
43 și soluția s-a spălat cu un curent de azot. S-a adăugat metilamină apoasă (40%, 0,344 ml)  
și amestecul de reacție s-a agitat sub azot timp de 4 zile. Amestecul de reacție s-a extras  
45 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 *in vid*, pentru a se obține o spumă albă. Cromato-  
47 grafia pe silicagel (30% acetonă-hexani) a dat compusul din titlu (277 mg) ca o spumă albă.  
MS m/e 757 (M+H)<sup>+</sup>.

# RO 123371 B1

**Etapa 68b:** Compusul cu formula IX: L este CO. T este N(CH<sub>3</sub>). R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> 1  
Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 68a (110 mg) s-a realizat 3  
prin agitarea peste noapte în metanol conform procedurii din exemplul 1, etapa g pentru 3  
a da compusul din titlu (48 mg).  
Calculat analitic pentru C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 62,56; H, 8,65; N, 4,29; găsit: C, 62,23; H, 8,72; 5  
N, 4,13.

**Exemplul 69.** Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH<sub>3</sub>). R este - 7  
CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinoliil)

Compusul din titlu s-a preparat urmând procedeul exemplului 67, cu excepția 9  
înlocuirii materie prime (exemplul 66) cu compusul din exemplul 68 etapa a.

**Exemplul 70.** Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), R este 11  
-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

**Etapa 70a.** Compusul 18 din Schema 3b: R\* este 2-(dimetilamino)etil, R este - 13  
CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> este benzoil

Compusul din titlu (285 mg) s-a preparat urmând procedurile din exemplul 68, cu 15  
excepția înlocuirii metilaminei cu N,N-dimetilendiamină.

MS(FAB) + m/e 814(M+H)<sup>+</sup>. 17

**Etapa 70b:** Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), R este 19  
-CH<sub>2</sub>H=CH<sub>2</sub>

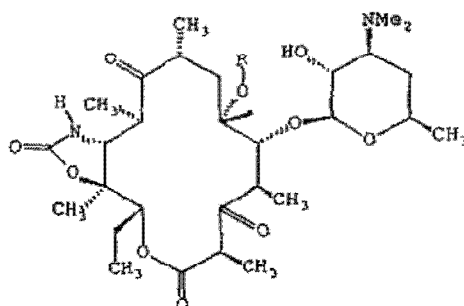
Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 70a (110 mg) s-a realizat 21  
prin încălzirea peste noapte în metanol conform procedurii din exemplul 1, etapa g pentru 21  
a se obține compusul din titlu (28 mg).

**Exemplul 71.** Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). R este 23  
-CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinoliil)

Compusul din titlu (33,4 mg) s-a preparat urmând procedurile din exemplul 67, cu 25  
excepția înlocuirii compusului care este materie primă (de la exemplul 66) cu compusul din 27  
exemplul 70 etapa a (162 mg).

## Exemplele 72-103.

Compușii 72-103 redați în tabelul de mai jos s-au preparat urmând procedurile din 29  
exemplul 67, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei exemplului 67 cu reactivul de mai jos. 31  
Acești compuși cu formula IX, în care L este CO și T este O, având substituentul R așa cum 31  
este redat în tabelul de mai jos, au formula: 33



# RO 123371 B1

Tabel

Nr.Ex.	Reactiv	Substituent	Date
72	3-bromopiridină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-piridil)	MS 716 (M+H) <sup>+</sup>
73	2-bromonaftalen	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(2-naftil)	MS 765 (M+H) <sup>+</sup>
74	4-bromizochinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-izochinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>60</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 766,4279; găsit 776,4271
75	8-bromochinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-chinolil)	MS 766 (M+H) <sup>+</sup>
76	5-bromochinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-indolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>41</sub> H <sub>59</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 754,4279; găsit 754,4294
77	3-brom-6-clor-chinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-clor-3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>58</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 800,3889; găsit 800,3880
78	3,4-etilendioxi-benzen	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3,4-etilendioxi-fenil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>41</sub> H <sub>60</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> : 773,4225; găsit 773,4204
79	1-iod-3-nitrobenzen	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-nitrofenil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> : 760,4020; găsit 760,4004
80	6-bromchinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-chinolil)	MS 766 (M+H) <sup>+</sup>
81	3-brom-6-nitrochinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-nitrochinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>59</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> : 811,4129; găsit 811,4122
82	5-bromchinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>60</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 766,4279; găsit 776,4281
83	2-metil-6-bromchinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(2-metil-6-chinolil)	Anal. calc. pentru C <sub>43</sub> H <sub>61</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : C, 66,22; H, 7,88; N, 5,39 găsit: C, 55,43; H, 8,12; N, 5,18
84*	3-bromochinolină	Compus cu Formula (II): L este CO, T este NH, R <sup>c</sup> este acetyl; R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>44</sub> H <sub>61</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 808,4379; găsit 808,4381
85	5-bromizochinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-izochinolil)	H.Res.M.S.calc.pentru C <sub>42</sub> H <sub>59</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 766,4279; găsit 776,4301
86	6-brom-7-nitrochinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(7-nitro-6-chinoxalilil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>44</sub> H <sub>57</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> : 812,4082; găsit 812,4064
87	6-amino-3-bromchinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-amino-3-chinolil)	H. Res.M. S. calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>60</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> : 781,4388; găsit 781,4386



# RO 123371 B1

Tabel (continuare)

Nr.Ex.	Reactiv	Substituent	Date	
88	3-brom-1,8-naftiridină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(1,8-naftiridin-3-il)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>41</sub> H <sub>58</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> : 781,4388; găsit 781,4386	3 5
89	6-(acetilamino)-3-bromchinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-(acetilamino)-3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>44</sub> H <sub>62</sub> N <sub>4</sub> O <sub>11</sub> : 823,4493; găsit 823,4479	7
90	5-brombenzimidazol	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-benzimidazolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> : 755,4231; găsit 755,4224	9 11
91	6-bromchinoxalină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-chinoxalinil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>41</sub> H <sub>59</sub> N <sub>4</sub> O <sub>13</sub> : 767,4231; găsit 767,4236	13
92	3-brom-6-hidroxi-3-chinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-hidroxi-3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>60</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> : 782,4228; găsit 782,4207	15 17
93	3-brom-6-metoxi-3-chinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-metoxi-3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>43</sub> H <sub>62</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> : 796,4384; găsit 796,4379	19
94	3-brom-5-nitrochinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-nitro-3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>59</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> : 811,4129; găsit 811,4146	21 23
95	3-brom-8-nitrochinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-nitro-3-chinolil)	Anal. calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>58</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> : C, 62,21; H, 7,21; N, 6,91 găsit: C, 62,56; H, 7,48; N, 6,61	25 27
96	2-clorchinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(2-chinolil)	MS 766 (M+H) <sup>+</sup>	
97	4-clorchinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chinolil)	MS 766 (M+H) <sup>+</sup>	29
98	acid 3-bromchinolin-6-carboxilic	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-carboxil-3-chinolil)	MS 810 (M+H) <sup>+</sup>	31
99	3-brom-6-fluorchinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-fluor-3-chinolil)	Anal. calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>58</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : C, 64,35; H, 7,46; N, 5,36 găsit: C, 64,53; H, 7,69; N, 5,18	33 35
100	esterul metilic al acidului 3-bromchinolin-6-carboxilic	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-metoxycarbonil-3-chinolil)	MS 824 (M+H) <sup>+</sup>	37 39
101	3-bromchinolin-6-carboxamidă	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-aminocarbonil-3-chinolil)	MS 809 (M+H) <sup>+</sup>	41
102	3-brom-6-cianchinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-ciano-3-chinolil)	MS 791 (M+H) <sup>+</sup>	43
103	3-brom-6-iod-chinolină	R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-brom-6-chinolil)	MS 544 (M+H) <sup>+</sup>	

# RO 123371 B1

1 **Exemplul 104.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>C(O)H*  
2 Compusul de la exemplul 35 (14,0 g) s-a dizolvat în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) și soluția s-a  
3 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 purjat cu N<sub>2</sub> până la incolor și s-a adăugat  
5 dimetilsulfură (14 ml) și amestecul de reacție s-a încălzit până la 0°C. După agitarea timp  
7 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)  
9 la reflux timp de 6 h, apoi amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă.  
Cromatografia (acetona/hexani 1:1 până la acetona/hexani 3:1 cu 0,5% TEA) a dat produsul  
(6,6 g) ca o spumă bej.  
11 MS(Cl) m/e 641 (M+H)<sup>+</sup>.

12 **Exemplul 105.** *Compus cu formula (IX): L este CO, T este NH, R este -*  
13 *CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>fenil*  
14 Compusul din exemplul 104 (120 mg, 0,187 mmol) și benzilamină (40 μl,  
15 0,366 mmoli, 2 echiv) s-au dizolvat în 3 ml diclormetan anhidru. S-au adăugat site  
moleculare (4Å) și reacția s-a agitat peste noapte. Apoi masa de reacție s-a filtrat și s-a  
17 concentrat sub presiune redusă. Imina rezultată s-a dizolvat în MeOH (5 ml), s-a adăugat  
o cantitate catalitică de Pd 10% pe cărbune și masa de reacție s-a agitat rapid sub presiune  
19 de 1 atmosferă H<sub>2</sub>, timp de 20 h. Apoi amestecul s-a filtrat pe un strat de Celită și soluția s-a  
concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (Si<sub>2</sub>O, MeOH 5%/diclormetan cu 0,2%  
21 NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (84 mg) ca un solid alb.  
13C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 218,3, 205,6, 170,3, 157,9, 140,2, 128,2, 126,8, 102,4, 83,5, 78,2, 76,9,  
23 75,1, 70,1, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 53,8, 50,6, 48,2, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,4,  
21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3.  
25 MS(Cl) m/e 732 (M+H)<sup>+</sup>

26 **Exemplul 106.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -*  
27 *CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>fenil*  
28 Compusul din titlu s-a preparat din compusul din exemplul 104 (108 mg,  
29 0,169 mmoli) și fenetilamină (42 μl, 0,334 mmol, 2 echiv) folosind procedura descrisă pentru  
exemplul 105. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, MeOH 5%/diclormetan cu NH<sub>4</sub>OH 0,5%) a dat materialul  
31 dorit (82 mg) ca un solid alb.  
13C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 218,1, 205,5, 170,3, 158,0, 140,2, 128,8, 128,2, 125,8, 102,4, 83,6, 76,9,  
33 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, 36,5, 28,2, 22,4,  
21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,4, 12,8, 10,3.  
35 MS(Cl) m/e 746 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru C<sub>40</sub>H<sub>63</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>. Găsit C, 64,26, H 8,47, N 5,43.

36 **Exemplul 107.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -*  
37 *CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>fenil*  
38 Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 104 (100 mg,  
39 0,156 mmoli) și 3-fenil-1-propilamină (40 μl, 0,282 mmoli, 1,8 echiv) folosind procedura des-  
41 crisă pentru exemplul 105. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, MeOH 5%/diclormetan cu NH<sub>4</sub>OH 0,5%)  
a dat materialul dorit (45 mg) ca un solid alb.  
13C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 218,1, 205,7, 170,4, 158,1, 142,3, 128,4, 128,2, 125,6, 102,4, 83,7, 78,3,  
43 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,  
31,7, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3.  
45 MS(Cl) m/e 760 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru C<sub>41</sub>H<sub>65</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>.

46 **Exemplul 108.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -*  
47 *CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>fenil*  
48 Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 104 (170 mg,  
49 0,266 mmoli) și 4-fenil-1-butilamină (68 μl, 0,431 mmol, 1,6 echiv) folosind procedura descrisă

# RO 123371 B1

pentru exemplul 105. Cromatografia (SiO <sub>2</sub> , MeOH 5%/diclormetan cu NH <sub>4</sub> OH 0,5%) a dat materialul dorit (87 mg) ca un solid alb.	1
<sup>13</sup> CRMN(CDCI <sub>3</sub> ) δ 218,6, 205,6, 170,4, 158,1, 142,6, 128,4, 128,1, 125,5, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 61,9, 58,4, 50,6, 50,0, 49,0, 45,3, 44,9, 40,2, 39,0, 37,5, 35,8, 29,7, 29,1, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3.	3
MS(Cl) m/e 774 (M+H) <sup>+</sup> . Anal. calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>67</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> . Găsit C, 64,80, H 8,63, N 5,35.	5
<b>Exemplul 109.</b> <i>Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(3-chinolil)</i>	7
Compusul din exemplul 104 (135 mg, 0,211 mmoli) și 3-(3-chinolil)-1-propilamină (70 mg, 0,376 mmol, 1,8 echiv) s-au dizolvat în 4 ml diclormetan anhidru. S-au adăugat site moleculare (4Å) și masa de reacție 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 tratat cu NaCNBH <sub>3</sub> (aproximativ 100 mg) și suficient AcOH pentru a schimba indicatorul verde de bromcrezol de la albastru la galben. După agitarea timp de 4 h, amestecul de reacție s-a turnat într-o soluție saturată de NaHCO <sub>3</sub> și s-a extras în diclormetan. Partea organică s-a spălat cu NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O și saramură, s-a uscat (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (Si <sub>2</sub> O, MeOH 5%/diclormetan cu 0,5% NH <sub>4</sub> OH până la MeOH 10%/diclormetan cu 1% NH <sub>4</sub> OH) pentru a dat materialul dorit (71 mg) ca un solid alb.	9
<sup>13</sup> C RMN (CDCI <sub>3</sub> ) 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.	11
MS(Cl) m/e 811 (M+H) <sup>+</sup> . Anal. calc. pentru C <sub>44</sub> H <sub>66</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> . Găsit C, 65,50, H 8,51, N 6,66.	13
<b>Exemplul 110.</b> <i>Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-(3-chinolil)</i>	15
Compusul din titlu s-a preparat din compusul din exemplul 104 (150 mg, 0,234 mmoli) și 3-(aminometil)chinolină (100 mg, 0,633 mmol, 2,7 echiv) folosind procedura descrisă pentru exemplul 109. Cromatografia (SiO <sub>2</sub> , MeOH 5%/diclormetan cu NH <sub>4</sub> OH 0,5%) a dat materialul dorit (82 mg) ca un solid alb.	17
<sup>13</sup> C RMN (CDCI <sub>3</sub> ) 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.	19
MS(Cl) m/e 783 (M+H) <sup>+</sup> . Anal. calc. pentru C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> . Găsit C, 64,32, H 8,01, N 7,11.	21
Reactivul 3-(aminometil)chinolină s-a preparat după cum urmează:	23
<b>Etapa 110a.</b> <i>3-(hidroximetil)chinolină</i>	25
S-a dizolvat chinolin 3-carboxaldehidă (1,0 g, 6,37 mmol) în 20 ml EtOH și s-a tratat cu NaBH <sub>4</sub> (70 mg). După agitare timp de 1 h, soluția s-a tratat cu 2 ml de HCl 1N și după agitare timp de 10 min amestecul de reacție s-a tratat cu suficient NaOH 1N pentru a face soluția bazică. Amestecul de reacție s-a extras cu Et <sub>2</sub> O și partea organică s-a spălat cu H <sub>2</sub> O și saramură. Partea organică s-a uscat pe Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu.	27
MS(Cl) m/e 160 (M+H) <sup>+</sup> .	29
<b>Etapa 110b.</b> <i>3-(azidometil)chinolină</i>	31
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 anhidru urmat de răcirea până la 0°C. Amestecul de reacție s-a tratat cu difenilfosforil azidă (570 μl, 2,63 mmol, 1,16 echiv) urmată de adiția în picătură de dietilazodicarboxilat (405 μl, 2,57 mmol, 1,14 echiv). Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi sub presiune redusă. Cromatografia (SiO <sub>2</sub> , 2:1 hexani/EtOAc) a dat materialul dorit (350 mg) ca un ulei incolor.	33
MS(Cl) m/e 185 (M+H) <sup>+</sup> .	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47
	49

# RO 123371 B1

1 **Etapa 110c. 3-(aminometil)chinolină**

3 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<sub>2</sub>O și s-a  
5 refluxat timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a partitionat între Et<sub>2</sub>O și HCl 1N.  
7 Partea apoasă s-a tratat apoi cu NaOH 1N până la bazic și s-a extras în EtOAc. Partea  
organică s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul  
din titlu (104 mg) ca un ulei brun.

MS(Cl) m/e 159 (M+H)<sup>+</sup>.

9 **Exemplul 111. Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este-**  
11 **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(6-chinolil)**

11 Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 104 (116 mg, 0,181 mmol)  
și 3-(aminometil)chinolină (40 mg, 0,25 mmol, 1,4 echiv) folosind procedura descrisă pentru  
13 exemplul 105. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, MeOH 5%/diclormetan cu NH<sub>4</sub>OH 0,5%) a dat materialul  
dorit (62 mg) ca un solid alb.

15 <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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,  
17 53,7, 50,6, 48,6, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,5, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,7, 13,5,  
12,8, 10,3.

19 MS(Cl) m/e 783 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.

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

21 **Etapa 111a. 6-(hidroximetil)chinolină**

23 S-a suspendat acid chinolin 6-carboxilic (1,73 g, 10,0 mmol) în 40 ml THF sub N<sub>2</sub> la  
0°C și s-a tratat cu N-etil morfolină (1,3 ml, 10,2 mmol, 1,02 echiv) urmată de adăugarea în  
picătură de cloroformiat de etil (1,1 ml, 11,5 mmol, 1,15 echiv). După agitarea timp de 15  
25 min, soluția s-a filtrat și sărurile rezultate s-au spălat cu THF adițional. Apoi filtratul s-a  
adăugat la o soluție agitată rapid de NaBH<sub>4</sub> (760 mg, 20 mmol) în H<sub>2</sub>O (50 ml). După  
27 agitarea timp de 20 min, amestecul de reacție s-a stins cu soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl și s-a  
extras cu EtOAc (2x50 ml). Partea organică s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
29 și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, hexan/EtOAc 1:3) a dat  
materialul dorit (1,03 g) ca un ulei incolor.

31 MS(Cl) m/e 160 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 111b: 6-(azidometil)chinolină**

33 6-(Hidroximetil)chinolină (0,51 g, 3,21 mmol) și trifenilfosfină (880 mg, 3,36 mmoli,  
1,05 echiv) s-au dizolvat în 15 ml THF anhidru urmat de răcirea până la 0°C. Amestecul de  
35 reacție s-a tratat cu azidă de difenilfosforil (0,81 ml, 3,74 mmol, 1,13 echiv). Amestecul de  
reacție s-a lăsat să se încălzească peste noapte la temperatura camerei, apoi s-a concentrat  
37 sub presiune redusă. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>,30% EtOAc/hexani) a dat materialul dorit  
(320 mg) ca un ulei incolor.

39 MS(Cl) m/e 185 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 111c. 6-(aminometil)chinolină**

41 6-(Azidometil)chinolină (320 mg) și trifenilfosfină (880 mg) s-au dizolvat în 7 ml de  
THF. Amestecul de reacție s-a tratat cu 0,5 ml de H<sub>2</sub>O și s-a refluxat timp de 7 h. Amestecul  
43 de reacție s-a răcit și s-a repartizat între Et<sub>2</sub>O și HCl 1N. Partea apoasă s-a tratat apoi cu  
NaOH 1N până la bazic și s-a extras în EtOAc. Partea organică s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-a  
45 concentrat sub presiune redusă, pentru a da compusul din titlu (70 mg) ca un ulei brun.

MS(Cl) m/e 159 (M+H)<sup>+</sup>.

# RO 123371 B1

- Exemplul 112.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -* 1  
*CH<sub>2</sub>CH=NO(fenil)*
- S-au dizolvat compusul din exemplul 104 (200 mg, 0,313 mmol) și O-fenilhidroxilamină 3  
HCl (138 mg, 0,948 mmol, 3,0 echiv) în 4 ml MeOH. S-a adăugat trietilamină (118 μl,  
0,847 mmoli, 2,7 echiv) și masa de reacție s-a agitat la reflux timp de 3 h. Masa de reacție 5  
s-a răcit și s-a stins cu soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>. Amestecul de reacție s-a extras cu  
diclormetan (2x25 ml) și porțiunile organice combinate s-au spălat cu H<sub>2</sub>O și saramură. Partea 7  
organică s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>,  
5% MeOH/diclormetan cu 0,2% NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (150 mg, amestec de izomeri 9  
oximă 3:2) ca un solid colorat în violet.
- <sup>13</sup>CRMN(CDCl<sub>3</sub>) δ 218,1, 217,4, 205,0, 169,9, 169,8, 159,1, 159,1, 157,9, 157,6, 152,9, 150,8, 11  
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, 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, 13  
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,  
14,5, 14,5, 14,4, 13,5, 13,5, 10,4, 10,2. 15
- MS(Cl) m/e 732 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru C<sub>38</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>. Găsit C, 62,30, H 7,76, N 5,74.
- Exemplul 113.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -* 17  
*CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(fenil)*
- Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 220 (201 mg, 0,314 mmol) 19  
și O-benzilhidroxilamină·HCl (150 mg, 0,940 mmol, 3,0 echiv) folosind procedura descrisă  
pentru exemplul 112. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/diclormetan cu 0,2% NH<sub>4</sub>OH) a dat 21  
materialul dorit (170 mg, amestec de izomeri de oximă 2:1) ca un solid alb.
- <sup>13</sup>CRMN(CDCl<sub>3</sub>) δ 218,1, 217,1, 205,1, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 150,5, 147,8, 138,1, 137,8, 23  
128,0, 127,8, 103,3, 103,3, 83,7, 83,7, 79,6, 79,5, 77,5, 77,3, 77,0, 76,9, 76,1, 76,0, 70,4,  
69,7, 66,0, 60,5, 58,2, 58,1, 58,0, 51,0, 51,0, 46,8, 46,5, 45,0, 44,9, 40,3, 38,9, 38,7, 37,6, 25  
28,4, 22,5, 22,4, 21,3, 20,6, 20,2, 18,2, 18,1, 14,8, 14,7, 14,6, 14,4, 13,7, 13,7, 10,6, 10,5.
- MS(Cl) m/e 746 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru C<sub>39</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>. Găsit C, 62,89, H 8,04, N 5,42. 27
- Exemplul 114.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -* 29  
*CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(4-NO<sub>2</sub>-fenil)*
- Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 104 (200 mg,  
0,313 mmoli) și O-(4-nitrobenzil)hidroxilamină·HCl (192 mg, 0,938 mmol, 3,0 echiv) folosind 31  
procedura descrisă pentru exemplul 112. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/diclormetan cu 0,2%  
NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (184 mg, amestec de izomeri de oximă 2:1) ca un solid alb. 33
- <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 218,2, 217,3, 205,0, 169,9, 169,7, 157,8, 151,2, 148,7, 147,4, 145,4,  
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, 35  
76,8, 74,5, 74,3, 70,2, 69,6, 65,8, 60,2, 58,0, 57,9, 57,8, 51,0, 50,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,7,  
40,2, 38,7, 38,5, 37,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,1, 18,1, 17,9, 14,8, 14,5, 14,5, 37  
14,4, 13,5, 10,5, 10,3.
- MS(Cl) m/e 791 (M+H)<sup>+</sup>. 39
- Exemplul 115.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -* 41  
*CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(4-chinolil)*
- Compusul din exemplul 104 (200 mg, 0,313 mmol) și O-(4-chinolil)metilhidroxilamină 43  
(200 mg, 0,86 mmol, 2,7 echiv) s-au dizolvat în 4 ml MeOH. S-a adăugat pTSA·H<sub>2</sub>O catalitic  
și reacția s-a agitat la reflux timp de 2 h. Reacția s-a răcit și s-a stins cu soluție saturată de 45  
NaHCO<sub>3</sub>. Amestecul de reacție s-a extras cu diclormetan (2x25 ml) și părțile organice  
combinat s-au spălat cu H<sub>2</sub>O și saramură. Partea organică s-a uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-a 47  
concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/diclormetan cu 0,2%  
NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (226 mg, amestec de izomeri de oximă 2:1) ca un solid alb.

# RO 123371 B1

1  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218,1, 217,1, 205,0, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 151,3, 150,3, 148,7,  
148,0, 143,2, 143,2, 130,1, 130,0, 129,1, 129,1, 126,7, 126,2, 126,2, 123,4, 123,3, 119,9,  
3 119,6, 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, 60,3,  
5 58,1, 58,0, 57,9, 51,0, 50,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,5, 37,5, 37,5, 28,2, 22,4,  
21,2, 21,2, 20,5, 20,2, 18,1, 18,0, 14,9, 14,6, 14,5, 13,6, 13,6, 10,6, 10,3.

MS(Cl) m/e 797 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru  $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}$ . Găsit C, 63,46, H 7,80, N 6,87.

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

## Etapa 115a. N-(4-chinolil)metoxifthalimidă

9 S-au dizolvat 4-(hidroximetil)chinolină (1,20 g, 7,55 mmol), trifenilfosfină (2,27 g,  
8,66 mmol, 1,15 echiv) și N-hidroxifthalimidă (1,42 g, 8,71 mmol, 1,15 echiv) în 40 ml THF  
11 anhidru. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (1,44 ml, 9,15 mmol, 1,21 echiv)  
și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu  $\text{Et}_2\text{O}$   
13 și s-a filtrat. Solidul rezultat s-a dizolvat în diclormetan și s-a spălat cu NaOH 1N,  $\text{H}_2\text{O}$  și  
saramură. Partea organică s-a uscat pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și s-a concentrat sub presiune redusă,  
15 pentru a da compusul din titlu (2,03 g) ca un solid alb pufos.

MS(Cl) m/e 305 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 115b: O-(4-chinolil)metilhidroxilamină

17 S-a suspendat N-(4-chinolil)metoxi ftalimidă (2,00 g) în EtOH 95% și s-a adăugat  
19 hidrazină (0,30 ml). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 3 h și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a  
concentrat sub presiune redusă și apoi s-a preluat într-o cantitate mică de diclormetan. Can-  
21 titatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat  
sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (1,44 g) ca un ulei galben.

23 MS(Cl) m/e 175 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Exemplul 116.** Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este-  
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (2-chinolil)

27 Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 104 (206 mg,  
0,322 mmoli) și O-(2-chinolil)metilhidroxilamină (120 mg, 0,681 mmol, 2,1 echiv) folosind  
procedura descrisă pentru exemplul 115. Cromatografia ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/diclormetan cu  
29  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,2%) a dat materialul dorit (185 mg, amestec de izomeri de oximă 3:1) ca un solid  
alb.

31  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  
33 79,6, 79,4, 77,3, 77,0, 76,9, 76,9, 76,8, 76,7, 70,2, 69,5, 65,8, 60,4, 58,0, 58,0, 50,9, 46,5,  
46,4, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,4, 37,4, 28,2, 22,3, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,1, 18,1, 18,0,  
35 14,5, 14,4, 14,3, 13,5, 10,4, 10,3.

MS(Cl) m/e 797 (M+H)<sup>+</sup>.

37 Reactivul O-(2-chinolil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează:

## Etapa 116a. N-(2-chinolil) metoxifthalimidă

39 S-au dizolvat 2-(hidroximetil)chinolină (1,20 g, 7,55 mmol), trifenilfosfină (1,00 g,  
6,29 mmol, 1,05 echiv) și N-hidroxifthalimidă (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 echiv) în 25 ml THF  
41 anhidru. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,05 echiv)  
și masa de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat pentru a da un  
43 solid alb. Filtratul s-a concentrat și o a doua recoltă de material s-a obținut prin triturare cu  
 $\text{Et}_2\text{O}$ . Acesta s-a combinat cu solidul original și s-a recristalizat din EtOH pentru a da  
45 produsul dorit (1,53 g) ca un solid alb pufos. MS(Cl) m/e 305 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 116b. O-(2-chinolil)metilhidroxilamină

47 S-a suspendat N-(2-chinolil)metoxi ftalimidă (1,53 g) în EtOH 95% 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

# RO 123371 B1

concentrat sub presiune redusă și apoi s-a preluat într-o cantitate mică de diclormetan. 1  
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. 3  
MS(Cl) m/e 175 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 117.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -* 5  
*CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub> (3-chinolil)*

Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 104 (250 mg, 7  
0,391 mmoli) și O-(3-chinolil)metilhidroxilamină (160 mg, 0,909 mmoli, 2,3 echiv) folosind  
procedura descrisă pentru exemplul 115. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/diclormetan cu 9  
0,2% NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (202 mg, amestec de izomeri de oximă 2:1) ca un solid  
alb. 11

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 217,9, 217,1, 204,9, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 151,0, 150,9, 148,4,  
147,8, 135,4, 135,4, 135,2, 130,6, 130,5, 129,3, 129,2, 128,0, 127,9, 126,6, 126,5, 103,2, 13  
83,6, 83,5, 79,5, 79,4, 77,2, 76,9, 76,7, 73,7, 73,4, 70,3, 69,6, 65,9, 60,3, 58,1, 57,9, 51,0,  
50,9, 46,7, 46,4, 44,9, 44,7, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,2, 22,2, 21,2, 20,4, 18,1, 18,0, 14,7,  
14,6, 14,4, 13,6, 13,5, 10,5, 10,3. 15

MS(Cl) m/e 797 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>. Găsit C 63,00, H 7,56, N 6,79. 17

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

**Etapa 117a.** *N-(3-chinolil)metoxifthalimidă* 19

S-au dizolvat 2-(hidroximetil)chinolină (400 mg, 2,52 mmol), trifenilfosfină (692 mg,  
2,64 mmol, 1,05 echiv) și N-hidroxifthalimidă (430 mg, 2,64 mmoli, 1,05 echiv) în 10 ml THF 21  
anhidru. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (0,44 ml, 2,80 mmol, 1,11 echiv)  
și masa de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a introdus într-un frigider 23  
timp de 2 h și apoi s-a filtrat pentru a da produsul dorit (0,69 g) ca un solid pufos alb.

MS(Cl) m/e 305 (M+H)<sup>+</sup>. 25

**Etapa 117b.** *O-(3-chinolil)metilhidroxilamină*

S-a suspendat N-(3-chinolil) metoxifthalimidă (0,69 g) în EtOH 95% și s-a adăugat 27  
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 preluat într-o cantitate mică de diclormetan. 29  
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. 31  
MS(Cl) m/e 175 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 118.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -* 33  
*CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(6-chinolil)*

**[0194]** Compusul din titlu s-a preparat din compusul din exemplul 104 (120 mg, 35  
0,186 mmoli) și O-(6-chinolil)metilhidroxilamină (92 mg, 0,529 mmoli, 2,8 echiv) folosind  
procedura descrisă în exemplu 115. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/diclormetan cu 0,2% 37  
NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (89 mg, amestec de izomeri de oximă 3:1) ca un solid alb.

<sup>13</sup>CRMN(CDCl<sub>3</sub>) δ 217,9, 217,1, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,6, 150,1, 148,0, 39  
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, 41  
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. 43

MS(Cl) m/e 797 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>; Găsit C 63,03 H 7,60 N 6,69

Reactivul O-(6-chinolil)metilhidroxilamin s-a preparat după cum urmează: 45

**Etapa 118a.** *N-(6-chinolil)metoxifthalimida*

6-(Hidroximetil)chinolină (520 mg, 3,27 mmoli), trifenil fosfină (900 mg, 3,44 mmoli, 47  
1,05 echiv) și N-hidroxifthalimidă (560 mg, 3,43 mmoli, 1,05 echiv) s-au dizolvat în 25 ml de

# RO 123371 B1

1 THF anhidru. Apoi s-a adăugat prin picurare dietilazodicarboxilat (574  $\mu$ l, 3,63 mmoli,  
3 1,11 echiv) și masa de reacție s-a agitat peste. 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 triturarea  
5 cu Et<sub>2</sub>O. Acesta s-a combinat cu solidul inițial și s-a recristalizat din EtOH pentru a da  
produsul dorit (782 mg) ca un solid pufos.

MS(Cl) m/e 305 (M+H)<sup>+</sup>.

7 **Etapa 118b.** *O-(2-chinolil)metilhidroxilamina*

8 N-(2-chinolil)methoxiftalimida (782 mg) s-a suspendat în EtOH 95% și s-a adăugat  
9 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 redusă de diclorometan.  
11 Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a  
concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (480 mg) ca un ulei  
13 galben.

MS(Cl) m/e 175 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Exemplul 119.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-  
CH=NOCH<sub>2</sub>(1-naftil)*

17 Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 104 (117 mg,  
0,183 mmol) și O-(1-naftil)metilhidroxilamină (80 mg, 0,462 mmol, 2,5 echiv) folosind proce-  
19 dura descrisă pentru exemplul 115. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2%  
NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (112 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.

21 <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  217,8, 217,0, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 150,3, 147,7, 133,7,  
133,1, 131,8, 128,7, 128,6, 128,4, 127,1, 126,8, 126,2, 125,6, 125,3, 124,1, 103,1, 103,1,  
23 83,6, 79,5, 79,3, 77,2, 77,0, 76,9, 74,7, 74,3, 70,3, 69,6, 65,9, 60,5, 58,1, 58,0, 51,0, 50,9,  
46,6, 46,3, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,3, 22,4, 22,3, 21,2, 20,5, 20,0, 14,6, 14,5,  
25 14,1, 13,6, 10,5, 10,3.

MS(Cl) m/e 796 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>; Găsit C 64,91 H 7,80 N 5,06.

27 Reactivul O-(1-naftil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează:

29 **Etapa 119a.** *N-(1-naftil)metoxiftalimidă*

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

35 MS(Cl) m/e 321 (M+H)<sup>+</sup>.

37 **Etapa 119b.** *O-(1-naftil)metilhidroxilamină*

38 S-a suspendat N-(1-naftil)metoxi ftalimidă (1,21 g) în 95% EtOH și s-a adăugat  
39 hidrazină (0,20 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.  
41 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 incolor.  
MS(Cl) m/e 174 (M+H)<sup>+</sup>.

43 **Exemplul 120.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -  
CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(2-naftil)*

45 Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 104 (122 mg,  
0,191 mmol) și O-(2-naftil)metilhidroxilamină (62 mg, 0,358 mmol, 1,9 echiv) folosind proce-  
47 dura descrisă pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2%  
NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (100 mg, 3:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.



# RO 123371 B1

<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 217,8, 217,0, 204,9, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,3, 147,8, 135,4, 135,1, 133,2, 132,9, 128,0, 127,9, 127,5, 127,0, 126,7, 126,1, 125,8, 125,7, 125,7, 125,6, 103,1, 83,5, 83,5, 79,4, 79,3, 77,1, 76,9, 76,8, 76,1, 75,9, 70,2, 69,5, 65,8, 60,3, 58,0, 57,9, 57,9, 50,9, 46,6, 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, 14,4, 14,2, 13,5, 10,4, 10,2.	1
MS(Cl) m/e 796 (M+H) <sup>+</sup> . Anal. calc. pentru C <sub>43</sub> H <sub>61</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> . Găsit C 64,59, H 7,72, N 5,14.	3
Reactivul O-(2-naftil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează:	5
<b>Etapa 120a. N-(2-naftil)metoxiftalimidă</b>	7
S-au dizolvat 2-(hidroximetil)naftalină (1,00 g, 6,33 mmol), trifenilfosfină (1,73 g, 6,60 mmol, 1,04 echiv) și N-hidroxiftalimidă (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 echiv) în 25 ml THF uscat. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 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, s-a spălat cu Et <sub>2</sub> O pentru a da produsul (1,38 g) ca un solid alb.	9
MS(Cl) m/e 321 (M+H) <sup>+</sup> .	11
<b>Etapa 120b. O-(2-naftil)metilhidroxilamină</b>	13
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 diclormetan. 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.	15
MS(Cl) m/e 174 (M+H) <sup>+</sup> .	17
<b>Exemplul 121. Compus cu formula IX: L este CQ, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHOCH<sub>2</sub>(fenil)</b>	19
Compusul de la exemplul 113 (120 mg, 0,161 mmol) s-a dizolvat în MeOH (5 ml) și s-a tratat cu NaCNBH <sub>3</sub> (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 NaHCO <sub>3</sub> și s-a extras în diclormetan. Partea organică s-a spălat cu NaHCO <sub>3</sub> saturat, H <sub>2</sub> O și saramură, s-a uscat (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO <sub>2</sub> , 5% MeOH/diclormetan cu 0,2% NH <sub>4</sub> OH) a dat materialul dorit (51 mg) ca un solid alb.	21
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> ) 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.	23
MS(Cl) m/e 748 (M+H) <sup>+</sup> .	25
<b>Exemplul 122. Compus cu formula IX: L este CQ, T este NH. R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-NO<sub>2</sub>-fenil)</b>	27
Compusul de la exemplul 114 (64 mg) s-a dizolvat în MeOH (3 ml) și s-a tratat cu NaCNBH <sub>3</sub> (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 NaHCO <sub>3</sub> și s-a extras în diclormetan. Partea organică s-a spălat cu H <sub>2</sub> O și saramură, s-a uscat (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO <sub>2</sub> , 5% MeOH/diclormetan cu 0,2% NH <sub>4</sub> OH) a dat materialul dorit (35 mg) ca un solid alb.	29
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 219,5, 205,5, 170,5, 157,8, 147,2, 146,8, 128,3, 123,4, 102,4, 83,6, 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, 28,2, 22,2, 21,2, 20,7, 18,1, 14,6, 13,5, 13,3, 12,8, 10,2.	31
MS(Cl) m/e 793 (M+H) <sup>+</sup> .	33

# RO 123371 B1

1 **Exemplul 123.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>C(O)-fenil*

2 **Etapa 123a.** *Compusul cu formula IX: L este CQ, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>(OH)-fenil*

3 Compusul de la exemplul 104 (550 mg, 0,87 mmol) s-a dizolvat în 16 ml THF uscat  
4 și s-a răcit până la 0°C sub azot. Apoi s-a adăugat în picătură prin seringă bromură de  
5 fenilmagneziu (soluție 3,0 M în Et<sub>2</sub>O, 3,0 ml, 6,0 mmol, 6,9 echiv). Reacția s-a agitat timp de  
6 50 min, apoi s-a stopat prin adăugare de NH<sub>4</sub>Cl soluție saturată. Amestecul de reacție s-a  
7 extras cu EtOAc și partea organică s-a spălat cu H<sub>2</sub>O și saramură, s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) și s-a  
8 concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2%  
9 NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (295 mg) ca un solid alb.  
10 MS(Cl) m/e 719 (M+H)<sup>+</sup>.

11 **Etapa 123b.** *Compusul cu formula 18, Schema 3b: R\* este H, R<sup>p</sup> este -CH<sub>2</sub>C(OH)-*  
12 *fenil*

13 Compusul de la etapa anterioară (180 mg, 0,250 mmol) s-a dizolvat în 5 ml diclorometan  
14 uscat și s-a tratat cu anhidridă acetică (25 μl, 0,269 mmol, 1,08 echiv).

15 După agitare peste noapte, reacția s-a stopat apoi prin adiție de NaHCO<sub>3</sub> soluție  
16 saturată. Amestecul de reacție s-a extras cu diclorometan și partea organică s-a spălat cu  
17 saramură, s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da materialul  
18 dorit (160 mg) ca un solid alb.

19 MS(Cl) m/e 761 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Etapa 123c.** *Compusul cu formula 18, Schema 3b: R\* este H, R<sup>p</sup> este Ac, R este -*  
21 *CH<sub>2</sub>C(O)-fenil*

22 S-a adăugat DMSO (145 μl, 2,04 mmol, 14 echiv) la o soluție răcită (-78°C) de  
23 clorură de oxalil (145 ml, 1,32 mmol, 9 echiv) în 4 ml diclorometan sub o atmosferă de azot.  
24 Compusul de la etapa anterioară (113 mg, 0,149 mmol) s-a dizolvat în 2 ml diclorometan și  
25 s-a adăugat la reacție, via canulă, pe durata a 15 min. După agitare timp de 1 h, s-a adăugat  
26 Et<sub>2</sub>N (0,37 ml, 2,65 mmol, 18 echiv) la amestecul de reacție și temperatura s-a ridicat încet  
27 până la -20°C. S-a stopat prin adiția unei soluții 5% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> și s-a extras cu diclorometan.  
28 Partea organică s-a spălat cu 5% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O și saramură, s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) și s-a  
29 concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 1:1 acetonă/hexani) a dat materialul  
30 dorit (42 mg) ca o pulbere albă.

31 MS(Cl) m/e 759 (M+H)<sup>+</sup>.

32 **Etapa 123d.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>C(O)-fenil*

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

36 <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 215,4, 206,1, 194,4, 169,6, 157,7, 135,5, 133,0, 128,5, 127,6, 103,0,  
37 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,  
38 22,4, 21,3, 20,2, 18,9, 14,9, 13,9, 13,7, 13,6, 10,5.

39 MS(Cl) m/e 717 (M+H)<sup>+</sup>.

40 **Exemplul 124.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>C(O)-(4-*  
41 *F-fenil)*

42 Compusul din titlu s-a preparat de la compusul din exemplul 124 și bromură de 4-  
43 fluorofenilmagneziu folosind secvența de reacție de la exemplul 123.

44 <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 215,3, 206,0, 169,6, 165,7, 157,7, 131,5, 130,2, 115,6, 103,1, 83,8, 79,7,  
45 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,  
46 20,2, 18,8, 14,8, 13,5, 13,7, 13,5, 10,4.

47 MS(Cl) m/e 735 (M+H)<sup>+</sup>.

# RO 123371 B1

- Exemplul 125.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=NNHC(O)fenil* 1
- Compusul de la exemplul 104 (100 mg, 0,156 mmol) și hirazidă benzoică (50 mg, 0,370 mmol, 2,4 echiv) s-au dizolvat în 3 ml diclorometan anhidru. S-au adăugat site moleculare (4Å) și masa de reacție s-a agitat peste noapte. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (29 mg) ca un solid alb. 3
- <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) 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, 17,8, 15,0, 14,2, 13,3, 13,1, 10,0. 5
- MS(Cl) m/e 759 (M+H)<sup>+</sup>. 7
- Exemplul 126.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(3-chinolil)* 9
- Un amestec al compusului de la exemplul 37 (230 mg) și 10% Pd/C (50 mg) în 30 ml metanol și 15 ml acetat de etil s-a spălat cu un curent de 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. Cromatografia pe silicagel (5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH<sub>4</sub>OH) a dat materialul dorit (175 mg) ca un solid alb. 11
- Anal. calc. pentru C<sub>42</sub>H<sub>65</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>: C 65,35; H, 8,49; N, 5,44. Găsit C, 65,73; H, 8,77; N, 5,16. 13
- Exemplul 127.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>(2(3-chinolil)ciclopropil)* 15
- 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 37 (153 mg, 0,200 mmol) în diclorometan (5,0 ml) la 0°C sub azot. S-a adăugat o cantitate mică (2 mg) de acetat de paladiu și amestecul s-a agitat timp de 20 min, s-a adăugat încă o porțiune 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<sub>4</sub>OH) pentru a da compusul din titlu ca un solid alb. 17
- Anal. calc. pentru C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>: C 66,22; H, 7,88; N, 5,39. Găsit C, 66,05; H, 8,08; N, 5,02. 19
- Exemplul 128.** *Compus cu formula III: R<sup>o</sup> este propanoil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH(3-chinolil)* 21
- La o soluție a compusului de la exemplul 37 (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 NaHCO<sub>3</sub> 5% și saramură, s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (acetona/hexani 1:1) pentru a da compusul din titlu (119 mg) ca o spumă albă. 23
- Anal. calc. pentru C<sub>45</sub>H<sub>63</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>: C 65,75; H, 7,72; N, 5,11. Găsit C, 65,67; H, 7,92; N, 4,77. 25
- Exemplul 129.** *Compus cu formula III: R<sup>o</sup> este etilsuccinoil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH(3-chinolil)* 27
- La o soluție a compusului de la exemplul 37 (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 de NaHCO<sub>3</sub> 5% și saramură, s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel ( acetona/hexani 1:1) pentru a da compusul din titlu (110 mg) ca o spumă albă. Anal. calc. pentru C<sub>48</sub>H<sub>67</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>·H<sub>2</sub>O: C 63,21; H, 7,63; N, 4,61. Găsit C, 63,08; H, 7,50; N, 4,20. 29
- Exemplul 130.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C=H* 31
- Etapa 130a.** *Compusul 4 din Schema 1a: V este N-O-(1-izopropoxiciclohexil), R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H, R<sup>o</sup> este trimetilsilil* 33
- 35
- 37
- 39
- 41
- 43
- 45
- 47
- 49

# RO 123371 B1

1 La o soluție de 2',4''-bis-O-trimetilsilileritromicină A 9-[O-(1-izopropoxiciclohexil)oximă  
(100 g, 96,9 mmol, preparată conform metodei din brevetul **US 4.990.602**) în THF (200 ml),  
3 sub azot, s-a adăugat DMSO anhidru (200 ml) și amestecul s-a răcit până la 0°C. La această  
soluție s-a adăugat sub o atmosferă de N<sub>2</sub> bromură de propargil (27 ml, 240 mmol, 80% în  
5 greutate în toluen), urmată de o soluție de KOH anhidru (13,6 g, 240 mmol) în DMSO  
anhidru (300 ml) pe durata a 25 min și amestecul s-a agitat energic timp de 1 h la 0°C. S-au  
7 adăugat KOH suplimentar (10,9 g, 190 mmol) și bromură de propargil (21 ml, 190 mmol) și  
amestecul s-a agitat la 0°C sub N<sub>2</sub> timp de 1,5 h. Această adăugare a KOH și a bromurii de  
9 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<sub>4</sub>). Îndepărtarea  
11 solventului sub vid a dat produsul brut (108 g) care s-a preluat direct în etapa următoare.

## **Etapa 130b.** *Compusul 5 din Schema 1a: R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H*

13 La compusul de la Etapa 130a (108 g) în CH<sub>3</sub>CN (300 ml) s-a adăugat apă (150 ml)  
și acid acetic (glacial, 200 ml) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei pentru  
15 aproximativ 20 h. Solventul s-a îndepărtat apoi sub vid la 40°C și reziduul s-a preluat în  
EtOAc și s-a spălat succesiv cu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% și saramură. Faza organică s-a uscat apoi pe  
17 MgSO<sub>4</sub>, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da compusul din titlu (74 g) ca o spumă brună,  
care s-a preluat direct în etapa următoare.

## **Etapa 130c.** *Compusul 6 din Schema 1a: R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H*

19 Compusul de la etapa 130b (74 g) s-a dizolvat în etanol (550 ml) și s-a diluat cu apă  
21 (550 ml). La acest soluție s-a adăugat azotit de sodiu (33 g, 0,48 mol) și amestecul de  
reacție s-a agitat la temperatura camerei timp 15 min. S-au adăugat apoi HCl 4M (125 ml,  
23 0,48 mol) la temperatura ambiantă pe durata a 15 min, amestecul s-a încălzit până la 70°C  
timp de două ore, apoi s-a răcit la temperatura camerei. Amestecul s-a extras cu acetat de  
25 etil și faza organică s-a spălat cu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% și saramură, apoi s-a uscat pe MgSO<sub>4</sub>, s-a  
filtrat și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu  
27 1% metanol/diclorometan conținând 0,5% hidroxid de amoniu. Compusul s-a cristalizat din  
acetonitril pentru a da compusul din titlu (27 g).

## **Etapa 130d.** *Compusul 6A din Schema 1b: R<sup>p</sup> este acetil. R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H*

29 La o soluție de 19 g (246 mmoli) de compus de la etapa 130c în diclorometan anhidru  
31 (100 ml) s-au adăugat 4-dimetilaminopiridină (105 mg) și trietilamină (7,16 ml, 52 mmol).  
Amestecul s-a răcit până la aproximativ 15°C într-o baie de răcire cu apă și s-a adăugat  
33 anhidridă acetică (5,5 ml, 59 mmoli) pe durata a 5 min. După agitarea la 15°C timp de 5 min,  
s-a îndepărtat baia de de răcire cu apă și reacția s-a agitat la temperatura ambiantă timp de  
35 4 h. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat succesiv cu carbonat de sodiu 5%  
apos (de două ori), apă (de două ori) și saramură. Extractele organice s-au uscat pe sulfat  
37 de magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat *în vid*. Uscarea până la greutate constantă sub  
vid înaintat a condus la obținerea compusului din titlu (21 g).

## **Etapa 130e.** *Compusul 6B din Schema 1b: R<sup>p</sup> este acetil. R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H*

39 La o soluție a compusului de la etapa 130d (21 g, 24,5 mmol) la 0°C în THF (128 ml)  
41 și dimetilsulfoxid (48 ml) s-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (14,3 g, 88,3 mmoli). După  
agitare timp de 5 min, s-a adăugat în porțiuni pe durata a 1 h, sub o atmosferă de azot,  
43 hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 1,3 g, 32,5 mmol). După terminarea adității,  
s-a îndepărtat baia de răcire și amestecul s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 3,5 h.  
45 Masa de reacție s-a răcit din nou până la 0°C, s-a diluat cu acetat de etil (400 ml) și s-a stins  
cu bicarbonat de sodiu 5% apos (50 ml). Straturile organice s-au spălat succesiv cu apă și  
47 saramură, apoi s-au uscat pe sulfat de magneziu. Soluția s-a filtrat și filtratul s-a concentrat  
*în vid* și s-a uscat până la greutate constantă pentru a se obține compusul din titlu (23 g),  
49 care s-a preluat direct pentru etapa următoare.

# RO 123371 B1

- Etapa 130f.** *Compusul 6C din Schema 1b: R<sup>p</sup> este acetil, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H* 1  
Un vas cu presiune conținând compusul de la etapa 130e (23 g, 24 mmoli) în acetonitril (250 ml) s-a răcit până la -78°C. Un volum egal de amoniac lichid (250 mililitri) s-a condensat în vasul de reacție care apoi s-a etanșat și s-a lăsat să se încălzească cu agitare la temperatura ambiantă. După 20 h, masa de reacție s-a răcit din nou până la -78°C, vasul de presiune s-a deschis și masa de reacție s-a lăsat să se încălzească cu agitare la temperatura ambiantă. Când tot amoniacul lichid s-a evaporat, s-a îndepărtat acetonitrilul *in vid* și reziduul s-a uscat la greutate constantă, pentru a se obține compusul din titlu (21 g). 3 5 7
- Etapa 130g.** *Compusul 6D din Schema 1b: R<sup>p</sup> este acetil. R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H* 9  
La o suspensie a compusului de la etapa 130f (21 g) în etanol/apă 1:1(200 ml) la 0°C s-a adăugat acid clorhidric 4M (125 ml) pe durata a 10 min. După îndepărtarea băii de răcire, soluția de reacție s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 26 h. Amestecul s-a diluat cu apă, s-a răcit până la 0°C și s-a alcalinizat până la pH 10 cu hidroxid de sodiu 2N. Apoi amestecul s-a extras cu acetat de etil (400 ml) și straturile organice s-au spălat cu saramură. Extractele organice s-au uscat pe sulfat pe magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat *in vid*. Uscarea până la greutate constantă a condus la obținerea a 18 g produs brut care s-a cristalizat din acetat de etil/hexani pentru a da compusul din titlu (8,5 g). 11 13 15 17
- Etapa 130h.** *Compusul 6E din Schema 1b: R<sup>p</sup> este acetil, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H* 19  
La o soluție de N-clorsuccinimidă (2,3 g, 0,017 moli) în diclormetan (100 ml) s-a adăugat sulfura de metil (1,47 ml, 0,021 moli) pe durata a 5 min. Masa de reacție s-a agitat la -10°C timp de 10 min. O soluție a compusului de la etapa 246 g (8,3 g, 0,012 m) în diclormetan (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 masa de reacție s-a agitat la -10°C timp de 50 min. Amestecul s-a stins apoi cu bicarbonat de sodiu 5% apos (50 ml) și s-a extras cu diclormetan (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 *in 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 se obține compusul din titlu (7,35 g). 21 23 25 27 29
- Etapa 130i.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H* 31  
O probă (72 mg) a compusului de la etapa 130h s-a dizolvat în metanol (8 ml) și s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 18 h. După concentrare sub vid și uscarea până la greutatea constantă la vid ridicat, s-a obținut 65 mg din compusul din titlul pur. 33  
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>33</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> = 637,3700 m/e observat = 637,3718. 35
- Exemplul 131.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H-(3-chinolil)* 37
- Etapa 131a.** *Compusul 6E din Schema 1b: R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H-(3-chinolil)* 39  
Un tub sub presiune echipat cu agitator s-a încărcat cu diclorbis(trifenilfosfin)paladiu(II) (6,2 mg), trietilamină degazată (2,5 ml), N,N-dimetilformamidă degazată (0,5 ml), apoi 3-bromchinolină (93 μl și o probă a compusului de la Etapa 246h (300 mg) și în cele din urmă iodură de cupru (0,84 mg). Masa de reacție 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, masa de reacție s-a diluat cu eter/acetat de etil 1:1 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 *in vid*. Prin uscarea la vid înaintat s-au obținut 374 miligrame produs brut. Produsul brut s-a purificat cu cromatografie pe silicagel folosind acetonă/hexani 30% pentru a da compusul din titlu (280 mg, 78%). 41 43 45 47  
MS(APCI)<sup>+</sup> m/e 806 (M+H)<sup>+</sup>.

# RO 123371 B1

- 1           **Etapa 131 b. Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-H-(3-**  
2           **chinolil)**
- 3           Compusul de la etapa 131a (270 mg) s-a dizolvat în metanol și s-a agitat la tempera-  
4           tura ambiantă timp de 18 h. După concentrare *in vid* și uscare până la greutate constantă  
5           la vid ridicat, s-au obținut 260 mg produs brut. Purificarea cu cromatografie pe silicagel,  
6           eluând cu diclormetan/metanol/hidroxid de amoniu 98:1:1 a dat 221 mg compusul din titlu.  
7           MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> = 764,4122 m/e  
8           observat = 764,4121.
- 9           **Exemplul 132. Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(6-**  
10           **nitro-3-chinolil)**
- 11           Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 131, cu excepția  
12           înlocuirii 3-bromchinolinei cu 6-nitro-3-bromchinolina.
- 13           MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>42</sub>H<sub>57</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub> = 809,3973 m/e  
14           observat = 809,3966.
- 15           **Exemplul 133. Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-fenil**  
16           **Urmând procedura exemplului 131, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu**  
17           **iodobenzen.**
- 18           MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> = 713,4013 m/e  
19           observat = 713,3998.
- 20           **Exemplul 134. Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-naftil**  
21           **Urmând procedura exemplului 131, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei cu**  
22           **1-iodonaftalen.**
- 23           MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> = 763,4170 m/e  
24           observat = 763,4161.
- 25           **Exemplul 135. Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(1-**  
26           **naftil)**
- 27           Urmând procedura exemplului 131, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei cu  
28           2-bromnaftalen.
- 29           MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> = 763,4170 m/e  
30           observat = 763,4150.
- 31           **Exemplul 136. Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(6-**  
32           **metoxi-2-naftil)**
- 33           Urmând procedura exemplului 131, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei cu  
34           6-metoxi-2-bromnaftalen.
- 35           MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>44</sub>H<sub>61</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> = 793,4275 m/e  
36           observat = 793,4256.
- 37           **Exemplul 137. Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(6-**  
38           **clor-2-naftil)**
- 39           Urmând procedura exemplului 131, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei cu 6-cloro-  
40           3-bromochinolină.
- 41           MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>42</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>Cl = 798,3732 m/e  
42           observat = 798,3743.
- 43           **Exemplul 138. Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(6-**  
44           **chinolil)**
- 45           Urmând procedura exemplului 131, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei cu 6-  
46           bromchinolină.
- 47           MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> = 764,4122 m/e  
            observat = 764,4116.

# RO 123371 B1

- Exemplul 139.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(2-metil-6-chinolil)* 1
- Urmând procedura exemplului 131, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei cu 6-brom-2-metilchinolină. 3
- MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>43</sub>H<sub>60</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> = 778,4279 m/e observat = 778,4282. 5
- Exemplul 140.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-(1-feniletetil)* 7
- Urmând procedura Exemplului 131, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei cu alfa-bromstiren. 9
- MS(ESI) m/e 739 (M+H)<sup>+</sup>. 11
- Exemplul 141.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C=C-Br*
- Etapa 141a.** *Compusul 6E din Schema 1c; R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-Br* 13
- La o soluție a compusului exemplului 246, etapa h (100 mg) sub azot, în acetonă (1 ml) s-a adăugat la temperatura ambiantă acid acetic (8,4 microlitri). S-a preparat o a doua soluție conținând N-bromsuccinimidă (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. Masa de reacție 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 (MgSO<sub>4</sub>). 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%). 15
- Etapa 141 b.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-C≡C-Br* 25
- O probă (35 mg) din compusul de la etapa 141a 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 metanol/diclorometan/1% NH<sub>4</sub>OH 5:94:1, pentru a da compusul din titlu (32 mg, 26%). 27
- MS(ESI) m/e 715 (M+H)<sup>+</sup>. 29
- Exemplul 142.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH* 31
- O probă a compusului de la exemplul 141 (100 mg, 0,13 mmol) s-a agitat la reflux cu acid p-toluensulfonic (35 mg, 0,18 mmol) în THF/apă 4:1 (2,5 ml) timp de 3 h. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și această soluție s-a spălat cu soluție 10% de carbonat de sodiu, apă și saramură. Faza organică s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) și solventul s-a îndepărtat pentru a da produsul brut, care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu metanol/cloroform/hidroxid de amoniu 2:97:1 pentru a se obține compusul din titlu (61 mg). MS m/e 689 (M+H)<sup>+</sup>. 33
- Exemplul 143.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH(OH-fenil)* 37
- La o probă a compusului de la Exemplul 104 (550 mg, 0,87 mmoli) în THF anhidru (16 ml) la 0°C sub azot s-a adăugat în picătură o soluție de bromură de fenil magneziu (3,0 M, 2,0 ml, 6,0 mmol) în eter. Amestecul s-a agitat timp de aproximativ 1 h și reacția s-a stins cu soluție saturată de clorură de amoniu. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și această soluție s-a spălat cu apă și saramură și s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Solventul s-a îndepărtat 39

# RO 123371 B1

1 și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu metanol/diclorometan/hidroxid  
de amoniu 10:90:0,5 pentru a da compusul din titlu (235 mg) ca doi izomeri.

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

**Exemplul 144.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este N(NH<sub>2</sub>), R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>*

5 La o probă a compusului de la exemplul 35, etapa b (793 mg, 1,0 mmol) în  
6 acetonitril/apă 9:1 (10 ml) s-a adăugat hidrazină ( soluție apoasă 85%, 0,50 ml, 10,0 mmoli)  
7 și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 zile sub azot. Amestecul s-a diluat  
cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu apă și saramură și s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Solventul  
9 s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând  
metanol/diclorometan/hidroxid de amoniu 5:96:0,5 pentru a se obține compusul din titlu (91 mg).  
11 MS m/e 654 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 145.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este N(NH<sub>2</sub>), R este -  
13 CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil)*

15 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția  
înlocuirii compusului de la exemplul 144 cu compusul din exemplul 66.  
MS m/e 781 (M+H)<sup>+</sup>.

17 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> = 781,4176;  
Găsit = 781,4188.

19 **Exemplul 146 (referință).** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este propil.*

21 O soluție a compusului care rezultă din exemplul 1 (122 mg, 0,2 mmoli) în etanol s-a  
spălat cu un curent cu azot și s-a adăugat paladiu 10% pe cărbune (20 mg). Amestecul s-a  
23 spălat apoi cu un curent de hidrogen și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte sub  
presiune pozitivă de hidrogen. Amestecul de reacție s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru  
a se obține o sticlă. Cromatografia pe silicagel (diclorometan-metanol-amoniac 95:5:0,5) a  
25 condus la obținerea compusului din titlu ca un solid alb.

27 <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 220,2 (C-9), 206,5 (C-3), 169,9 (C-1), 102,7, 78,1, 77,7, 75,7, 74,1, 70,3,  
69,4, 65,9, 64,5, 50,6, 45,4, 44,7, 40,2, 38,8, 37,5, 28,4, 22,3, 21,9, 21,3, 20,3, 18,3, 16,5,  
14,9, 14,7, 12,4, 10,6, 10,2.

29 MS (FAB)+m/e 616 (M+H)<sup>+</sup>.

31 **Exemplul 147** *Compus cu formula IX: L este CO, T este N(NH<sub>2</sub>), R este -  
CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(3-chinolil)*

33 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 146, cu excepția  
înlocuirii compusului de la exemplul 144 cu compusul din exemplul 146.  
MS m/e 768 (M+H)<sup>+</sup>.

35 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>42</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>=768,4435; Găsit =  
768,4437.

37 **Exemplul 148.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-  
naftil*

39 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția  
înlocuirii 3-bromchinolinei exemplului 67 cu 1-bromnaftalenă.

41 MS m/e 764 (M+H)<sup>+</sup>.

43 **Exemplul 149.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-  
(2-furanil)-6-chinolil)*

45 Un amestec dintr-o probă a derivatului 2'-acetilat a compusului exemplului 103  
(acetilat prin procedura Exemplului 66, Etapa a) (177 mg, 0,200 mmoli), 2-(tributilstani) furan  
(78 μl, 0,200 mmol) și Pd(trifenilfosfină)<sub>4</sub> (23 mg, 0,020 mmol) în toluen anhidru, s-a încălzit  
47 într-o eprubetă etanșată la 60°C timp de 20 h. Apoi amestecul s-a diluat cu acetat de etil,



# RO 123371 B1

care s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură și s-a uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând cu acetonă/hexani 1:1, 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 diclormetan/metanol/dimetilamină 95:5:0,5 pentru a da compusul din titlu (102 mg).

MS m/e 832 (M+H)<sup>+</sup>. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>:  $\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{11}$  = 832,4384; Găsit = 832,4384.

**Exemplul 150.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(8-clor-3-chinolil)*

Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 8-clor-3-bromchinolină.

MS m/e 800 (M+H)<sup>+</sup>. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>:  $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{ClN}_3\text{O}_{10}$  = 800,3889; Găsit = 800,3890.

**Exemplul 151.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-clor-2-trifluormetil-6-chinolil)*

Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 178 cu 6-brom-4-clor-2-trifluormetilchinolină.

MS m/e 868 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 152.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-benzoil-2-naftil)*

Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 6-benzoil-2-(trifluormetilsulfoniloxi)naftalină (preparată de la 6-benzoil-2-naftol prin reacția cu anhidridă trifluormetil-sulfonică).

MS m/e 869 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 153.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(7-metoxi-2-naftil)*

Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 7-metoxi-2-(trifluormetilsulfoniloxi)naftalină (preparată de la 7-metoxi-2-naftol prin reacția cu anhidridă trifluormetil-sulfonică).

MS m/e 795 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calc. pentru  $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{11} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$  C, 65,73; H, 7,90; N, 3,48. Găsit C, 65,62; H, 8,06; N, 3,49.

**Exemplul 154.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-fenil-6-chinolil)*

Un amestec dintr-o probă a derivatului 2'-acetilat a compusului din exemplul 103 (acetilat prin procedura exemplului 66, etapa a) (177 mg, 0,200 mmol), Pd (trifenilfosfină)<sub>4</sub> (11,5 mg, 0,010 mmol), CuBr (1,43 mg) și (tributilstanil)benzen (78,3 μl) în dioxan (2 ml), s-a încălzit într-o eprubetă etanșată la 100°C timp de 15 h. Apoi amestecul s-a diluat cu acetat de etil, care s-a spălat cu carbonat de sodiu 5% apos și saramură și s-a uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține 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, pentru a da compusul din titlu (54,2 mg).

MS m/e 842 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 155.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-(2-piridil)-6-chinolil)*

Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 154, cu excepția înlocuirii 2-(tributilstanil)furanului de la exemplul 154 cu 2-(tributilstanil)piridină.

MS m/e 841 (M+H)<sup>+</sup>.

# RO 123371 B1

1 **Exemplul 156.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-*  
2 *(2-tiofenil)-6-chinolil)*

3 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 154, cu excepția  
4 înlocuirii 2-(tributilstanil)furanului de la exemplul 154 cu 2-(tributilstanil)tiofen.

5 MS m/e 848 (M+H)<sup>+</sup>.

6 **Exemplul 157.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-*  
7 *metilnaftil)*

8 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlo-  
9 cuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 35, etapa c și înlocuirii  
10 3-bromochinolinei de la exemplul 67 cu 1-brom-4-metilnaftalină.

11 MS m/e 779 (M+H)<sup>+</sup>. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>44</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>  
12 = 799,4483; Găsit = 799,4495.

13 **Exemplul 158.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-*  
14 *β-D-galactopiranozil-2-naftil)*

15 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlocuirii  
16 compusului 2'-acetilat al exemplului 66 cu compusul 2'-benzoilat de la exemplul 35, etapa  
17 c și a înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 6-brom-2-naftil-β-D-galactopiranozidă  
18 (obținută de la Sigma Aldrich).

19 MS m/e 943 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Exemplul 159.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(7-*  
21 *chinolil)*

22 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlo-  
23 cuirii compusului 2'-acetilat al exemplului 35 cu compusul 2'-benzoilat de la exemplul 66,  
24 etapa c și a înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 7-(trifluormetilsulfonil)chinolină.

25 MS m/e 766 (M+H)<sup>+</sup>.

26 **Exemplul 160.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-*  
27 *fluornaftil)*

28 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlo-  
29 cuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 66, etapa c și a  
30 înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 1-brom-4-fluornaftalină.

31 MS m/e 783 (M+H)<sup>+</sup>. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>10</sub>  
32 = 783,4227; Găsit = 783,4223.

33 **Exemplul 161.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH<sub>2</sub>, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-*  
34 *(3-bifenil)*

35 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlo-  
36 cuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 66, etapa c și a înlocuirii  
37 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 3-bromobifenil.

38 MS m/e 791 (M+H)<sup>+</sup>. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>45</sub>H<sub>63</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>  
39 = 791,4483; Găsit = 791,4492.

40 **Exemplul 162.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(5-*  
41 *nitronaftil)*

42 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlo-  
43 cuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 35, etapa c și a  
44 înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 1-brom-5-nitronaftalină.

# RO 123371 B1

- Exemplul 163.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-pirolilfenil)* 1
- Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 66, etapa c și a înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 1-(4-iodfenil)pirol. 3
- MS m/e 780 (M+H)<sup>+</sup>. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>=780,4430; Găsit = 780,4424. 5
- Exemplul 164.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-metoxi-2-naftil)* 9
- Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 66, etapa c și a înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 2-brom-6-metoxinaftalină. 11
- MS m/e 795 (M+H)<sup>+</sup>. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>44</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> = 795,4426; Găsit = 795,4426. 13
- Exemplul 165.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>3</sub>CH=CH-(3,5-diclorofenil)* 15
- Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 66, etapa c și a înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 1,3-diclor-5-iodbenzen. 17
- MS m/e 783 (M+H)<sup>+</sup>. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>=782,3390; Găsit = 783,3392. 19
- Exemplul 166.** *Compus cu formula IX: T, este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-(3-iodfenil)* 21
- 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-iodbenzil, pentru a se prepara compusul 9 din Schema 2a, în care R este 3-iodfenilmetil și R<sup>p</sup> este benzoil, apoi tratarea acestui compus conform procedurilor exemplului 35. 23
- MS m/e 815 (M+H)<sup>+</sup>. 25
- Exemplul 167.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>-(3-(2-furanil)fenil)* 27
- Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 149, cu excepția înlocuirii compusului de la exemplul 148 cu compusul din exemplul 149. MS m/e 689 (M+H)<sup>+</sup>. 29
- Exemplul 168.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-hidroxi-2-naftil)* 31
- Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura Exemplului 67, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al Exemplului 35, Etapa c și a înlocuirii 3-bromchinolinei de la Exemplul 67 cu 6-brom-2-naftol. 33
- MS m/e 781 (M+H)<sup>+</sup>. 37
- Exemplul 169.** *Compus cu formula IX: L este CO. T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-(2-brometoxi)-2-naftil)* 39
- Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 6-brom-2-(2-brometoxi)naftalină. MS m/e 887 (M+H)<sup>+</sup>. 41
- Exemplul 170.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-(2-tetrazolil)etoxi-2-naftil)* 43
- La o probă a compusului de la exemplul 169 (371 mg, 0,4 mmol) în acetonitril (4 ml) s-a adăugat tetrazol (138 mg, 2 mmol) și trietilamină (0,556 ml, 4 mmoli) și amestecul s-a 45
- 47

# RO 123371 B1

1 încălzit la 60°C peste noapte sub azot. Volatilele s-au îndepărtat în vid și reziduul s-a  
2 dizolvat în acetat de etil. Această soluție s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și  
3 saramură, s-a uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe  
4 silicagel, eluând 97:3:0,5 diclormetan/metanol/hidroxid de amoniu. Acest produs s-a agitat  
5 în metanol la temperatura camerei timp de 2 zile apoi produsul s-a purificat prin  
6 cromatografie pe silicagel, eluând cu diclormetan/metanol/ hidroxid de amoniu 99:1:0,5.  
7 MS m/e 877 (M+H)<sup>+</sup>.

8 **Exemplul 171.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-*  
9 *naftil*

10 Compusul din titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 67, cu excepția  
11 înlocuirii 3-bromchinolinei de la exemplul 67 cu 1-bromnaftalină.  
12 MS m/e xxx (M+H)<sup>+</sup>.

13 **Exemplul 172.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH. R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(2-*  
14 *feniletetil)*

15 Urmând procedura exemplului 131, cu excepția înlocuirii 3-bromchinolinei cu beta-  
16 bromstiren.

17 MS m/e 739 (M+H)<sup>+</sup>.

18 **Exemplul 173.** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(5-*  
19 *(3-izoxazolil)-2-tiofenil)*

20 **Etapa 173a.** *Compusul 37 din Schema 7 în care R<sup>BB</sup> este OH*

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

30 **Etapa 173b.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R<sub>c</sub> este acetil, R este-*  
31 *CH<sub>2</sub>-CH=CH-(5-(3-izoxatolil)-2-tiofenil)*

32 Un tub sub presiune echipat cu agitator s-a încărcat cu 100 mg (0,138 mmol) din  
33 compusul rezultat de la etapa 173a, carbonat de potasiu (42 mg, 0,3 mmol), 2-brom-5-  
34 (izoxazol-3-il)tiofen (48 mg, 0,21 mmol), acetat de paladiu(II) (0,15 mg, 0,7 mmol), 0,75 ml  
35 acetonă și 0,75 ml apă. Pentru a degaza reacția s-au realizat două cicluri înghețare-  
36 pompare-dezghețare. Eprubeta de reacție s-a etanșat apoi sub azot și s-a încălzit la 65°C  
37 timp de 2 h. Amestecul s-au diluat cu acetat de etil și s-a spălat succesiv cu apă, apoi cu  
38 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 înaintat pentru a obține 140 mg produs brut.

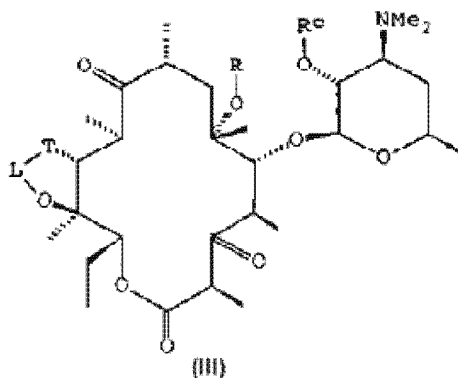
40 **Etapa 173c.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH. R este -CH<sub>2</sub>-CH=CH-(5-*  
41 *(3-izoxatolil)-2-tiofenil)*

42 Compusul rezultat de la etapa 173b (140 mg) s-a dizolvat în 5 ml metanol și soluția  
43 s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 20 h. Soluția s-a concentrat în vid și s-a uscat  
44 până la greutate constantă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, eluând  
45 cu diclormetan/metanol/hidroxid de amoniu 98:1:1 pentru a se obține 34 mg de compus titlu.  
46 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>S: 788,3792 Observat  
47 788,3809.

# RO 123371 B1

## Revendicări

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



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,  
**caracterizat prin aceea că**

$R^c$  este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare;

L este metilen sau carbonil, cu condiția că atunci când L este metilen, T este -O-,

T este selectat din grupul constând din -O-, -NH-, și  $N(W-R^d)$ -, în care W este absent sau  
 este selectat din grupul conținând din -O-, -NH-CO-, -N=CH- și -NH-; și

$R^d$  este selectat din grupul constând din

- (1) hidrogen,
- (2) alchil  $C_1-C_6$  substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din
  - (a) aril,
  - (b) aril substituit,
  - (c) heteroaril,
  - (d) heteroaril-substituit,
  - (e) hidroxi,
  - (f) alcoxi  $C_1-C_6$ ,
  - (g)  $NR^7R^8$ , în care  $R^7$  și  $R^8$  sunt selectați în mod independent dintre hidrogen și alchil  $C_1-C_6$ , sau  $R^7$  și  $R^8$  sunt luați împreună cu atomul de azot de care sunt legați pentru a forma un inel cu 3 până la 7 membri care atunci când inelul are 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(heteroaril-alchil  $C_1-C_6$ )-, -N(heteroaril-alchil  $C_1-C_6$  substituit)- și -S- sau -S(O)n-, în care n este 1 sau 2,

și

- (h)  $-CH_2-M-R^9$

în care M este selectat din grupul constând din:

- (i) -C(O)-NH-,
- (ii) -NH-C(O)-,
- (iii) -NH-,
- (iv) -N=
- (v) -N(CH<sub>3</sub>)-,
- (vi) -NH-C(O)-O-,
- (vii) -NH-C(O)-NH-,

# RO 123371 B1

- 1 (viii) -O-C(O)-NH-,  
3 (ix) -O-C(O)-O-,  
3 (x) -O-  
5 (xi) -S(O)<sub>n</sub>-, în care n este 0, 1 sau 2,  
5 (xii) -C(O)-O-,  
7 (xiii) -O-C(O)-,  
7 și  
9 (xiv) -C(O)-,  
9 și  
11 R<sup>9</sup> este selectat din grupul constând din:  
13 (i) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opțional substituit cu un substituent selectat din  
15 grupul constând din  
17 (aa) aril,  
19 (bb) aril substituit,  
21 (cc) heteroaril, și  
23 (dd) heteroaril substituit,  
25 (ii) aril,  
27 (iii) aril-substituit,  
29 (iv) heteroaril,  
31 (v) heteroaril substituit,  
33 și  
35 (vi) heterocicloalchil,  
37 (3) cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
39 (4) aril,  
41 (5) aril substituit,  
43 (6) heteroaril,  
45 și  
47 (7) heteroaril substituit;  
și  
R este selectat din grupul constând din  
31 (1) metil substituit cu un rest selectat din grupul constând din  
33 (a) -CN,  
35 (b) -F,  
37 (c) -CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, în care R<sup>16</sup> este alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu aril, sau alchil C<sub>1</sub>-  
39 C<sub>3</sub> substituit cu heteroaril,  
41 (d) S(O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup> unde R<sup>10</sup> este alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sau alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu aril  
43 sau alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu heteroaril, și  
45 n = 0, 1, sau 2,  
47 (e) NHC(O)R<sup>10</sup>  
49 (f) NHC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> în care R<sup>11</sup> și R<sup>12</sup> sunt independenți selectați dintre  
51 hidrogen, alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituit cu aril, aril substituit,  
53 heteroaril și heteroaril substituit,  
55 (g) aril,  
57 (h) aril substituit,  
59 (i) heteroaril  
61 și  
63 (j) heteroaril substituit,

# RO 123371 B1

(2)	alchil C <sub>2</sub> -C <sub>10</sub> substituit cu unul sau mai mulți substituiți selectați din grupul constând din	1
(a)	halogen,	3
(b)	hidroxi,	
(c)	alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> ,	5
(d)	alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> ,	
(e)	oxo,	7
(f)	-N <sub>3</sub> ,	
(g)	-CHO,	9
(h)	-O-SO <sub>2</sub> -(alchil C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> substituit),	
(i)	-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> în care R <sup>13</sup> și R <sup>14</sup> sunt selectați din grupul constând din	11
(i)	hidrogen,	
(ii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> ,	13
(iii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit,	
(iv)	alchenil C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> ,	15
(v)	alchenil C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> substituit,	
(vi)	alchinil C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> ,	17
(vii)	alchinil C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> substituit,	
(viii)	aril,	19
(ix)	cicloalchil C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> ,	
(x)	cicloalchil C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> substituit,	21
(xi)	aril substituit,	
(xii)	heterocicloalchil,	23
(xiii)	heterocicloalchil substituit,	
(xiv)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu aril,	25
(xv)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu aril substituit,	
(xvi)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu heterocicloalchil,	27
(xvii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu heterocicloalchil substituit,	
(xviii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu cicloalchil C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> ,	29
(xix)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu cicloalchil C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> substituit,	
(xx)	heteroaril,	31
(xxi)	heteroaril substituit,	
(xxii)	alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu heteroaril,	33
	și	
	(xxiii) alchil C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> substituit cu heteroaril substituit,	35
	sau	
	R <sup>13</sup> și R <sup>14</sup> luați împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un inel heterocicloalchil cu 3-10 membri, care poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din	37
		39
	(i) halogen,	41
	(ii) hidroxi,	
	(iii) alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> ,	43
	(iv) alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> ,	
	(v) oxo,	45
	(vi) alchil C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> ,	
	(vii) haloalchil C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> ,	47
	și	
	(vii) alcoxi C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -alchil C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> ,	49

# RO 123371 B1

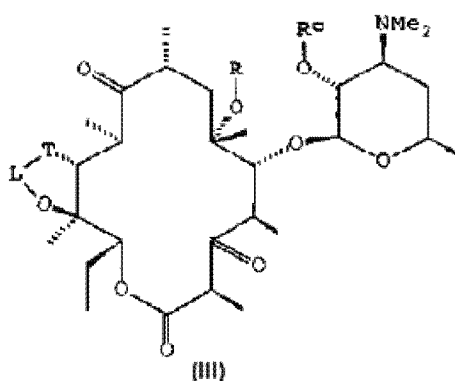
- 1 (j)  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  
2 (k)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  
3 (l)  $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$ ,  
4 (m)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
5 (n)  $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$  în care n este 0, 1 sau 2,  
6 (o) aril,  
7 (p) aril substituit,  
8 (q) heteroaril,  
9 (r) heteroaril substituit,  
10 (s) cicloalchil  $\text{C}_3-\text{C}_8$  substituit,  
11 (t) alchil  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$  substituit cu heteroaril,  
12 (u) heterocicloalchil,  
13 (v) heterocicloalchil substituit,  
14 (w)  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  
15 (x)  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ ,  
16 (y)  $=\text{N}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  
17 (z)  $=\text{N}-\text{R}^9$ ,  
18 (aa)  $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$  și  
19 (bb)  $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;  
20 (3) alchenil  $\text{C}_3$  substituit cu un fragment selectat din grupul constând din  
21 (a) halogen,  
22 (b)  $-\text{CHO}$ ,  
23 (c)  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  
24 (d)  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$ ,  
25 (e)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  
26 (f)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
27 (g) aril,  
28 (h) aril substituit,  
29 (i) heteroaril,  
30 (j) heteroaril substituit,  
31 (k) cicloalchil  $\text{C}_3-\text{C}_7$ ,  
32 și  
33 (l) alchil  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$  substituit cu heteroaril,  
34 (4) alchenil  $\text{C}_4-\text{C}_{10}$ ;  
35 (5) alchenil  $\text{C}_4-\text{C}_{10}$  substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din  
36 grupul constând din  
37 (a) halogen,  
38 (b) alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_3$ ,  
39 (c) oxo,  
40 (d)  $-\text{CHO}$ ,  
41 (e)  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  
42 (f)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  
43 (g)  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  
44 (h)  $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$ ,  
45 (i)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
46 (j)  $\text{O}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ ,  
47 (k) aril,  
48 (l) aril substituit,



# RO 123371 B1

- (m) heteroaril, 1
- (n) heteroaril substituit, 1
- (o) cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, 3
- (p) alchil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> substituit cu heteroaril, 3
- (q) NHC(O)R<sup>10</sup>, 5
- (r) NHC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, 5
- (s) =N-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, 7
- (t) =N-R<sup>9</sup>, 7
- (u) =N-NHC(O)R<sup>10</sup>, 9
- și
- (v) =N-NHC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, 11
- (6) alchinil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; 13
- și
- (7) alchinil C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din 15
- (a) trialchilsilil, 15
- (b) aril, 17
- (c) aril substituit, 17
- (d) heteroaril, 19
- și
- (e) heteroaril substituit. 21

2. Derivat de macrolidă 6-O-substituită în conformitate cu revendicarea 1, cu formula



caracterizat prin aceea că

R<sup>o</sup> este o grupare hidroxi protectoare.

3. Derivat de macrolidă 6-O-substituită, în conformitate cu revendicarea 2, care este selectat din grupul constând din:

derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este acetil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este acetil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil);

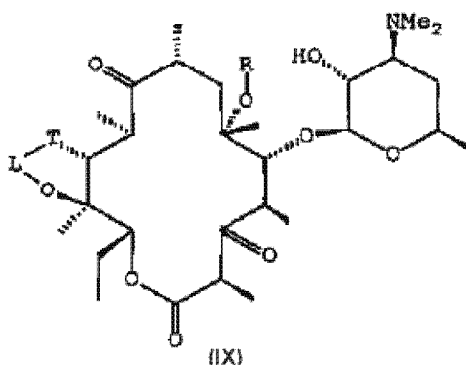
derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este benzoil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil);

derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este propanoil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil); și

derivat cu formula III: R<sup>o</sup> este etilsuccinil, L este CO, T este NH, R este -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinolil).

# RO 123371 B1

1 4. Derivat de macrolidă 6-O-substituită, în conformitate cu revendicarea 1, cu  
formula:



15 5. Derivat de macrolidă 6-O-substituită, în conformitate cu revendicarea 4,  
**caracterizat prin aceea că este selectat din grupul constând din:**

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;

17 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil; derivat cu

formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil;

19 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-clorofenil);

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolil);

21 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ;

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$ ;

23 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ; derivat cu

formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{F}$ ;

25 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil;

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-piridil); derivat cu

27 formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-chinolil); derivat cu formula IX:

L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ ; derivat cu formula IX: L este CO, T

29 este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ;

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-metoxifenil);

31 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-fluorofenil);

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-chinolil);

33 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -fenil;

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2$ -fenil;

35 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2$ -(4-piridil);

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2$ -(4-chinolil);

37 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-piridil);

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-piridil);

39 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-chinolil);

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-chinolil);

41 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-chinolil);

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-chinolil);

43 derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-benzoxazolil);

derivat cu formula IX: L este CO, T este O, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-benzimidazolil);

45 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;

derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil;

47 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolil);

derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ;

# RO 123371 B1

derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=NOH;	1
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> F;	3
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -fenil;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-piridil);	5
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH(OH)CN;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolil);	7
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CN;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-clorofenil);	9
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-fluorofenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-metoxifenil);	11
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-metoxifenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-cloro-6-chinolil);	13
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(2-clorofenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> -fenil;	15
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> -(4-piridil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> -(4-chinolil);	17
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-piridil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-piridil);	19
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-fluoro-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolil);	21
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-ciano-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(5-chinolil);	23
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzoxazolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzimidazolil);	25
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-metoxi-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> -(2-naftil);	27
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH <sub>3</sub> ), R este -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH <sub>3</sub> ), R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinolil);	29
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), R este -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinolil);	31
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-piridil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(2-naftil);	33
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-izochinolilil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-chinolil);	35
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-indolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-cloro-3-chinolil);	37
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3,4-etilendioxfenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-nitrofenil);	39
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-nitrochinolil);	41
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(2-metil-6-chinolil);	43
derivat cu formula III: L este CO, T este NH, R <sup>c</sup> este acetil; R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-izochinolil);	45
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(7-nitro-6-chinoxalinil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-amino-3-chinolil);	47
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH <sub>2</sub> CH=CH-(1,8-naftiridin-3-il);	

# RO 123371 B1

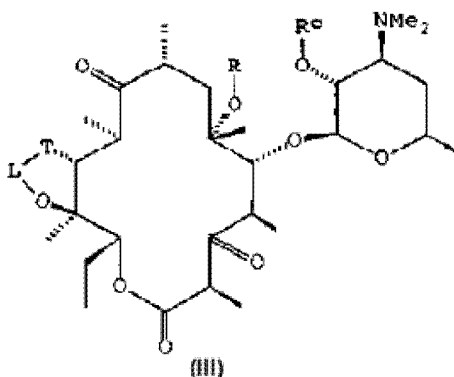
- 1 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6-(\text{acetilamino})-3\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-benzimidazolil})$ ;
- 3 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-chinoxalinil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-hidroxi-3-chinolil})$ ;
- 5 compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-metoxi-3-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-nitro-3-chinolil})$ ;
- 7 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-nitro-3-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-chinolil})$ ;
- 9 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-carboxil-3-chinolil})$ ;
- 11 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-fluoro-3-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-metoxycarbonil-3-chinolil})$ ;
- 13 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-aminocarbonil-3-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-ciano-3-chinolil})$ ;
- 15 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-bromo-6-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ;
- 17 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{fenil}$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{fenil}$ ;
- 19 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenil}$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenil}$ ;
- 21 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(3\text{-chinolil})$ ;
- 23 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(6\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NO}(\text{fenil})$ ;
- 25 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(\text{fenil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(4\text{-NO}_2\text{-fenil})$ ;
- 27 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(4\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(2\text{-chinolil})$ ;
- 29 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(3\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(6\text{-chinolil})$ ;
- 31 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(1\text{-naftil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(2\text{-naftil})$ ;
- 33 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(\text{fenil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(4\text{-NO}_2\text{-fenil})$ ;
- 35 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-fenil}$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-}(4\text{-F-fenil})$ ;
- 37 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NNHC}(\text{O})\text{fenil}$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-chinolil})$ ;
- 39 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2(2\text{-}(3\text{-chinolil})\text{ciclopropil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$ ;
- 41 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}(3\text{-chinolil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}(6\text{-nitro-3-chinolil})$ ;
- 43 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-fenil}$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-naftil}$ ;
- 45 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}(2\text{-naftil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}(6\text{-metoxi-2-naftil})$ ;
- 47 derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}(6\text{-cloro-2-naftil})$ ;  
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este  $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}(6\text{-chinolil})$ ;

# RO 123371 B1

derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$ -(2-metil-6-chinolil);	1
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -(1-feniletetil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-Br}$ ;	3
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH(OH)}$ -fenil;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$ ;	5
derivat cu formula IX: L este CO, T este $\text{N(NH}_2\text{)}$ , R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$ ;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este $\text{N(NH}_2\text{)}$ , R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(3-chinolil);	7
derivat cu formula IX: L este CO, T este $\text{N(NH}_2\text{)}$ , R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(3-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -naftil;	9
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(3-(2-furanil)-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(8-cloro-3-chinolil);	11
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(4-cloro-2-trifluorometil-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(6-benzoil-2-naftil);	13
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(7-metoxi-2-naftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(3-fenil-6-chinolil);	15
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(3-(2-piridil)-6-chinolil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(3-(2-tiofenil)-6-chinolil);	17
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(4-metilnaftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(7-chinolil);	19
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(4-fluoronaftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(3-bifenil);	21
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(5-nitronaftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(4-pirolilfenil);	23
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(6-metoxi-2-naftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(3,5-diclorofenil);	25
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2$ -(3-iodofenil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2$ -(3-(2-furanil)fenil);	27
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(6-hidroxi-2-naftil);	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(6-(2-bromoetoxi)-2-naftil);	29
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(6-(2-(tetrazolil)etoxi)-2-naftil);	31
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -naftil;	
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -(2-feniletetil); și	33
derivat cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(5-(3-izoxazolil)-2-tiofenil);	
6. Derivat de macrolidă, în conformitate cu revendicarea 4, <b>caracterizat prin aceea</b>	35
<b>că</b> L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH=CH}$ -(3-chinolil).	
7. Derivat de macrolidă, în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-6, pentru	37
utilizare ca agent terapeutic.	
8. Compoziție farmaceutică care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic dintr-un	39
derivat de macrolidă 6-O-substituită, revendicat în oricare dintre revendicările 1-6, în	
combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic.	41
9. Utilizare a unui derivat de macrolidă 6-O-substituită în conformitate cu oricare	
dintre revendicările 1-6, pentru fabricarea unui medicament pentru controlul unei infecții	43
bacteriene la un mamifer.	

# RO 123371 B1

10. Procedeu pentru prepararea unui derivat de macrolidă 6-O-substituită cu formula:



caracterizat prin aceea că

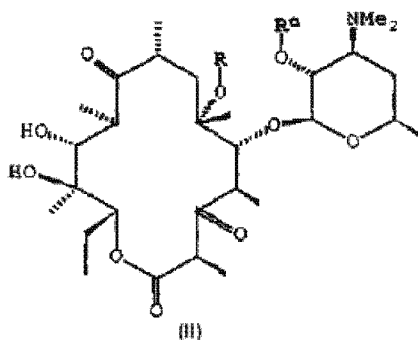
$R^\circ$  este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare;

L este carbonil și T este -O-; și

R este așa cum s-a definit în revendicarea 1;

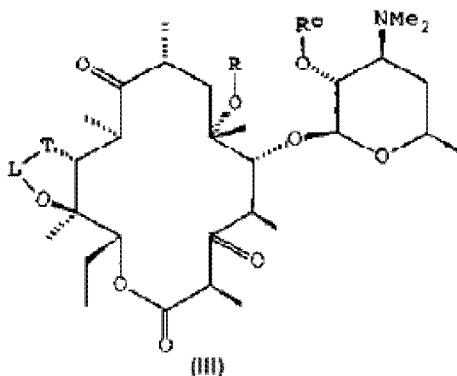
procedeu cuprinzând:

tratarea unui compus cu formula:



în care  $R^\circ$  este o grupare hidroxi protectoare, cu carbonildiimidazol și hexametildisilazidă de sodiu pentru a obține compusul dorit, în care  $R^\circ$  este o grupare hidroxi protectoare, opțional deprotejarea și izolarea compusului dorit.

11. Procedeu pentru prepararea unui derivat de macrolidă 6-O-substituită cu formula:



# RO 123371 B1

caracterizat prin aceea că

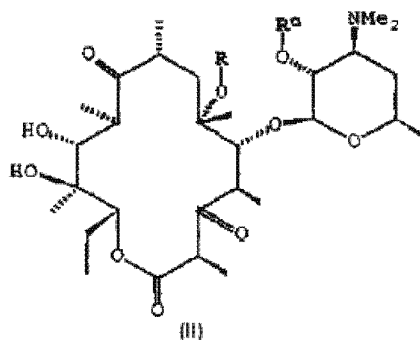
$R^{\circ}$  este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare;

L este carbonil

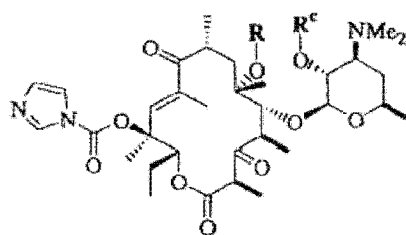
T este selectat din grupul constând din -NH- și -N(W-R<sup>d</sup>)- în care W, R<sup>d</sup> și R sunt definite ca în revendicarea 1,

procedeul cuprinzând:

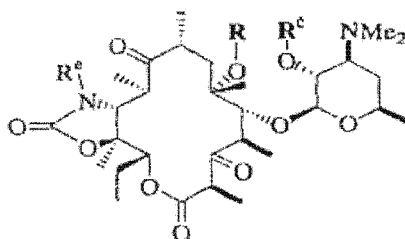
(a) tratarea unui intermediar având formula:



în care R<sup>o</sup> este o grupare hidroxi protectoare, cu hexametildisilazidă de sodiu și carbonildiimidazol pentru a da un intermediar cu formula:



(b) tratarea intermediarului de la etapa (a) cu un reactiv selectat din grupul constând din amoniac, R<sup>e</sup>-NH<sub>2</sub>, hidrazină, hidrazină substituită, hidroxilamină și hidroxilamină substituită pentru a da un intermediar având formula:



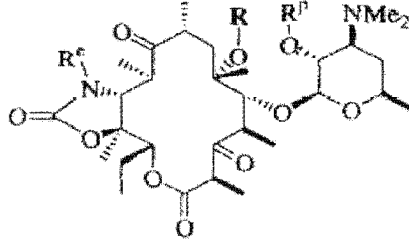
în care R<sup>e</sup> este H sau W-R<sup>d</sup>, în care W este absent sau este selectat din grupul constând din -O-, -NH-CO-, -N=CH și -NH-;

(c) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care W este absent sau -NH-, cu un agent de alchilare selectat din grupul constând din R<sup>d</sup>-halogen, pentru a da un intermediar în care W este absent sau -NH-;

(d) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care W este -NH- și R<sup>d</sup> este H, cu un agent de acilare selectat din grupul constând din R<sup>d</sup>-C(CO)-halogen sau (R<sup>d</sup>-C(CO)-O)<sub>2</sub> pentru a da un intermediar în care W este -NH-CO-;

# RO 123371 B1

- 1 (e) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care W este -NH- și  $R^d$  este  
H, cu o aldehydă având formula  $R^d$ -CHO pentru a da un intermediar în care W este -N=CH-;  
3 și  
5 (f) deprotejarea opțională și izolarea derivatului de macrolidă 6-O-substituită dorit.  
12. Procedeu pentru prepararea unui derivat de macrolidă cu formula:

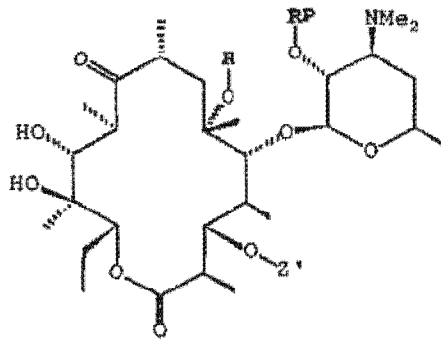


15 **caracterizat prin aceea că  $R^P$  este o grupare hidroxi protectoare;**

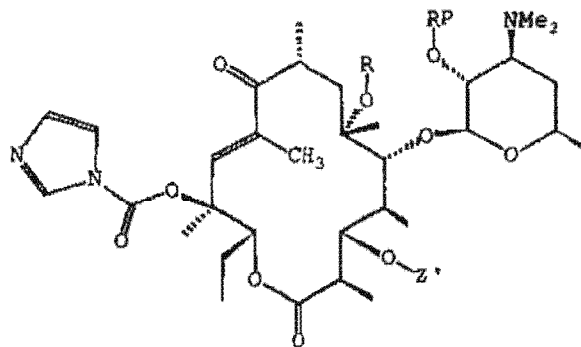
17 R este definit ca în revendicarea 1;

19  $R^e$  este H sau  $W-R^d$ , în care W și  $R^d$  sunt așa cum s-au definit în revendicarea 1;  
procedeu care cuprinde

(a) tratarea unui intermediar având formula:



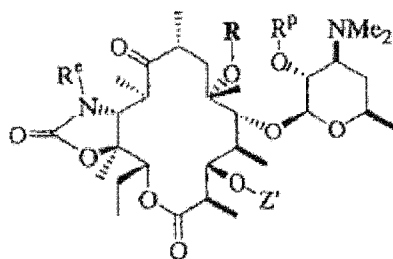
31 în care  $Z'$  este cladinoză 4''-hidroxi protejată, cu hexametildisilazidă de sodiu și  
35 carbonildiimidazol pentru a da un intermediar având formula:





# RO 123371 B1

(b) tratarea intermediarului de la etapa (a) cu un reactiv selectat din grupul constând din amoniac,  $R^e-NH_2$ , hidrazină, hidrazină substituită, hidroxilamină și hidroxilamină substituită pentru a da un intermediar având formula:



în care  $R^e$  este H sau  $W-R^d$ , în care W este absent sau este selectat din grupul constând din -O-, -NH-CO-, -N=CH și -NH-;

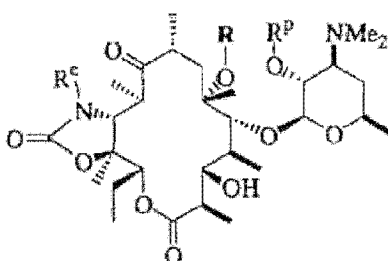
(c) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care  $R^e$  este H cu un agent de alchilare având formula  $R^d$ -halogen, pentru a da un compus cu formula arătată în etapa (b) unde  $R^e$  este  $W-R^d$  și W este absent;

(d) tratarea opțională a intermediarului 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 constând din  $R^d$ -halogen, pentru a da un intermediar cu formula arătată în etapa (b) în care  $R^e$  este  $W-R^d$  și W este -NH-;

(e) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care  $R^e$  este  $W-R^d$ , W este -NH- și  $R^d$  este H, cu un agent de acilare selectat din grupul constând din  $R^d$ -C(CO)-halogen și  $(R^d$ -C(CO)-O)<sub>2</sub> pentru a da un intermediar în care  $R^e$  este  $W-R^d$  și W este -NH-CO-;

(f) tratarea opțională a intermediarului de la etapa (b) în care  $R^e$  este  $W-R^d$  și W este -NH- și  $R^d$  este H, cu o aldehidă având formula  $R^d$ -CHO, pentru a da un intermediar în care  $R^e$  este  $W-R^d$ ; și W este -N=CH-;

(g) îndepărtarea restului cladinoză prin hidroliză cu acid pentru a da un intermediar având formula:



(h) oxidarea grupării 3-hidroxil; și

(i) deprotejarea opțională și izolarea derivatului de macrolidă dorit.

13. Procedeu în conformitate cu revendicarea 12, caracterizat prin aceea că R este selectat din grupul constând din alil și propargil, în care restul alil sau propargil mai este substituit cu un rest selectat din grupul constând din 2-clorofenil, 2-metil-6-chinolil, 2-naftil, 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-cloro-6-chinolil, 3-ciano-6-chinolil, 3-fluoro-6-chinolil, 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-izochinolinil, 4-metoxifenil,

# RO 123371 B1

1 4-metilnaftil, 4-piridil, 4-pirolilfenil, 4-chinolil, 5-(3-izoxazolil)-2-tiofenil, 5-benzimidazolil, 5-indolil,  
3 5-izochinolil, 5-nitro-3-chinolil, 5-nitronaftil, 5-chinolil, 6-(acetilamino)-3-chinolil, 6-amino-3-  
5 chinolil, 6-aminocarbonil-3-chinolil, 6-benzoil-2-naftil; 6-ciano-3-chinolil, 6-fluoro-3-chinolil,  
7 6-hidroxi-2-naftil, 6-hidroxi-3-chinolil, 6-metoxi-2-naftil, 6-metoxi-3-chinolil, 6-metoxicarbonil-3-  
9 chinolil, 6-nitrochinolil, 6-chinolil, 6-chinoxalinil, 7-metoxi-2-naftil, 7-nitro-6-chinoxalinil, 7-chinolil,  
7 8-cloro-3-chinolil, 8-nitro-3-chinolil, 8-chinolil, 3,5-diclorofenil, naftil și fenil și în etapa (b)  
și (e) sunt omise; și în etapa (g) reactivul de oxidare este selectat dintre sulfura de N-  
9 clorosuccinimid-dimetil și carbodiimid-dimetilsulfoxid; și în etapa (h) deprotejarea opțională  
s-a realizat prin agitarea în metanol.

11 14. Procedeu în conformitate cu revendicarea 13, **caracterizat prin aceea că** R este  
13 selectat din grupul constând din alil și propargil în care restul alil sau propargil mai este  
15 substituit cu un fragment selectat din grupul constând din 2-metil-6-chinolil, 2-chinolil, 3-(2-  
17 furanil)-6-chinolil, 3-(2-piridil)-6-chinolil, 3-chinolil, 3-(2-tiofenil)-6-chinolil, 3-bromo-6-chinolil,  
19 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-izochinolinil, 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-chinolil, 6-metoxi-3-  
chinolil, 6-metoxicarbonil-3-chinolil, 6-nitrochinolil, 6-chinolil, 7-chinolil, 8-cloro-3-chinolil, 8-nitro-  
3-chinolil și 8-chinolil.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci