



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2007 00230**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.03.2014** BOPI nr. **3/2014**

(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:

• **ABBVIE INC.,**
1 NORTH WAUKEGAN ROAD,
NORTH CHICAGO, IL, US

(72) Inventatori:

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

• **MA ZHENKUN,**

7193 PRESIDENTIAL DRIVE, GURNEE, IL,
US;

• **CLARK F. RICHARD,**

2142 SPRUCE POINTE CT., GURNEE, IL,
US;

• **CHU T. DANIEL,**

3767 BENTON STREET, SANTA CLARA,
CA, US;

• **PLATTNER J. JACOB,**

1016 AMITO AVENUE, BERKELEY, CA, US

(74) Mandatar:

ENPORA BRAND MANAGEMENT S.R.L.,
STR. GEORGE CĂLINESCU NR.52A, AP.1,
BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:

EP 0487411 A1; FR 2738571 A1;
EP 0638585 A1

(54) **DERIVAȚI DE MACROLIDĂ 6-O SUBSTITUITĂ CU
ACTIVITATE ANTIBACTERIANĂ, COMPOZIȚIE
FARMACEUTICĂ ȘI PROCEDEU DE PREPARARE A
ACESTORA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un derivat cetolidic 6-O substituit sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, la o compoziție farmaceutică ce conține acest derivat, și la un procedeu pentru prepararea acestuia. Derivatul cetolidic 6-O substituit, reprezentat de o formulă (V) în care substituenții sunt cei prezentați în descriere, este utilizat pentru prepararea unui medicament pentru controlul infecției bacteriene la un mamifer. Compoziția farmaceutică, conform invenției, cuprinde o cantitate eficientă terapeutic din acest derivat, în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic. Procedeu pentru prepararea acestui derivat constă în tratarea unui compus cu formula, în care substituenții sunt cei

descriși în invenție, cu o combinație de reactivi selectați dintre o hidrură de metal alcalin și un reactiv fosgen, selectat dintre fosgen, difosgen și trifosgen, în condiții anhidre, după care urmează decarboxilarea catalizată de o bază apoasă, și reacția cu o anhidridă metan-sulfonică în piridină, tratarea cu o amină, cu o hidrură de metal alcalin și carbonildiimidazol, sau tratarea opțională a compusului astfel obținut cu o amină, și deprotejarea opțională, iar la final, izolarea compusului obținut.

Revendicări: 6

Examinator: dr. ing. CLEPȘ ELISABETA



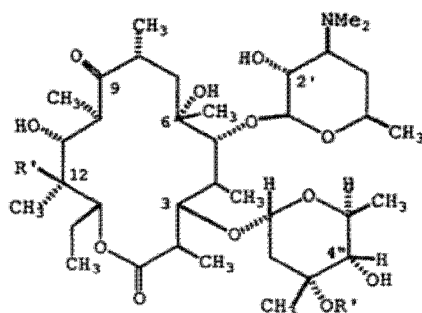
Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

RO 123591 B1

1 Invenția se referă la noi derivați de macrolidă semisintetici, având activitate antibac-
teriană și la compoziții farmaceutice care cuprind acești derivați.

3 În mod special, invenția se referă la derivați de eritromicin cetolidă 6-O substituiți, și la
compoziții care conțin acești derivați.

5 Eritromicinele A până la D, reprezentate de formula I,



Tabel

Eritromicină	R'	R''
A	-OH	-CH ₃
B	-H	-CH ₃
C	-OH	-H
D	-H	-H

25 sunt agenți antibacterieni puternici și bine cunoscuți, utilizați larg pentru a trata și preveni infecții
bacteriene. Totuși, la fel ca și cu alți agenți antibacterieni au fost identificate tulpini bacteriene
27 care au avut rezistență sau susceptibilitate insuficientă la eritromicină. De asemenea, eritro-
micina A are doar o activitate slabă împotriva bacteriilor Gram-negative. În consecință, există
29 o necesitate continuă de a se identifica noi compuși derivați de la eritromicină, care să aibă
activitate antibacteriană îmbunătățită, care au potențial mai redus de a dezvolta rezistență, care
31 să aibă activitatea Gram-negativă dorită sau care să aibă selectivitate neașteptată împotriva
microorganismelor țintă. În consecință, numeroși cercetători au preparat derivați chimici ai
33 eritromicinei în încercarea de a obține analogi care au profilurile modificate sau îmbunătățite
ale activității antibiotice.

35 Din EP 0487411 A, se cunosc derivați de eritromicină 6-O-substituiți, substituiți la oxigenul din poziția 6 cu un radical alchil cu 8 atomi de carbon sau un radical CONH₂ sau CONHCOR₁₁ în care R₁₁ reprezintă un radical hidrocarbonat având până la 18 atomi de carbon care poartă eventual unul sau mai mulți heteroatomi. Exemplele redade se referă în principal la derivații substituiți cu metil la oxigenul din poziția 6.

41 FR-A-2738571 (RO 120137) se referă la derivați de 5-O-dezosaominil 6-O-metil eritromicidă A, fiind menționată ca substanță activă numai derivatul de 6-O-metil.

43 Din cererea EP 0 272 110 A, se cunoaște sinteza derivaților de 6-O-metil și 6-O-etil eritromicină.

45 Brevetul US 5 444 051 descrie derivați de 3-oxoeritromicină A 6-O substituiți, în care substituenții sunt aleși dintre alchil, -CONH₂, -CONHC(O)alchil și -CONHSO₂alchil.

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

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

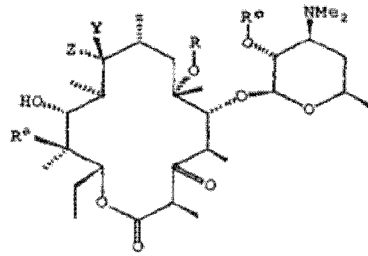
51 Cererea PCT WO 92/09614, publicată în 11 iunie 1992, descrie derivați triciclici de 6-O-metileritromicină A.

53 Problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție constă în prepararea unor derivați de macrolidă 6-O substituiți cu activitate antibacteriană îmbunătățită, cu potențial redus de a dezvolta rezistență cu activitate Gram-negativă și cu selectivitate față de microorganismele țintă.
55 Soluția propusă în invenție constă într-o clasă de derivați de macrolidă substituiți la oxigenul din poziția 6.

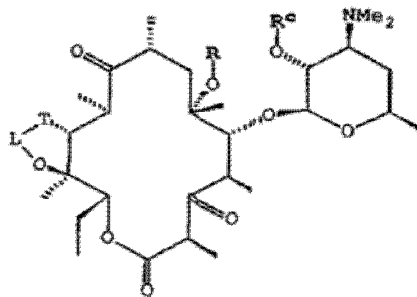
RO 123591 B1

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

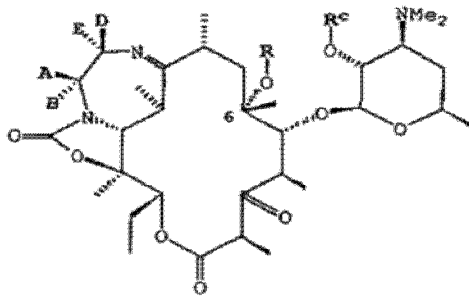
Într-o realizare, prezenta invenție se referă la derivați de macrolidă 6-O substituită selectații din grupul constând din



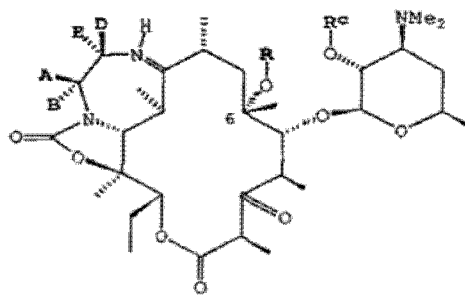
(II)



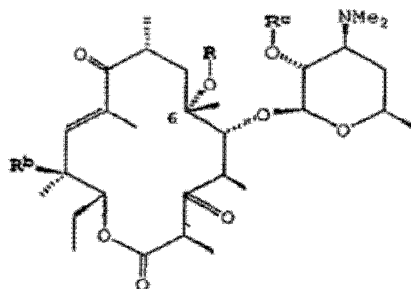
(III)



(IV)



(IV-A)



(V)

RO 123591 B1

- 1 sau o sare, ester sau precursor medicamentos acceptabil farmaceutic al acestora,
în care
3 fie,
Y și Z luate împreună definesc o grupare X, în care
5 X este selectat din grupul constând din
- (1) =O,
 - 7 (2) =N-OH,
 - (3) =N-O-R¹ în care R¹ este ales din grupul constând din
- 9 (a) alchil C₁-C₁₂ nesubstituit,
 - (b) alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril,
 - 11 (c) alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril substituit,
 - (d) alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril,
 - 13 (e) alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril substituit,
 - (f) cicloalchil C₃-C₁₂, și
 - 15 (g) -Si-(R²)(R³)(R⁴) în care R², R³ și R⁴ sunt fiecare selectați independent
dintre alchil C₁-C₁₂ sau aril;
- 17 și
- (4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹ în care R¹ este cum s-a definit anterior și R⁵ și R⁶ sunt
19 fiecare aleși independent din grupul constând din
- (a) hidrogen,
 - 21 (b) alchil C₁-C₁₂ nesubstituit,
 - (c) alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril,
 - 23 (d) alchil C₁-C₁₂ substituit cu aril substituit,
 - (e) alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril,
 - 25 (f) alchil C₁-C₁₂ substituit cu heteroaril substituit,
sau
27 R⁵ și R⁶ luați împreună cu un atom la care ei sunt atașați formează un
inel cicloalchil C₃-C₁₂;
- 29 sau,
unul dintre Y și Z este hidrogen și celălalt este selectat din grupul constând din
- 31 (1) hidrogen
 - (2) hidroxi,
 - 33 (3) hidroxi protejat
- și
- 35 (4) NR⁷R⁸ în care R⁷ și R⁸ sunt independent selectați dintre hidrogen și alchil C₁-C₆,
sau R⁷ și R⁸ sunt luați cu un atom de azot la care ei sunt conectați pentru a
37 forma un inel cu 3- până la 7-membri care, atunci când inelul este un inel cu 5-
până la 7-membri, poate conține opțional o heterofuncțiune selectată din grupul
39 contând din -O-, -NH-, -N(alchil C₁-C₆)-, -N(aril)-, -N(arilalchil C₁-C₆)-, -N(alchil
C₁-C₆substituit cu aril)-, -N(heteroaril)-, -N(heteroaril-alchil C₁-C₆)-, -N(-alchil C₁-
41 C₆ substituit cu heteroaril)-, și -S-sau -S(O)_n-, în care n este 1 sau 2,
R^a este hidrogen sau hidroxi;
 - 43 R^b este selectat din grupul constând din hidroxi, -O-C(O)-NH₂ și -O-C(O)-imidazoil;
 - R^c este hidrogen sau o grupare protectoare hidroxi;
 - 45 L este metilen sau carbonil, cu condiția ca atunci când L este metilen, T să fie -O-,
T este selectat din grupul constând din -O-, -NH-, și N(W-R^d)-,

RO 123591 B1

în care		1
W	este absent sau este selectat din grupul constând din -O-, -NH-CO-, -N=CH- și -NH-;	
și		3
	R ^d este selectat din grupul constând din	
(1)	hidrogen,	5
(2)	alchil C ₁ -C ₆ substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din	7
(a)	aryl,	
(b)	aryl substituit,	9
(c)	heteroaryl,	
(d)	heteroaryl substituit,	11
(e)	hidroxi,	
(f)	alcoxi C ₁ -C ₆ ,	13
(g)	NR ⁷ R ⁸ , în care R ⁷ și R ⁸ sunt definiți anterior și	
(h)	-CH ₂ -M-R ⁹	15
	în care M este selectat din grupul constând din:	
(i)	-C(O)-NH-,	17
(ii)	-NH-C(O)-,	
(iii)	-NH-,	19
(iv)	-N=,	
(v)	-N(CH ₃)-,	21
(vi)	-NH-C(O)-O-,	
(vii)	-NH-C(O)-NH-,	23
(viii)	-O-C(O)-NH-,	
(ix)	-O-C(O)-O-,	25
(x)	-O-	
(xi)	-S(O) _n -, în care n este 0, 1 sau 2,	27
(xii)	-C(O)-O-,	
(xiii)	-O-C(O)-,	29
	și	
(xiv)	-C(O)-,	31
și		
	R ⁹ este selectat din grupul constând din:	33
(i)	alchil C ₁ -C ₆ , opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din	35
(aa)	aryl,	
(bb)	aryl substituit,	37
(ce)	heteroaryl, și	
(dd)	heteroaryl substituit,	39
(ii)	aryl,	
(iii)	aryl substituit,	41
(iv)	heteroaryl,	
(v)	heteroaryl substituit,	43
	și	
(vi)	heterocicloalchil,	45
(3)	cicloalchil C ₃ -C ₇ ,	
(4)	aryl,	47

RO 123591 B1

- 1 (5) aril substituit,
2 (6) heteroaril,
3 și
4 (7) heteroaril substituit;
- 5 R este selectat din grupul constând din
- 6 (1) metil substituit un rest selectat din grupul constând din
- 7 (a) CN,
8 (b) F,
9 (c) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, în care R^{10} este alchil $\text{C}_1\text{-C}_3$ sau alchilaril $\text{C}_1\text{-C}_3$ substituit, sau
10 alchil $\text{C}_1\text{-C}_3$ heteroaril substituit,
11 (d) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ unde n este 0, 1 sau 2 și R^{10} este cum s-a definit anterior,
12 (e) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ unde R^{10} este cum s-a definit mai sus,
13 (f) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ în care R^{11} și R^{12} sunt independent selectați de la
14 hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_3$, alchil $\text{C}_1\text{-C}_3$ substituit cu aril, aril substituit,
15 heteroaril, heteroaril substituit,
16 (g) aril,
17 (h) aril substituit,
18 (i) heteroaril
- 19 și
- 20 (j) heteroaril substituit,
- 21 (2) alchil $\text{C}_2\text{-C}_{10}$,
- 22 (3) alchil $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ substituit cu unul sau mai mulți substituiți selectați din grupul
23 constând din
- 24 (a) halogen,
25 (b) hidroxi,
26 (c) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$,
27 (d) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$,
28 (e) oxo,
29 (f) $-\text{N}_3$,
30 (g) $-\text{CHO}$,
31 (h) O-SO_2 - (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituit),
32 (l) $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ în care R^{13} și R^{14} sunt selectați din grupul constând din
- 33 (i) hidrogen,
34 (ii) alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
35 (iii) alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit,
36 (iv) alchenil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
37 (v) alchenil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit,
38 (vi) alchinil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$,
39 (vii) alchinil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit,
40 (viii) aril,
41 (ix) cicloalchil $\text{C}_3\text{-C}_8$,
42 (x) cicloalchil $\text{C}_3\text{-C}_8$ substituit,
43 (xi) aril substituit,
44 (xii) heterocicloalchil,
45 (xiii) heterocicloalchil substituit,
46 (xiv) alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu aril,
47 (xv) alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu aril substituit,
48 (xvi) alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu heterocicloalchil,

RO 123591 B1

(xvii)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heterocicloalchil substituit,	1
(xviii)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu cicloalchil C ₃ -C ₈ ,	
(xix)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	3
(xx)	heteroaril,	
(xxi)	heteroaril substituit,	5
(xxii)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril,	
	și	7
(xxiii)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril substituit,	
	sau	9
	R ¹³ și R ¹⁴ 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 independenți selectați din grupul constând din	11
	(i) halogen,	13
	(ii) hidroxi,	
	(iii) alcoxi C ₁ -C ₃ ,	15
	(iv) alcoxi C ₁ -C ₃ -alcoxi C ₁ -C ₃ ,	
	(v) oxo,	17
	(vi) alcoxi C ₁ -C ₃ ,	
	(vii) haloalcoxi C ₁ -C ₃ ,	19
	și	
	(viii) alcoxi C ₁ -C ₃ -alchil C ₁ -C ₃ ,	21
(j)	-CO ₂ R ¹⁰ în care R ¹⁰ s-a definit anterior,	
(k)	-C(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	23
(l)	=N-O-R ¹⁰ în care R ¹⁰ este cum s-a definit anterior,	
(m)	-C≡N,	25
(n)	O-S(O) _n R ¹⁰ în care n este O, 1 sau 2 și R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	27
(o)	aril,	
(p)	aril substituit,	29
(q)	heteroaril,	
(r)	heteroaril substituit,	31
(s)	cicloalchil C ₃ -C ₈ ,	
(t)	cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	33
(u)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril,	
(v)	heterocicloalchil,	35
(w)	heterocicloalchil substituit,	
(x)	NHC(O)R ¹⁰ unde R ¹⁰ este cum s-a definit anterior,	37
(y)	NHC(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt cum s-au definit anterior,	
(z)	=N-NR ¹³ R ¹⁴ în care R ¹³ și R ¹⁴ sunt cum s-au definit anterior,	39
(aa)	=N-R ⁹ în care R ⁹ este	
(bb)	=N-NHC(O)R ¹⁰ în care R ¹⁰ este cum s-a definit anterior,	41
	și	
(cc)	=N-NHC(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt cum s-au definit anterior;	43
(4)	alchenil C ₃ substituit un rest selectat din grupul constând din	
	(a) halogen,	45
	(b) -CHO,	
	(c) -CO ₂ R ¹⁰ unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	47
	(d) -C(O)-R ⁹ unde R ⁹ este așa cum s-a definit anterior,	

RO 123591 B1

- 1 (e) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ în care R^{11} și R^{12} sunt cum s-au definit anterior,
(f) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- 3 (g) aril,
(h) aril substituit,
- 5 (i) heteroaril,
(j) heteroaril substituit,
- 7 (k) cicloalchil $\text{C}_3\text{-C}_7$,
- 9 și
(l) alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu heteroaril,
- (5) alchenil $\text{C}_4\text{-C}_{10}$;
- 11 (6) alchenil $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul
constând din
- 13 (a) halogen,
(b) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$,
- 15 (c) oxo,
(d) $-\text{CHO}$,
- 17 (e) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior,
(f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior,
- 19 (g) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ în care R^{13} și R^{14} sunt așa cum s-au definit anterior,
(h) $=\text{N-O-R}^{10}$ unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior,
- 21 (i) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
(j) $\text{O-S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ unde n este 0, 1 sau 2 și R^{10} este așa cum s-a definit
anterior,
- 23 (k) aril,
(l) aril substituit,
- 25 (m) heteroaril,
(n) heteroaril substituit,
- 27 (o) cicloalchil $\text{C}_3\text{-C}_7$,
- 29 (p) alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu heteroaril,
(q) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ unde R^{10} este cum s-a definit anterior,
- 31 (r) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior,
(s) $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$ în care R^{13} și R^{14} sunt așa cum s-au definit anterior,
- 33 (t) $=\text{N-R}^9$ în care R^9 este așa cum s-a definit anterior,
(u) $=\text{N-NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior,
- 35 și
(v) $=\text{N-NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior,
- 37 (7) alchil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$;
- și
- 39 (8) alchil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul
constând din
- 41 (a) trialchilsilil,
(b) aril,
- 43 (c) aril substituit,
(d) heteroaril,
- 45 și
(e) heteroaril substituit;
- 47 și
- A, B, D și E cu condiția că cel puțin doi dintre A, B, D și E sunt hidrogen, sunt selectați independen-
- 49 dent din grupul constând din:
- (a) hidrogen;
- 51 (b) alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$, opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din
grupul constând din:

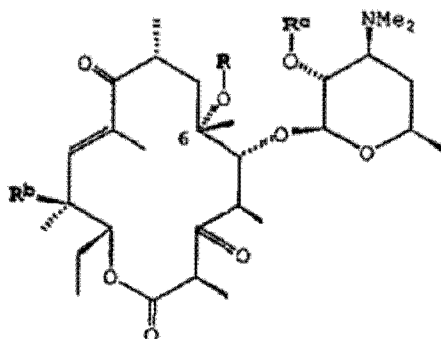
RO 123591 B1

- (i) aril; 1
- (ii) aril substituit; 3
- (iii) heteroaril; 3
- (iv) heteroaril substituit; 5
- (v) heterocicloalchil; 5
- (vi) hidroxi; 7
- (vii) alcoxi C₁-C₆; 7
- (viii) halogen constând din Br, Cl, F sau I; și 9
- (ix) NR⁷R⁸, unde R⁷ și R⁸ sunt așa cum s-a definit anterior, 9
- (c) cicloalchil C₃-C₇;
- (d) aril; 11
- (e) aril substituit; 11
- (f) heteroaril; 13
- (g) heteroaril substituit; 13
- (h) heterocicloalchil; și 15
- (i) un grup selectat de la opțiunea (b) de mai sus substituit suplimentar cu -M-R⁹, în care M și R⁹ sunt așa cum s-au definit anterior; 17

sau

oricare pereche de substituenți, constând din AB, AD, AE, BD, BE sau DE, este luată împreună cu atomul sau atomii la care ei sunt atașați pentru a forma un inel cu 3- până la 7- membri conținând o heterofuncțiune selectată din grupul constând din -O-, -NH-, -N(alchil C₁-C₆-), -N(arilalchil C₁-C₆-), -N(arilalchil C₁-C₆ substituit)-, -N(heteroarilalchil C₁-C₆-), N(heteroarilalchil C₁-C₆ substituit)-, -S-, sau -S(O)_n-, în care N este 1 sau 2, -C(O)-NH-, -C(O)-NR¹²-, în care R¹² este cum s-a definit anterior și -C(=NH)-NH-. 21

Într-un prim aspect al invenției este redat un derivat de macrolidă 6-O-substituită având activitate antibacteriană cu formula: 25



(V)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, 39

în care

R^b este selectat din grupul care constă din hidroxi; -O-C(O)-NH₂ și -O-C(O)-imidazolil; 41

R^p este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare; 43

R este selectat din grupul constând din

(1) metil substituit cu un fragment selectat din grupul constând din

(a) CN, 45

(b) F,

(c) -CO₂R¹⁰ în care R¹⁰ este C₁-C₃-alchil sau C₁-C₃-alchil substituit cu aril sau C₁-C₃-alchil substituit cu heteroaril, 47

(d) S(O)^{R10} unde n este 0, 1 sau 2 și R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior, 49

RO 123591 B1

- 1 (e) NHC(O)R^{10} unde R^{10} este așa cum s-a definit mai sus,
2 (f) $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$ în care R^{11} și R^{12} sunt independent selectați dintre hidrogen,
3 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alchil}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alchil}$ substituit cu aril, aril substituit, heteroaril, heteroaril substituit,
4 (g) aril,
5 (h) aril substituit,
6 (i) heteroaril
7 (j) heteroaril substituit,
8 (2) $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alchil}$ substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând
9 din
10 (a) halogen,
11 (b) hidroxil,
12 (c) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alcoxi}$,
13 (d) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alcoxi-C}_1\text{-C}_3\text{-alcoxi}$,
14 (e) oxo,
15 (f) $-\text{N}_3$,
16 (g) $-\text{CHO}$,
17 (h) $\text{O-SO}_2\text{-}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alchil}$ substituit),
18 (i) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ în care R^{13} și R^{14} sunt selectați din grupul constând din
19 (i) hidrogen,
20 (ii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$,
21 (iii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$ substituit,
22 (iv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchenil}$,
23 (v) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchenil}$ substituit,
24 (vi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchinil}$,
25 (vii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchinil}$ substituit,
26 (viii) aril,
27 (ix) $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cicloalchil}$,
28 (x) $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cicloalchil}$ substituit,
29 (xi) aril substituit,
30 (xii) heterocicloalchil,
31 (xiii) heterocicloalchil substituit,
32 (xiv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$ substituit cu aril,
33 (xv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$ substituit cu aril substituit
34 (xvi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$ substituit cu heterocicloalchil,
35 (xvii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$ substituit cu heterocicloalchil substituit,
36 (xviii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$ substituit cu $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cicloalchil}$,
37 (xix) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$ substituit cu $\text{C}_3\text{-C}_5\text{-cicloalchil}$ substituit,
38 (xx) heteroaril,
39 (xxi) heteroaril substituit,
40 (xxii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$ substituit cu heteroaril, și
41 (xxiii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-alchil}$ substituit cu heteroaril, sau
42 R_{13} și R_{14} luați împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un inel hetero-
43 cicloalchil cu 3-10 membri, care poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți independent
44 selectați din grupul constând din
45 (i) halogen,
46 (ii) hidroxil,
47 (iii) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alcoxi}$,
48 (iv) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alcoxi-C}_1\text{-C}_3\text{-alcoxi}$,
49 (v) oxo,
50 (vi) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alchil}$,

RO 123591 B1

	(vii) halo-C ₁ -C ₃ -alchil,	1
	(viii) C ₁ -C ₃ -alcoxi-C ₁ -C ₃ -alchil,	
	(j) -COR ¹⁰ în care R ¹⁰ s-a definit anterior,	3
	(k) -C(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹⁰ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	
	(l) =N-O-R ¹⁰ în care R ¹⁰ este cum s-a definit anterior,	5
	(m) -CN,	
	(n) O-S(O)R ¹⁰ în care n este 0, 1 sau 2 și R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	7
	(o) aril,	
	(p) aril substituit,	9
	(q) heteroaril,	
	(r) heteroaril substituit,	11
	(s) C ₃ -C ₈ -cicloalchil	
	(t) C ₃ -C ₈ -cicloalchil substituit,	13
	(u) C ₁ -C ₁₂ -alchil substituit cu heteroaril,	
	(v) heterocicloalchil,	15
	(w) heterocicloalchil substituit,	
	(x) NHC(O)R ¹⁰ unde R ¹⁰ este cum s-a definit anterior,	17
	(y) NHC(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt cum s-au definit anterior,	
	(z) =N-NR ¹³ R ¹⁴ în care R ¹³ și R ¹⁴ sunt cum s-au definit anterior,	19
	(aa) =N-R ⁹ în care R ⁹ este selectat din grupul costând din,	
	(i) C ₁ -C ₆ -alchil, opțional substituit cu un substituent selectat din grupul	21
constând		
	(aa) aril,	23
	(bb) aril substituit,	
	(cc) heteroaril și	25
	(dd) heteroaril substituit,	
	(ii) aril,	27
	(iii) aril substituit,	
	(iv) heteroaril,	29
	(v) heteroaril substituit, și	
	(vi) heterocicloalchil	31
	(bb) =N-NHC(Q)R ¹⁰ în care R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior, și	
	(cc) =N-NHC(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	33
(3)	C ₃ -alchenil substituit cu un fragment selectat din grupul constând din	
	(a) halogen,	35
	(b) -CHO,	
	(c) -CO ₂ R ¹⁰ unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	37
	(d) -C(O)-R ⁹ unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	
	(e) -C(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt cum s-au definit anterior,	39
	(f) -CN,	
	(g) aril,	41
	(h) aril substituit,	
	(i) heteroaril,	43
	(j) heteroaril substituit,	
	(k) C ₃ -C ₇ -cicloalchil, și	45
	(l) C ₁ -C ₁₂ -alchil substituit cu heteroaril,	
(4)	C ₄ -C ₁₀ -alchenil;	47
(5)	C ₄ -C ₁₀ -alchenil substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul	
constând din		49
	(a) halogen,	
	(b) C ₁ -C ₃ -alcoxi,	51

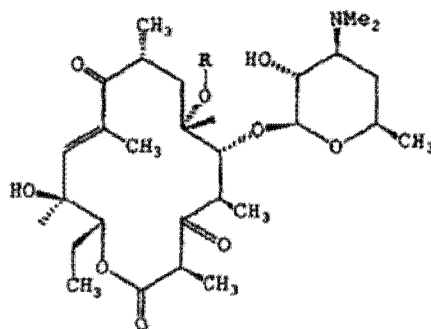
RO 123591 B1

- 1 (c) oxo,
2 (d) -CHO,
3 (e) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior,
4 (f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior,
5 (g) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ în care R^{13} și R^{14} sunt așa cum s-au definit anterior,
6 (h) $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$ unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior,
7 (i) -CN,
8 (j) $\text{O}-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ unde n este 0, 1 sau 2, și R^{10} este așa cum s-a definit anterior,
9 (k) aril,
10 (l) aril substituit,
11 (m) heteroaril,
12 (n) heteroaril substituit,
13 (o) C_3-C_7 -cicloalchil,
14 (p) C_1-C_{12} -alchil substituit cu heteroaril,
15 (q) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ unde R^{10} este cum s-a definit anterior,
16 (r) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior,
17 (s) $=\text{N}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ în care R^{13} și R^{14} sunt așa cum s-au definit anterior,
18 (t) $=\text{N}-\text{R}^9$ în care R^9 este așa cum s-a definit anterior,
19 (u) $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior, și
20 (v) $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior,
21 (6) C_3-C_{10} -alchinil; și
22 (7) C_3-C_{10} -alchinil substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din
23 grupul constând din
24 (a) trialchilsilil,
25 (b) aril,
26 (c) aril substituit,
27 (d) heteroaril,
28 (e) heteroaril substituit;

29 Într-un alt aspect este redată o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă
30 terapeutic dintr-un compus cu formula V, definit mai sus, în combinație cu un purtător acceptabil
31 farmaceutic.

32 Într-un alt aspect este redată o utilizare a unui compus cu formula V, definit mai sus,
33 pentru prepararea unui medicament pentru controlul infecției bacteriene la un mamifer.

34 Într-un alt aspect este redată un derivat de macrolidă 6-O-substituită având formula VI:



37
38
39
40
41
42
43
44
45 (VI)

46 în care R este definit ca mai sus.
47
48
49

RO 123591 B1

Într-un alt aspect este redată un derivat de macrolidă 6-O-substituită ales din grupul constând din: 1

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, 5

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil 5

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil; 7

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CHNOH}$, 7

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 9

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -fenil, 9

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-piridil), 11

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-chinolil), 11

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$, 13

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -fenil, 13

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CN}$, 15

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CHCH}$ -(4-metoxifenil), 15

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-clorofenil), 17

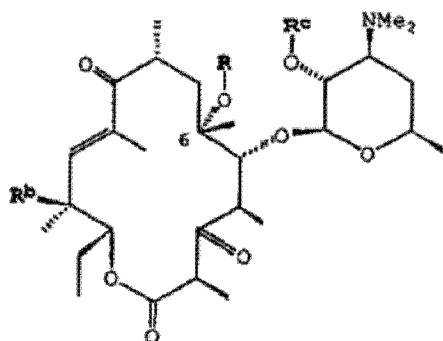
Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-fluorofenil), 17

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolil), 19

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-chinolil) și 19

Compus cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -(2-clorofenil).

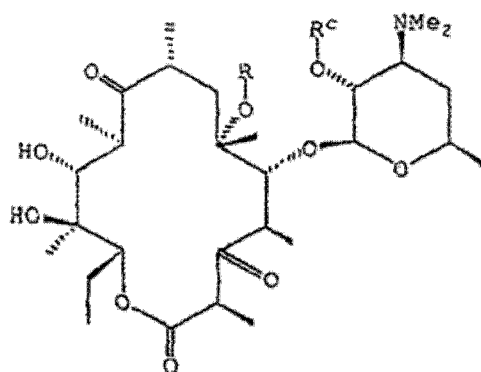
De asemenea într-un alt aspect este redat un procedeu pentru prepararea unui compus având formula: 21



(V)

în care R^b , R și P sunt așa cum s-au definit anterior, metoda cuprinzând: 33

(a) tratarea unui compus având formula: 35



în care R^c este o grupare hidroxi protectoare și R este așa cum s-a definit mai sus, cu o combinație de reactivi selectați dintre: 47

(1) o hidrură de metal alcalin și un reactiv fosgen selectat dintre fosgen, difosgen și trifosgen în condiții anhidre, urmată de decarboxilarea catalizată de bază apoasă și 49

RO 123591 B1

1 (2) reacția cu anhidridă metansulfonică în piridină, urmată de tratamentul cu o bază
amină,

3 pentru a da compusul cu formula V, în care R^b este hidroxi;

5 (b) tratarea opțională a compusului cu formula V al etapei a, în care R^b este hidroxi cu
o bază hidrură de metal alcalin și carbonildiimidazol pentru a da compusul cu formula V în care
R^b este -O-C(O)-imidazolil;

7 (c) tratarea opțională a compusului cu formula V al etapei b, în care R^b este -O-C(O)-
imidazolil cu o amină pentru a da compusul de formula V, în care R^b este -O-C(O)-NH₂ și

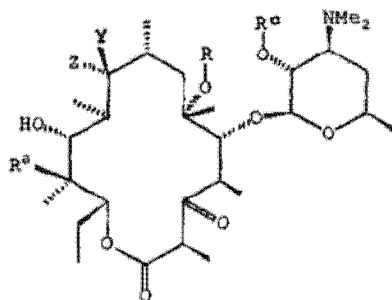
9 (d) deprotejarea opțională și izolarea compusului dorit.

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

13 Invenția se referă suplimentar la o utilizare a unui derivat de macrolidă 6-O substituită
așa cum a fost definit mai sus, pentru prepararea unui medicament pentru controlul infecției
15 bacteriene la un mamifer. Tratarea infecțiilor bacteriene la un mamifer gazdă care are nevoie
de astfel de tratament cuprinde administrarea unei cantități eficiente din derivatul de macrolidă
17 6-O substituită definit mai sus.

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

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



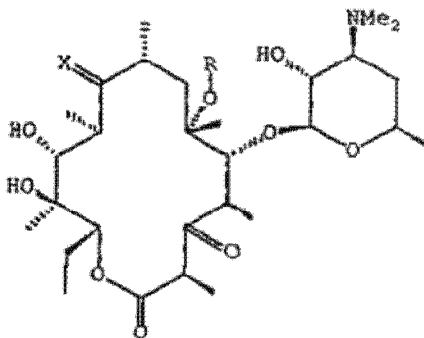
31 (II)

33 în care X, Y, R, R_a și R_c sunt așa cum s-a descris anterior.

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

37 Într-o realizare preferată a derivaților cu formula II ai invenției sunt compuși în care R^a
este hidroxi și R^c este hidrogen.

39 Într-o realizare mai preferată a derivaților cu formula II ai invenției sunt compuși având
formula VIII:



49 (VIII)

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

RO 123591 B1

Derivații de macrolidă 6-O substituită reprezentativi pentru această aplicare includ, dar nu se limitează la:	1
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este alil;	3
Derivat de macrolidă 6-O substituită: X este NOH, R este alil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula: X este O, R este propil;	5
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CHO;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=NOH;	7
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este NOH, R este -CH ₂ CH=NOH;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CN;	9
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NH ₂ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenil;	11
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -fenil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -fenil,	13
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-piridil);	15
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-chinolil);	17
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH-fenil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -fenil;	19
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH-(4-metoxifenil);	21
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH-(4-clorofenil);	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil);	23
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ C(O)OH;	25
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₃ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ OH;	27
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ (1-morfolinil);	29
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ C(O)NH ₂ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH(O)NH ₂ ;	31
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ NHC(O)NH ₂ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ NHC(O)CH ₃ ;	33
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ F;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ OCH ₃ ;	35
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₃ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CH(CH ₃) ₂ ;	37
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ ;	39
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ SCH ₃ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -ciclopropil;	41
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ OCH ₃ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ F;	43
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ -ciclopropil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH ₂ CHO;	45
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₃ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ -(4-nitrofenil);	47
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ -(4-clorofenil);	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ -(4-metoxifenil);	49
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ -(4-cianofenil);	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₃ ;	51

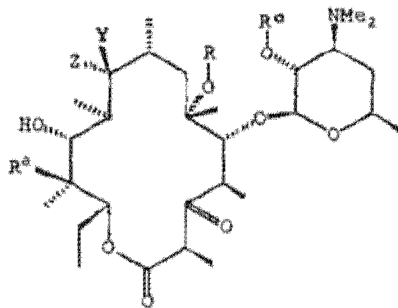
RO 123591 B1

- 1 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$;
- 3 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$;
- 5 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 7 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHSO}_2$ -fenil;
- 9 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;
- 11 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CCH}_3$;
- 13 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
- 15 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -fenil;
- 17 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 19 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{Cl}$;
- 21 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ -fenil;
- 23 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$;
- 25 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinolil})$;
- 27 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-chinolil})$;
- 29 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-chinolil})$;
- 31 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-chinolil})$;
- 33 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-benzoxazolil})$;
- 35 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-benzimidazolil})$;
- 37 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(3\text{-iodofenil})$;
- 39 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-(2\text{-naftil})$;
- 41 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-fluorofenil})$; și

Derivații de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII preferați s-au selectat din grupul constând din:

- 37 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este alil;
- 39 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil; și
- 41 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VIII: X este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolil})$.

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



(II)

RO 123591 B1

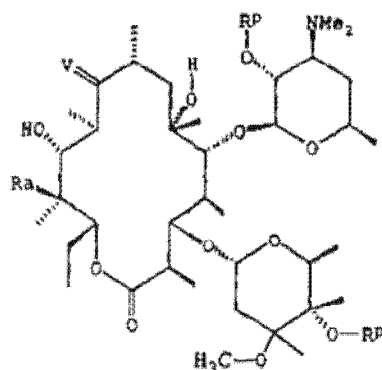
în care

fie

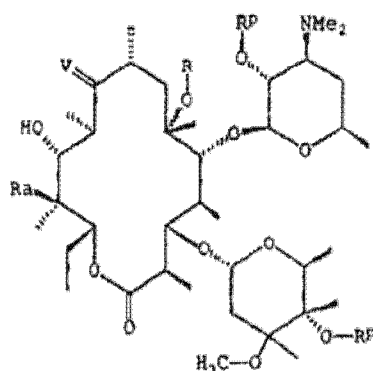
Y, Z, R^a, R^o și R s-au definit anterior,

procedeu care cuprinde:

(a) tratarea unui compus având formula:

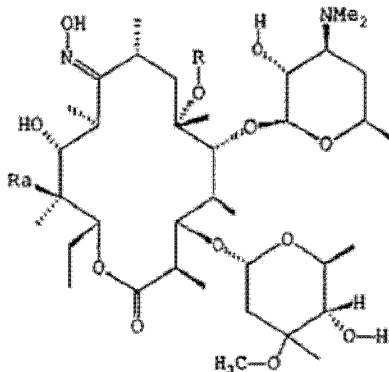


în care R^p este o grupare de protecție hidroxi și V este =N-O-R¹ sau =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹ în care R¹, R⁹ și R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior, cu o bază într-un solvent aprotic urmat de tratamentul cu un agent de alchilare, pentru a da un compus având formula:



în care R^a și R^p sunt așa cum s-au definit anterior, V este =N-O-R¹ sau =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹ în care R¹, R⁵ și R⁶ este așa cum s-a definit anterior și R este "gruparea alchil" derivată de la agentul de alchilare corespunzător;

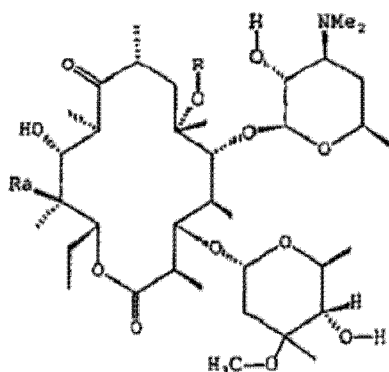
(b) deprotejarea grupărilor 2'- și 4"-hidroxil, pentru a da un compus de formula:



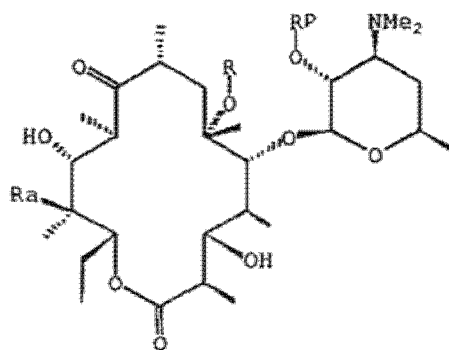
în care R^a este așa cum s-a definit anterior și R este "gruparea alchil" derivată de la agentul de alchilare corespunzător;

RO 123591 B1

1 (c) deoximarea în prezența unui acid într-un solvent corespunzător, pentru a da interme-
diarul dorit având formula:



13 (d) îndepărtarea restului de cladinoză prin hidroliza cu acid și protejarea grupării 2'
15 hidroxil prin tratarea cu un reactiv de protecție a hidroxilului, pentru a da un derivat de 3-hidroxi
eritromicină având formula:



27 și

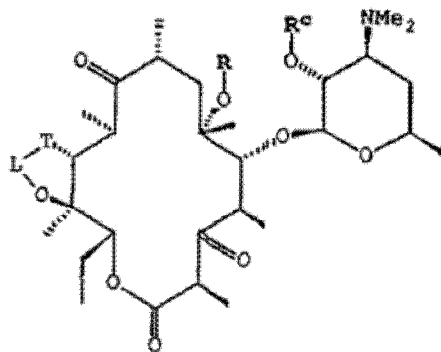
29 (e) oxidarea grupării 3-hidroxi, opțional deprotejarea grupei 2'-hidroxil și izolarea
derivatului de macrolidă 6-O substituită dorit.

31 Într-o realizare preferată a procedurii de mai sus, în etapa a, baza s-a selectat din
grupul constând din hidroxid de potasiu, hidroxid de cesiu, hidroxid de tetraalchilamoniu, hidru
de sodiu, hidru
de potasiu, izopropoxid de potasiu, terț-butoxid de potasiu și izobutoxid de
33 potasiu, agentul de alchilare este selectat din grupul constând din bromură de alil, bromură de
propargil, bromură de benzil, bromură de 2-fluoroetil, bromură de 4-nitrobenzil, bromură de 4-
35 clorobenzil, bromură de 4-metoxibenzil, α -bromo-p-tolunitril, bromură de cinamil, 4-bromocro-
tonat de metil, bromură de crotil, 1-bromo-2-pentenă, 3-bromo-1-propenil fenil sulfon, 3-bromo-
37 1-trimetilsilil-1-propină, 3-bromo-2-octină, 1-bromo-2-butană, clorură de 2-picolil, clorură de 3-
picolil, clorură de 4-picolil, 4-bromometilchinolină, bromoacetonitril, epiclorohidrin, bromofluoro-
39 metan, bromonitrometan, bromoacetat de metil, clorură de metoximetil, bromoacetamidă, 2-
bromoacetofenonă, 1-bromo-2-butanonă, bromo clorometan, bromometil fenil sulfon, 1,3-
41 dibromo-1-propenă, alil O-tosilat, sulfonat de 3-fenilpropil-O-trifluorometan și n-butyl-O-metan-
sulfonat și reacția s-a realizat la o temperatură de aproximativ -15°C până la aproximativ 50°C
43 timp de o perioadă de la 0,5 h până la 10 zile; în etapa b, deprotejarea este însoțită de utilizarea
acidului acetic în apă și acetonitril; și în etapa c, agentul pentru deoximare este un oxid de sulf
45 anorganic, compusul este selectat din grupul constând din sulfat acid de sodiu, piro-sulfat de
sodiu, tiosulfat de sodiu, sulfat de sodiu, sulfat de sodiu, sulfat acid de sodiu, ditionat de sodiu,

RO 123591 B1

tiosulfat de potasiu și metabisulfid de Na și K sau o sare azotit anorganică în prezența acidului selectat din grupul constând din azotit de sodiu și azotit de potasiu și solventul este selectat din grupul constând din apă, metanol, etanol, propanol, izopropanol, trimetilsilanol sau un amestec din unul sau mai mulți dintre ei; în etapa d, reactivul hidroxi de protecție este selectat din grupul constând dintr-o halogenură trialchilsilil, o anhidridă acil sau o halogenură acil; în etapa e, oxidantul este selectat de la sulfura de N-clorosuccinimid-dimetil și carbodiimid-dimetil-sulfoxid și deprotejarea opțională s-a realizat prin agitare în metanol.

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



(III)

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

Derivații cu formula III preferați sunt astfel selectați din grupul constând din: Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula (III): R' este acetil, L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH₂;

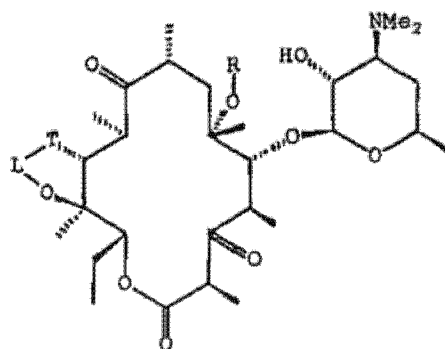
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula III: R' este acetil, L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil);

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula III: R' este benzoil, L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil);

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula III: R' este propanoil, L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil); și

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula III: R' este etilsuccinoil, L este CO, T este NH, R este -CH₂C=CH-(3-chinolil).

Într-o realizare mai preferată a derivaților cu formula III ai invenției, aceștia sunt derivații având formula IX:



(IX)

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

Derivații reprezentativi ai acestei aplicări includ, dar nu se limitează la:

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH₂;

RO 123591 B1

- 1 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-fenil;
- 3 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂CH₂-fenil;
- 5 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-clorofenil);
- 7 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil);
- 9 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂CH₃;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂NH₂;
- 11 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=NOH;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -
- 13 CH₂CH₂CH₂OH;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂F;
- 15 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂-fenil;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂-(4-piridil);
- 17 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂-(4-chinolil);
- 19 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -
- 21 CH₂CH(OH)CN;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -
- 23 CH₂(C(O)OCH₃)CH₂-fenil;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CN;
- 25 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-metoxifenil);
- 27 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-fluorofenil);
- 29 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(8-chinolil);
- 31 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -
- 33 CH₂CH₂NHCH₂-fenil;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂-fenil;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂-(4-piridil);
- 35 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂-(4-chinolil);
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-piridil);
- 37 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂CH₂-(4-piridil);
- 39 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-chinolil);
- 41 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂CH₂-(4-chinolil);
- 43 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(5-chinolil);
- 45 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH₂CH₂-(5-chinolil);
- 47 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH₂CH=CH-(4-benzoxazolil);
- 49

RO 123591 B1

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este O, R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzimidazolil);	1
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH ₂ ;	3
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-fenil;	5
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil);	7
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₃ ;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ NH ₂ ;	9
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=NOH	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH;	11
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ F;	13
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ -fenil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ -(4-piridil);	15
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH(OH)CN;	17
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil);	19
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -fenil;	21
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CN;	23
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(4-clorofenil);	25
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(4-fluorofenil);	27
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-metoxifenil);	29
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(4-metoxifenil);	31
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(3-cloro-6-chinolil);	33
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-clorofenil);	35
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ -fenil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ -(4-piridil);	37
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ -(4-chinolil);	39
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(4-piridil);	41
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-piridil);	43
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(3-fluoro-6-chinolil);	45
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil);	47
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(3-ciano-6-chinolil);	49

RO 123591 B1

- 1 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂CH₂-
(5-chinolil);
- 3 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(4-benzoxazolil);
- 5 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(4-benzimidazolil);
- 7 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(3-metoxi-6-chinolil);
- 9 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-(2-naftil);
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este N(CH₃), R este -
11 CH₂CH=CH₂;
- 13 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este N(CH₃), R este -
CH₂CH=CH-(3-chinolil);
- 15 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R este
-CH₂CH=CH₂;
- 17 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R este
-CH₂CH=CH-(3-chinolil);
- 19 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este N(CH₂CH=CH₂), R este
-CH₂CH=CH₂;
- 21 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este N(CH₂CH=C-(3-chinolil),
R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil);
- 23 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(3-piridil);
- 25 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(2-naftil);
- 27 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(4-izochinolinil);
- 29 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(3,4-metilendioxfenil);
- 31 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(8-chinolil);
- 33 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(5-indolil);
- 35 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(6-cloro-3-chinolil);
- 37 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(3,4-etilendioxfenil);
- 39 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(3-nitrofenil);
- 41 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(6-chinolil);
- 43 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(6-nitrochinolil);
- 45 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(5-chinolil);
- 47 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-
(2-metil-6-chinolil);
- 49 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R^o este acetil; R este
-CH₂CH=CH-(3-chinolil);

RO 123591 B1

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (5-izochinolil);	1
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (7-nitro-6-chinoxalinil);	3
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (6-amino-3-chinolil);	5
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (1,8-naftiridin-3-il);	7
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (6-acetilamino)-3-chinolil);	9
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (3-carbazolil);	11
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (5-benzimidazolil);	13
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (3-hidroxi-2-(N-(2-metoxifenil)amino)-7-naftil);	15
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (6-chinoxalinil);	17
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (6-hidroxi-3-chinolil);	19
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (6-metoxi-3-chinolil);	21
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (5-nitro-3-chinolil);	23
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (8-nitro-3-chinolil);	25
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (2-chinolil);	27
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (4-chinolil);	29
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (4-carboxi-3-chinolil);	31
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (6-fluoro-3-chinolil);	33
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (6-metoxicarbonil-3-chinolil);	35
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (6-aminocarbonil-3-chinolil);	37
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (6-ciano-3-chinolil);	39
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH- (3-bromo-6-chinolil);	41
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ C(O)H;	43
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ fenil;	45
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ fenil;	47
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenil;	49

RO 123591 B1

- 1 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -
CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂CH₂ fenil;
- 3 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -
CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂-(3-chinolil);
- 5 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -
CH₂CH₂NHCH₂-(3-chinolil);
- 7 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -
CH₂CH₂NHCH₂-(6-chinolil);
- 9 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=
N(O)fenil;
- 11 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=
N(O)CH₂(fenil);
- 13 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=
N(O)CH₂(4-NO₂-fenil);
- 15 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=
N(O)CH₂(4-chinolil);
- 17 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=
N(O)CH₂(2-chinolil);
- 19 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=
N(O)CH₂(3-chinolil);
- 21 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=
N(O)CH₂-(6-chinolil);
- 23 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=
N(O)CH₂-(1-naftil);
- 25 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=
N(O)CH₂-(2-naftil);
- 27 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -
CH₂CH₂NHOCH₂-(fenil);
- 29 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -
CH₂CH₂NHOCH₂-(4-NO₂-fenil);
- 31 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)-fenil;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)-(4-
33 F-fenil);
- Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -
35 CH₂CH=NNHC(O)fenil;
- Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂CH₂-
37 (3-chinolil);
- Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-(2-(3-
39 chinolil)ciclopropil);
- Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-H;
- 41 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(6-
nitro-3-chinolil);
- 43 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-fenil;
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-
45 naftil;
- Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(2-
47 naftil);
- Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C≡C-(6-
49 metoxi-2-naftil);

RO 123591 B1

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ C≡C-(6-cloro-2-naftil);	1
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ C≡C-(6-chinolil);	3
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ C≡C-(2-metil-6-chinolil);	5
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ C≡C-(5-(N-(2-piridil)amino)carbonil)furanil);	7
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ C≡C-(1-feniletlenil);	9
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ C≡C-Br;	11
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ -(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il);	13
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH(OH)-fenil;	15
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH;	17
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NHHN ₂ , R este -CH ₂ CH=CH ₂ ;	19
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NHHN ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil);	21
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NHHN ₂ , R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(3-chinolil);	23
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-naftil;	25
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(3-(2-furanil)-6-chinolil);	27
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(8-cloro-3-chinolil);	29
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(4-cloro-2-trifluorometil-6-chinolil);	31
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(9-fluorenol-2-il);	33
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(6-benzoil-2-naftil);	35
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(7-metoxi-2-naftil);	37
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(3-fenil-6-chinolil);	39
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(3-(2-piridil)-6-chinolil);	41
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(3-(2-tiofenil)-6-chinolil);	43
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(4-metilnaftil);	45
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(6-β-D-galactopiranozil-2-naftil);	47
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH ₂ , R este -CH ₂ CH=CH-(7-chinolil);	49

RO 123591 B1

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

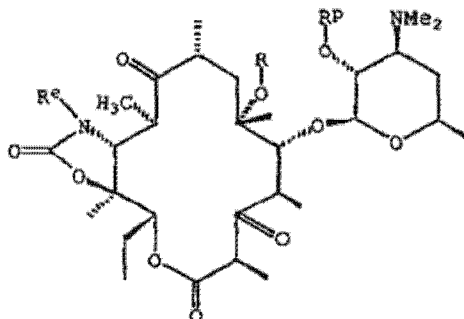
RO 123591 B1

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este N(CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂), R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil);	1
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(3-piridil);	3
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(2-naftil);	5
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(4-izochinolil);	7
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(3,4-metilendioxfenil);	9
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(8-chinolil);	11
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-chinolil);	13
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-nitrochinolil);	15
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(5-chinolil);	17
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-amino-3-chinolil);	19
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(1,8-naftiiridin-3-il);	21
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-(acetilamino)-3-chinolil);	23
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-chinoxalinil);	25
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-hidroxi-3-chinolil);	27
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-metoxi-3-chinolil);	29
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(5-nitro-3-chinolil);	31
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(8-nitro-3-chinolil);	33
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(2-chinolil);	35
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil);	37
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(4-carboxi-3-chinolil);	39
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-fluoro-3-chinolil);	41
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-metoxicarbonil-3-chinolil);	43
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-aminocarbonil-3-chinolil);	45
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(6-ciano-3-chinolil);	47
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH ₂ CH=CH-(3-bromo-6-chinolil);	49

RO 123591 B1

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

35 În altă realizare a invenției este un procedeu pentru prepararea compușilor macrolid 6-
O-substituit având formula:



45 în care R este R^P

R este selectat din grupul constând din

- 47 (1) metil substituit un rest selectat din grupul constând din
- 49 (a) CN,
(b) F,

RO 123591 B1

(c)	-CO ₂ R ¹⁰ , în care R ¹⁰ este alchil C ₁ -C ₃ sau alchil C ₁ -C ₃ substituit aril sau alchil C ₁ -C ₃ substituit heteroaril,	1
(d)	S(O) _n R ¹⁰ unde n este 0, 1 sau 2 și R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	3
(e)	NHC(O)R ¹⁰ în care R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	
(f)	NHC(O)NR ¹¹ R ¹² , în care R ¹¹ și R ¹² sunt independenți de la hidrogen, alchil C ₁ -C ₃ , alchil C ₁ -C ₃ substituit cu aril, aril substituit, heteroaril, heteroaril substituit,	5 7
(g)	aryl,	
(h)	aryl substituit,	9
(l)	heteroaril,	
	și	11
(j)	heteroaril substituit,	
(2)	alchil C ₂ -C ₁₀ ,	13
(3)	alchil C ₂ -C ₁₀ substituit cu unul sau mai mulți substituenți din grupul constând din	
(a)	halogen,	15
(b)	hidroxi,	
(c)	alcoxi C ₁ -C ₃ ,	17
(d)	alcoxi C ₁ -C ₃ -alcoxi C ₁ -C ₃ ,	
(e)	oxo,	19
(f)	-N ₃ ,	
(g)	-CHO,	21
(h)	O-SO ₂ (alchil C ₁ -C ₆ substituit),	
(l)	NR ¹³ R ¹⁴ unde R ¹³ și R ¹⁴ sunt selectați din grupul constând din	23
(i)	halogen,	
(ii)	alchil C ₁ -C ₁₂ ,	25
(iii)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit,	
(iv)	alchenil C ₁ -C ₁₂ ,	27
(v)	alchenil C ₁ -C ₁₂ substituit,	
(vi)	alchinil C ₁ -C ₁₂ ,	29
(vii)	alchinil C ₁ -C ₁₂ substituit,	
(viii)	aryl,	31
(ix)	cicloalchil C ₃ -C ₈ ,	
(x)	cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	33
(xi)	aryl substituit,	
(xii)	heterocicloalchil,	35
(xiv)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu aril,	
(xv)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu aril substituit,	37
(xvi)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heterocicloalchil,	
(xvii)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heterocicloalchil substituit,	39
(xviii)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu cicloalchil C ₃ -C ₈	
(xix)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu cicloalchil C ₃ -C ₈ substituit,	41
(xx)	heteroaril,	
(xxi)	heteroaril substituit,	43
(xxii)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril,	
	și	45
(xxiii)	alchil C ₁ -C ₁₂ substituit cu heteroaril substituit,	
sau		47
	R ¹³ și R ¹⁴ 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 independenți din grupul constând din	49

RO 123591 B1

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

RO 123591 B1

	(c) oxo,	1
	(d) -CHO,	
	(e) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior,	3
	(f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-a definit anterior,	
	(g) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, în care R^{13} și R^{14} sunt așa cum s-au definit anterior,	5
	(h) $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$, unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior,	
	(i) $-\text{C}\equiv\text{N}$,	7
	(j) $\text{O}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, unde n este 0, 1 sau 2 și R^{10} este așa cum s-a definit anterior,	9
	(k) aril,	
	(l) aril substituit,	11
	(m) heteroaril,	
	(n) heteroaril substituit,	13
	(o) cicloalchil C_3-C_7 ,	
	(p) alchil C_1-C_7 substituit cu heteroaril,	15
	(q) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior,	
	(r) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior,	17
	(s) $=\text{N}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, în care R^{13} și R^{14} sunt așa cum s-au definit anterior,	
	(t) $=\text{N}-\text{R}^9$, în care R^9 este așa cum s-a definit anterior,	19
	(u) $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, unde R^{10} este așa cum s-a definit anterior	
	și	21
	(v) $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, în care R^{11} și R^{12} sunt așa cum s-au definit anterior;	
(7)	alchilil C_3-C_{10} ;	23
	și	
(8)	alchilil C_3-C_{10} substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din	25
	(a) trialchilsilil,	27
	(b) aril,	
	(c) aril substituit,	29
	(d) heteroaril,	
	și	31
	(e) heteroaril substituit;	
	R^e este H sau $\text{W}-\text{R}^d$, în care W este absent sau este selectat din grupul constând din	33
	$-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$ și $-\text{NH}-$ și	
	R^d este selectat din grupul constând din	35
	(1) hidrogen,	
	(2) alchil C_1-C_6 opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din	37
	(a) aril,	39
	(b) aril substituit,	
	(c) heteroaril,	41
	(d) heteroaril substituit,	
	(e) hidroxi,	43
	(f) alcoxi C_1-C_6 ,	
	(g) NR^7R^8 , în care R^7 și R^8 sunt selectați independent dintre hidrogen și alchil C_1-C_6 , sau R^7 și R^8 sunt luați cu atomul de azot la care ei sunt conectați pentru a forma un inel cu 3- până la 7- membri care, atunci când inelul este un inel cu 5- până la 7- membri, pot conține opțional o heterofuncțiune selectată din grupul constând din $-\text{O}-$ $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alchil } \text{C}_1-\text{C}_6)-$, $-\text{N}(\text{aril})-$, $-\text{N}(\text{arilalchil } \text{C}_1-\text{C}_6)-$, $-\text{N}(\text{arilalchil } \text{C}_1-\text{C}_6 \text{ substituit})-$, -	45
		47
		49

RO 123591 B1

1 N(heteroaril)-, -N(heteroarilalchil C₁-C₆)-, -N(heteroarilalchil C₁-C₆
substituit)- și -S- sau -S(O)_n-, în care n este 1 sau 2,

3 și
(h)

-CH₂-M-R⁹

5 în care M este selectat din grupul constând din:

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

7 (ii) -NH-C(O)-,

(iii) -NH-,

9 (iv) -N=,

(v) -N(CH₃)-,

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

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

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

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

15 (x) -O-,

(xi) -S(O)_n-, unde n este 0, 1 sau 2,

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

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

19 și

(xiv) -C(O)-,

21 și

R⁹ este selectat din grupul constând din:

23 (i) alchil C₁-C₆, opțional substituit cu un substituent selectat din
grupul constând din

25 (aa) aril,

(bb) aril substituit,

27 (cc) heteroaril și

(dd) heteroaril substituit,

29 (ii) aril,

(iii) aril substituit,

31 (iv) heteroaril,

(v) heteroaril substituit,

33 și

(vi) heterocicloalchil,

35 (3) cicloalchil C₃-C₇

(4) aril,

37 (5) aril substituit,

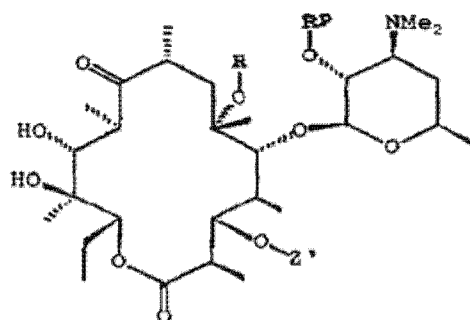
(6) heteroaril,

39 și

(7) heteroaril substituit;

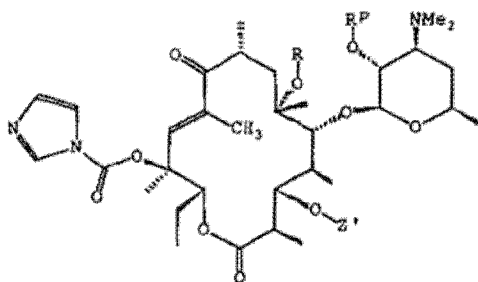
41 metoda cuprinzând:

(a) tratarea unui derivat având formula:

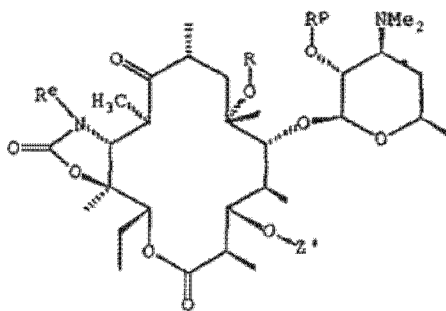


RO 123591 B1

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



(b) tratarea derivatului de la etapa a cu un reactiv selectat din grupul constând din amoniac, R^e-NH₂, hidrazină, hidrazină substituită, hidroxilamină și hidroxilamină substituită pentru a da un derivat având formula:



unde R^e este H sau W-R^d, unde W este absent sau este selectat din grupul constând din -O-, -NH-CO-, -N=CH și -NH și R^d este cum s-a definit anterior,

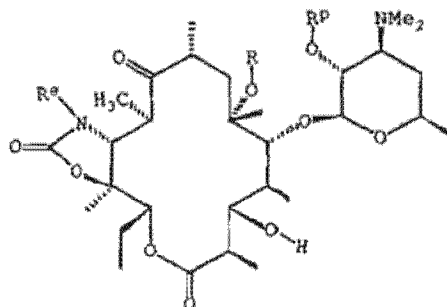
c) tratarea opțională a derivatului de la etapa b, unde R^e este H cu un agent de alchilare având formula R^d-halogen, în care R^d este așa cum s-a definit anterior, pentru a da un derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ilustrată în etapa b, unde R^e este W-R^d, W este absent și R^d este așa cum s-a definit anterior;

d) tratarea opțională a derivatului de la etapa b, unde 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, unde R^d este cum s-a definit anterior, pentru a da un derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula ilustrată în etapa b, în care R^e este W-R^d, W este -NH- și R^d este așa cum s-a definit mai sus;

e) tratarea opțională a derivatului de la etapa b, în care R^e este W-R^d este W este -NH- și R^d este H, cu un agent de acilare selectat din grupul constând din R^d-C(CO)-halogen sau (R^d-C(CO)-O)₂ pentru a da un derivat în care R^e este W-R^d, W este -NH-CO- și R^d este așa cum s-a definit mai sus;

(f) tratarea opțională a derivatului de la etapa b, în care R^e este W-R^d și W este -NH- și R^d este H, cu o aldehydă având formula R^d-CHO, unde R^d așa cum s-a definit mai sus pentru a da un compus în care R^e este W-R^d, W este -N=CH- și R^d este așa cum s-a definit mai sus;

(g) îndepărtarea radicalului cladinoză prin hidroliză cu acid, pentru a da un compus având formula:



RO 123591 B1

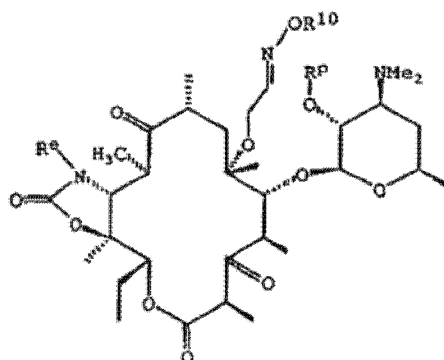
1 (h) oxidarea grupării 3-hidroxil; și

(i) deprotejarea opțională și izolarea compusului dorit.

3 Într-o realizare preferată a procedurii imediat de mai sus, R este o grupare alil sau
propargil substituită cu o jumătate selectată de la gruparea constând din 1-feniletlenil, 2-
5 clorofenil, 2-fluorenil, 2-metil-6-chinolil, 2-naftil, 2-feniletlenil, 2-chinolil, 3-(2-furanil)-6-chinolil,
3-(2-piridil)-6-chinolil, 3-chinolil, 3-(2-tiofenil)-6-chinolil, 3-bifenil, 3-bromo-6-chinolil, 3-carbazolil,
7 3-cloro-6-chinolil, 3-ciano-6-chinolil, 3-fluoro-6-chinolil, 3-hidroxi-2-(N-(2-metoxifenil)amino)-7-
naftil, 3-iodofenil, 3-metoxi-6-chinolil, 3-nitrofenil, 3-fenil-6-chinolil, 3-chinolil, 4-benzoxazolil, 4-
9 carboxil-3-chinolil, 4-cloro-2-trifluorometil-6-chinolil, 4-clorofenil, 4-fluoronaftil, 4-fluorofenil, 4-
izochinolil, 4-metoxifenil, 4-metilnaftil, 4-piridil, 4-pirolilfenil, 4-chinolil, 5-(2-piridil) aminocar-
11 bonil-2-furanil, 5-(3-izoxazolil)-2-tiofenil, 5-benzimidazolil, 5-indolil, 5-izochinolil, 5-nitro-3-
chinolil, 5-nitronaftil, 5-chinolil, 6-(acetilamino)-3-chinolil, 6-(2-tetrazolil) etoxi-2-naftil, 6-(2-
13 bromoetoxi)-2-naftil, 6-amino-3-chinolil, 6-aminocarbonil-3-chinolil, 6-β-D-galactopiranozil-2-
naftil, 6-benzoil-2-naftil; 6-ciano-3-chinolil, 6-fluoro-3-chinolil, 6-hidroxi-2-naftil, 6-hidroxi-3-
15 chinolil, 6-metoxi-2-naftil, 6-metoxi-3-chinolil, 6-metoxicarbonil-3-chinolil, 6-nitrochinolil, 6-
chinolil, 6-chinoxalinil, 7-metoxi-2-naftil, 7-nitro-6-chinoxalinil, 7-chinolil, 8-cloro-3-chinolil, 8-
17 nitro-3-chinolil, 8-chinolil, 9-oxofluoren-2-il, 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-pirimidinil, 1,8-naftiridin-3-il,
3,4-metilendioxfenil, 3,5-diclorofenil, naftil și fenil, și în etapa b, reactivul este selectat din grupul
19 constând din amoniac și R^e-NH₂; etapele opționale c, d și e sunt omise; și în etapa g, reactivul
de oxidare s-a selectat de la sulfura de N-clorosuccinimid-dimetil și carbodiimid-dimetilsulfoxid;
21 și în etapa h, deprotejarea opțională s-a realizat prin amestecarea în metanol.

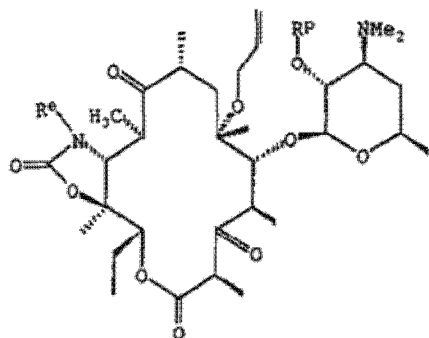
Într-o realizare mai preferată a procedurii de mai sus, R este o grupare alil sau propar-
23 gil substituită cu un radical selectată din grupul constând din 2-metil-6-chinolil, 2-chinolil, 3-(2-
furanil)-6-chinolil, 3-(2-piridil)-6-chinolil, 3-chinolil, 3-(2-tiofenil)-6-chinolil, 3-bromo-6-chinolil, 3-
25 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-izochinolil, 4-chinolil, 5-izo-
27 chinolil, 5-nitro-3-chinolil, 5-chinolil, 6-(acetilamino)-3-chinolil, 6-amino-3-chinolil, 6-amino-
carbonil-3-chinolil, 6-ciano-3-chinolil, 6-fluoro-3-chinolil, 6-hidroxi-3-chinolil, 6-metoxi-3-chinolil,
29 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.

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

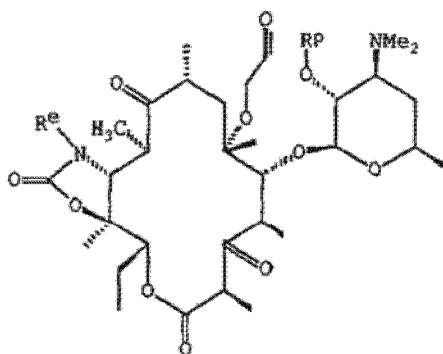


43 în care R^e este H sau W-R^d, unde W este absent sau este selectat din grupul constând din -O-,
-NH-CO-, -N=CH- și -NH- și R^d este cum s-a definit anterior și R¹⁰ este H sau alchil C₁-C₃, alchil
45 C₁-C₃ substituit aril sau alchil C₁-C₃ substituit heteroaril, metoda cuprinzând

(a) tratarea unui compus având formula:



cu ozon pentru a da un compus având formula:

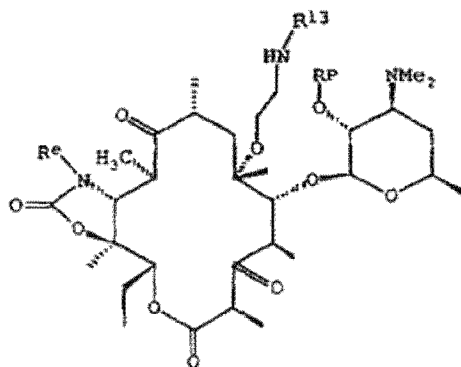


(b) tratând compusul etapei a cu un compus hidroxilamină având formula $\text{NH}_2\text{-O-R}^{10}$, unde R^{10} este cum s-a definit anterior; și

(c) deprotejarea opțională și izolarea compusului dorit.

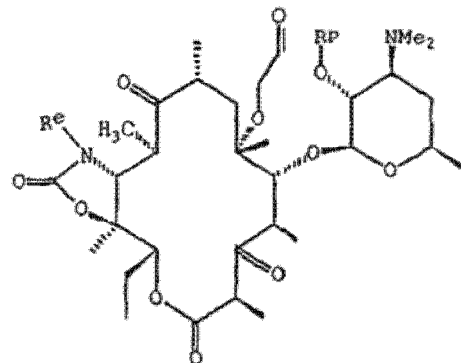
Într-o realizare preferată a procedului de mai sus, R^e este H.

În altă realizare a invenției este un procedeu pentru prepararea unui compus având formula:



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

(a) aminarea reductivă a unui compus având formula:

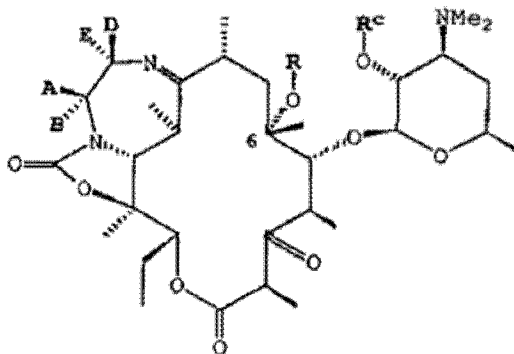


RO 123591 B1

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

3 (b) deprotejarea opțională și izolarea derivatului dorit.

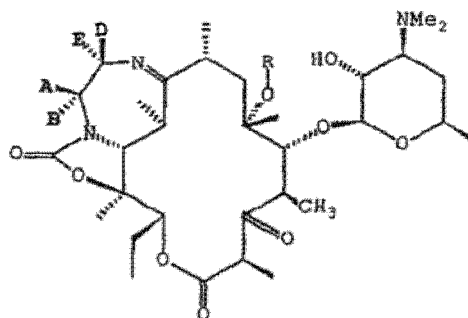
În altă realizare a prezentei invenții sunt derivații de macrolidă 6-O substituită având
5 formula IV:



(IV)

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

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



(VII)

31 Derivații reprezentativi cu formula VII includ, dar nu se limitează la:

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

33 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;

35 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$;

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

37 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{F}$;

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CN}$;

39 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$;

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2$ -fenil;

41 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2$ -(4-piridil);

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2$ -(4-chinolil);

43 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-piridil);

45 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-clorofenil);

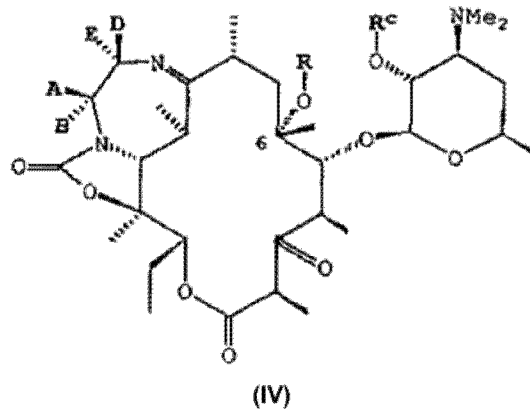
47 Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-fluorofenil);

RO 123591 B1

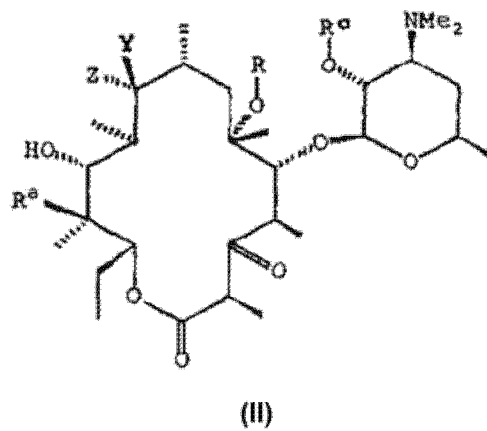
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH=CH-(4-metoxifenil);	1
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -fenil;	3
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH=CH-(4-piridil);	5
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-piridil);	7
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil);	9
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil);	11
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH=CH-(5-chinolil);	13
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolil);	15
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolil);	17
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzimidazolil);	19
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH=CH-(8-chinolil);	21
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenil;	23
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-piridil);	25
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-chinolil);	27
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₂ -fenil)C(O)OCH ₃ ;	29
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-clorofenil);	31
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B și E sunt H, D este benzil, R este alil;	33
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A este benzil, B, D și E sunt H, R este alil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A este benzil, B, D și E sunt H, R este alil;	35
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A și E sunt fenil, B și D sunt H, R este alil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A este metil, B, D și E sunt H, R este alil;	37
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A și D sunt metil, B și E sunt H, R este alil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A și E luate împreună este CH ₂ CH ₂ CH ₂ -, B și D sunt H, R este alil;	39
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil); și	41
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este 3-(3-chinolil)propil.	43
Derivații cu formula VII preferați sunt cei din grupul constând din:	45
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este alil;	
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil); și	47
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(3-chinolil).	49

RO 123591 B1

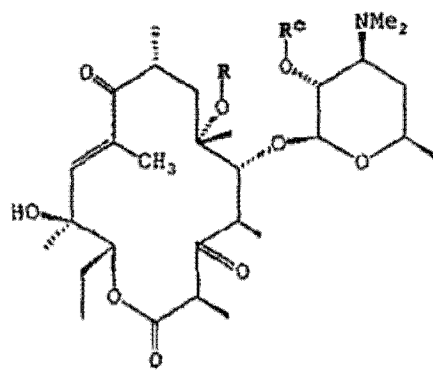
1 În altă realizare a invenției este redat un procedeu de preparare a unui derivat având
3 formula IV:



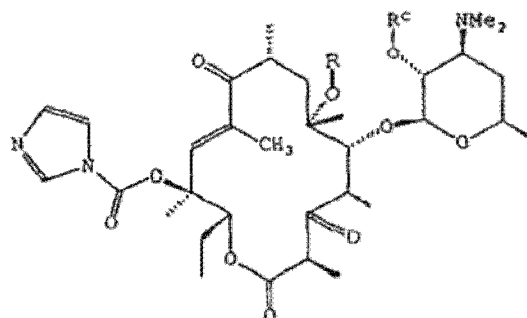
13 în care R^c , R, A, B, D și E sunt așa cum s-au definit anterior, procedeu cuprinzând:
15 (a) tratarea unui derivat având formula:



27 în care R este așa cum s-a definit anterior și R^c este o grupare hidroxi protectoare, prin tratarea
29 cu anhidrida metansulfonică în piridină, apoi tratarea derivatului metansulfonil cu o bază
31 aminică, pentru a da un compus având formula:

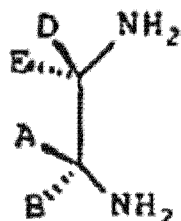


39 (b) tratarea derivatului de la etapa a cu o hidruță de metal alcalin ca bază și carbonil-
41 diimidazol, pentru a da un derivat având formula:

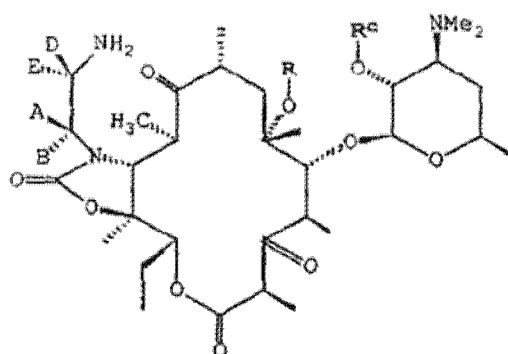


RO 123591 B1

(c) tratarea derivatului de la etapa b cu o diamină având formula:



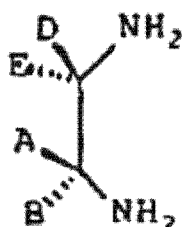
în care A, B, D și E sunt așa cum s-au definit anterior, pentru a da un derivat având formula:



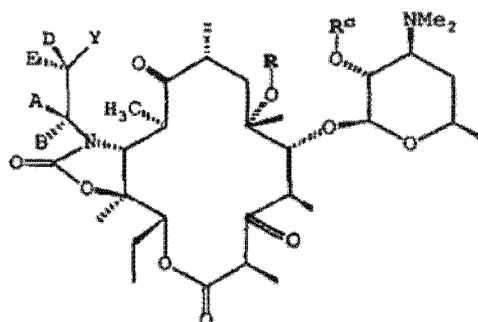
(d) ciclizarea derivatului de la etapa c cu acid mineral sau organic diluat, deprotejarea opțională și izolarea compusului dorit.

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

c) tratarea derivatului etapei b cu o amină având formula:



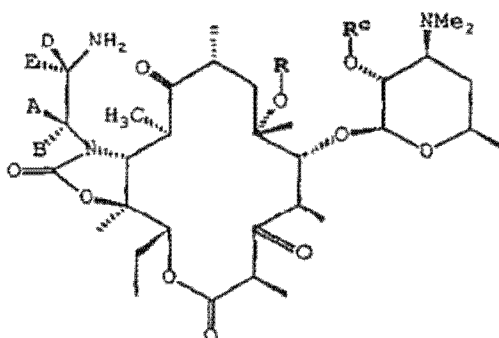
unde A, B, D și E sunt așa cum s-au definit aici și Y este hidroxi, pentru a da un derivat având formula:



(d) tratarea derivatului etapei c cu trifenilfosfină și difenilfosforil azidă și dietilazodicarboxilat în tetrahidrofuran pentru a da compusul analog în care Y este N_3 și îndepărtarea grupării de deprotecție pentru a da compusul analog în care Y este N_3 și R^c este H;

RO 123591 B1

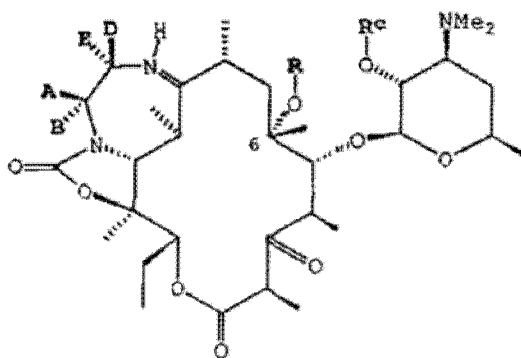
1 (e) tratarea derivatului etapei d cu un agent reducător selectat din grupul constând din
trifenilfosfină-apă, hidrogen cu un catalizator, borohidruă de sodiu și hidruă de dialchilamliu-
3 miniu, pentru a da compusul având formula:



13 și

(f) ciclizarea derivatului etapei e cu un acid mineral sau organic diluat și izolarea
15 compusului dorit.

În altă realizare a prezentei invenții sunt compuși având formula IV-A:

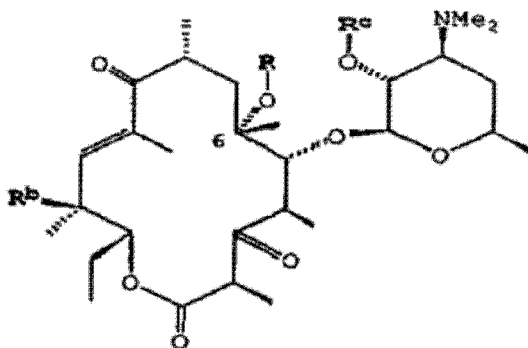


27 (IV-A)

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

Într-o realizare preferată sunt compuși având formula IV-A în care R^c este H și R, A, B,
31 D și E sunt așa cum s-au definit anterior.

În altă realizare a prezentei invenții sunt redați derivați având formula V:

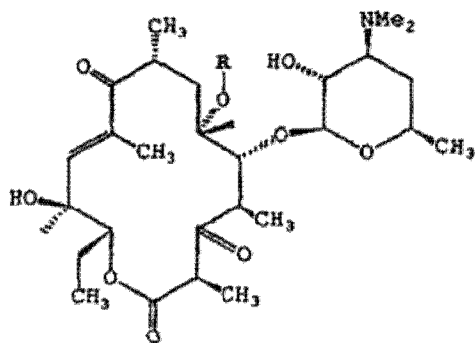


43 (V)

45 în care R, R^c și R^d sunt așa cum s-au definit anterior.

RO 123591 B1

Într-o realizare preferată a derivaților cu formula V ai invenției sunt derivații având formula VI:



(VI)

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

Compuși reprezentativi ai derivaților cu formula VI includ, dar nu se limitează la:

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -fenil,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-piridil),

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-chinolil),

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -fenil,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CN}$,

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-metoxifenil),

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-clorofenil),

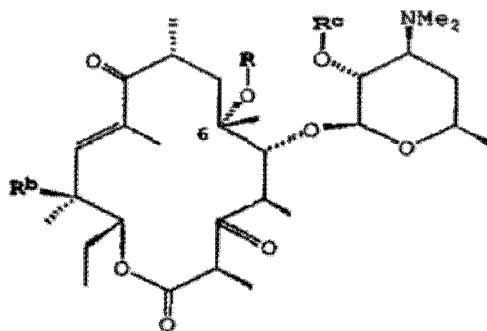
Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-fluorofenil),

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolil),

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-chinolil) și

Derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula VI: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -(2-clorofenil).

Altă realizare a invenției este se referă la un procedeu de preparare a unui derivat având formula:

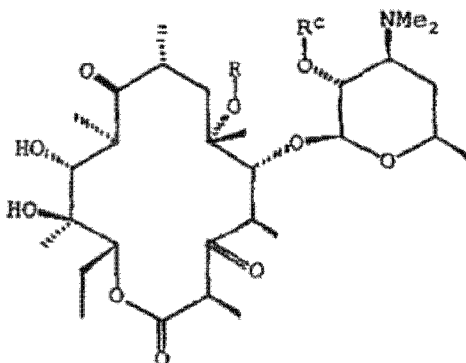


(V)

RO 123591 B1

1 în care R și R^c sunt așa cum s-au definit anterior și R^b este selectat din grupul constând din
hidroxi, -O-C(O)-NH₂ și -O-C(O)-imidazolil; metoda conținând:

3 (a) tratarea unui derivat având formula:



13 în care R^c este o grupare hidroxi de protecție și R este așa cum s-a definit anterior cu o com-
15 binație de reactiv selectată dintre

17 (1) o hidrură de metal alcalin și un reactiv fosgen selectat dintre fosgen, difosgen și
trifosgen în condiții anhidre, urmat de decarboxilarea catalizată de o bază apoasă și

19 (2) reacția cu anhidridă metansulfonică în piridină, urmată de tratamentul cu o bază
aminică, pentru a da derivatul cu formula V în care R^b este hidroxi;

21 (b) tratarea opțională a derivatului cu formula V al etapei b, în care R^b este hidroxi cu o
hidrură de metal alcalin ca bază și carbonildiimidazol pentru a da derivatul cu formula V în care
R^b este -O-C(O)-imidazolil;

23 (c) tratarea opțională a derivatului cu formula V al etapei a, în care R^b este -O-C(O)-
imidazolil cu o amină pentru a da derivatul cu formula V în care R^b este -O-C(O)-NH₂; și

25 (d) deprotejarea opțională și izolarea derivatului dorit.

27 Așa cum s-au folosit în cuprinsul acestei descrieri și revendicările anexate, termenii
următorii au semnificațiile specificate.

29 Termenii "alchil C₁-C₃", "alchil C₁-C₆" și "alchil C₁-C₁₂" așa cum s-au folosit aici se referă
la radicali saturați de hidrocarburi cu catenă lineară sau ramificată derivați de la un radical de
31 hidrocarbură conținând între unul și trei, unul și șase și unul sau doisprezece atomi de carbon,
respectiv, prin îndepărtarea unui singur atom de hidrogen. Exemple de radicali alchil C₁-C₃
33 includ metil, etil, propil și izopropil, exemple de radicali alchil C₁-C₆ includ, dar nu se limitează
la, metil, etil, propil, izopropil, n-butil, terț-butil, neopentil și n-hexil. Exemple de radicali alchil C₆-
35 C₁₂ includ, dar nu se limitează la, toate exemplele anterioare, precum și n-heptil, n-octil, n-nonil,
n-decil, n-undecil și n-docecil.

37 Termenul "alcoxi C₁-C₆" așa cum s-a folosit aici se referă la o grupare alchil C₁-C₆ așa
cum s-a definit anterior, atașat la radicalul moleculei mamă printr-un atom de oxigen. Exemple
de alcoxi C₁-C₆. Dar nu se limitează la metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, n-butoxi, terț-butoxi,
39 neopentoxi și n-hexoxi.

41 Termenul "alchenil C₁-C₁₂" indică o grupare monovalentă derivată de la un radical de
hidrocarbură care conține de la 2 până la doisprezece atomi de carbon și având cel puțin o
dublă legătură carbon-carbon prin îndepărtarea unui singur atom de hidrogen. Grupările alchenil
43 includ, de exemplu, etenil, propenil, butenil, 1-metil-2-buten-1-il, și altele asemenea.

45 Termenul "alchinil C₁-C₁₂" așa cum s-a folosit aici se referă la o grupare monovalentă
derivată de la o hidrocarbură conținând de la 2 până la doisprezece atomi de carbon și având
cel puțin o legătură triplă carbon-carbon prin îndepărtarea unui singur atom de hidrogen.
47 Grupări alchinil reprezentative includ etinil, 2-propinil (propargil), 1-propinil și altele asemenea.

RO 123591 B1

- Termenul "alchilenă" indică 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. 1 3
- Termenul "alchilamino C₁-C₃" așa cum s-a folosit aici se referă la una sau două grupări alchil C₁-C₃, așa cum s-a definit anterior, atașat la radicalul moleculei mamă printr-un atom de azot. Exemple de alchilamino C₁-C₃ includ, dar nu se limitează la metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino și propilamino. 5 7
- 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). 9
- 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. Exemple 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 esterii așa cum ar fi dietil eter, bis-metoximetil eter. Astfel de compuși sunt bine cunoscuți specialiștilor din domeniu și va fi evident celor specialiști în domeniu că solvenții individuali sau amestecuri ale lor pot fi preferate pentru compuși și condiții de reacție specifice, depinzând de astfel de factori ca, de exemplu, solubilitatea reactivilor, reactivitatea reactivilor și domenii preferate de temperatură. Discuții suplimentare asupra solvenților aprotici se pot găsi manuale de chimie organică sau în monografiile specializate, de exemplu: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, ed. 4, editat de către John A. Riddick et al., Vol. II, în *Techniques of Chemistry Serie*, John Wiley & Sons, NY, 1986. 11 13 15 17 19 21 23
- Termenul "aril" așa cum s-a folosit aici se referă la un sistem inel carbociclic mono- sau biciclic, având unul sau două inele aromatice care includ, dar nu se limitează la, fenil, naftil, tetrahidronaftil, indanil, indenil și altele asemenea. Grupările aril (incluzând grupări aril ciclice) pot fi substituite sau nesubstituite cu unul, doi sau trei substituenți selectați independent de la alchil inferior, alchil inferior substituit, haloalchil, alcoxi, tioalcoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, dialchilamino, acilamino, ciano, hidroxi halo, mercapto, nitro, carboxaldehidă, carboxi, alcoxycarbonil și carboxamidă. În plus, grupări aril substituite includ tetrafluorofenil și pentafluorofenil. 25 27 29 31
- Termenul "cicloalchil C₃-C₁₂" indică o grupare monovalentă derivată de la un compus saturat cu inel carbociclic monociclic sau biciclic prin îndepărtarea unui singur atom de hidrogen. Exemple includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, biciclo[2,2,1]heptil și biciclo[2,2,2]octil. 33 35
- Termenii "halo" și "halogen" așa cum s-au folosit aici se referă la un atom selectat de la fluor, clor, brom și iod. 37
- Termenul "alchilamino" se referă la un grup având structura -NHR' în care R' este alchil, așa cum s-a definit mai sus. Exemple de alchilamino includ metilamino, etilamino, izopropilamino și altele asemenea. 39
- Termenul "dialchiamino" se referă la o grupare având structura -NR'R", în care R' și R" sunt selectați independent de la alchil, așa cum s-a definit anterior. Suplimentar, R' și R" luați împreună pot fi opțional -(CH₂)_k-, unde k este un număr întreg de la 2 până la 6. Exemple de dialchilamino includ dimetilamino, dietilaminocarbonil, metiletilamino, piperidino, și altele asemenea. 41 43 45
- Termenul "haloalchil" indică o grupare alchil, așa cum s-a definit mai sus, având unul, doi sau trei atomi de halogen atașați la aceasta și s-a exemplificat prin astfel de grupări ca clorometil, bromoetil, trifluorometil și altele asemenea. 47

RO 123591 B1

1 Termenul "alcoxicarbonil" reprezintă o grupare ester; adică o grupare alcoxi atașată la
un rest de moleculă inițială printr-o grupare carbonil cum ar fi metoxicarbonil, etoxicarbonil, și
3 altele asemenea.

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

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

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

9 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' și R"
11 luați împreună pot fi opțional -(CH₂)_k-, unde k este un număr întreg de la 2 până la 6.

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

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

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

Inele heterocicloalchil specifice considerate utile în prepararea compușilor invenției
29 includ: 3-metil-4-(3-metilfenil)piperazin, 3-metilpiperidină, 4-(bis-(4-fluorofenil) metil)piperazină,
4-(difenilmetil)piperazină, 4-(etoxicarbonil)piperazină, 4-(etoxicarbonilmetil)piperazină, 4-(fenil-
31 metil)piperazină, 4-(1-feniletil)piperazină, 4-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperazină, 4-(2-(bis-(2-pro-
penil)amino)etil)piperazină, 4-(2-(dietilamino)etil)piperazină, 4-(2-(bis-(2-propenil) amino)etil)
33 piperazină, 4-(2-(dietilamino)etil)piperazină, 4-(2-clorofenil)piperazină, 4-(2-cianofenil) piper-
azină, 4-(2-etoxifenil)piperazină, 4-(2-etilfenil)piperazină, 4-(2-fluorofenil)piperazină, 4-(2-hidroxi-
35 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)
37 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-
39 (2,5-dimetilfenil)piperazină, 4-(2,6-dimetilfenil)piperazină, 4-(3-clorofenil)piperazină, 4-(3-metil-
fenil)piperazină, 4-(3-trifluorometilfenil)piperazină, 4-(3,4-diclorofenil)piperazină, 4-(3,4-dimetoxi-
41 fenil) piperazină, 4-(3,4-dimetilfenil)piperazină, 4-(3,4-metilendioxifenil)piperazină, 4-(3,4,5-
trimetoxifenil)piperazină, 4-(3,5-diclorofenil)piperazină, 4-(3,5-dimetoxifenil)piperazină, 4-(4-
43 (fenilmetoxi)fenil)piperazină, 4-(4-(1,1-dimetiletil)fenilmetil) piperazină, 4-(4-cloro-3-trifluorometil-
fenil)piperazină, 4-(4-clorofenil)-3-metilpiperazină, 4-(4-clorofenil) piperazină, 4-(4-clorofenil)

RO 123591 B1

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-tetrahidroiochinolină, 1,2,3,4-tetrahidrochinolină, azaciclooctan, decahidrochinolină, piperazină, piperidină, pirolidină, tiomorfolină și triazol. 9

Termenul "heteroarilalchil" așa cum s-a folosit aici, se referă la o grupare heteroaril așa cum s-a definit mai sus, atașată la radicalul molecular mamă printr-o grupare alchilen în care gruparea alchilen este de unu până la patru atomi de carbon. 11

"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 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, *Protective Groups in Organic Synthesis*, ediția a 2-a, John Wiley & Sons, New York (1991). Exemple de grupări de protecție hidroxi includ, dar nu se limitează la, metiltiometil, terțdimetilsilil, terțbutilfenilsilil, esteri precum metoximetil și esteri care includ acetil benzoil, și alții asemenea. 21

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 pentru 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 sintetice și mai multe astfel de grupări sunt cunoscute, conform, de exemplu, T. H. Green și P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, ediția a 2-a, John Wiley & Sons, New York (1991). Exemple de grupări de protecție cetonă includ, dar nu se limitează la, cetali, oxime, oxime O-substituite de exemplu, oximă O-benzil, oximă O-feniltiometil, oximă 1-izopropoxi-ciclohexil, și altele asemenea. 31

Termenul "hidroxi protejat" se referă la o grupare hidroxi protejată cu o grupare de protecție pentru hidroxi, așa cum s-a definit mai sus, care includ, de exemplu, grupări benzoil, acetil, trimetilsilil, trietilsilil, metoximetil. 33

Termenul "solvent organic protogenic" așa cum s-a folosit aici, se referă la un solvent care tinde să asigure protoni, cum ar fi un alcool, de exemplu, metanol, etanol propanol, izopropanol, butanol, t-butanol, și alții asemenea. Astfel de solvenți sunt bine cunoscuți celor cu pregătire în domeniu și va fi evident specialiștilor din domeniu că solvenți 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, reactivitatea reactivilor și domenii de temperatură preferate. Discuții suplimentare ale solvenților protogenici se pot găsi în manuale de chimie organică sau în monografiile specializate, de exemplu: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, ed. 4, editat de John A. Riddick et al., Vol. II în *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986. 43

RO 123591 B1

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

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

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

19 Numeroși centri de asimetrie pot exista în derivații de macrolidă 6-O substituită conform
prezentei invenții. Cu excepția locurilor unde s-a notat altfel, prezenta invenție se referă la
21 stereoizomeri diferiți și amestecurile lor. Ca atare, atunci când o legătură este reprezentată
printr-o linie vălurită se intenționează să reprezinte prezența unui amestec de stereo-orientări
23 sau a unui izomer individual cu orientare atribuită sau neatribuită.

Așa cum s-a folosit aici, termenul "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la acele săruri
25 care sunt, în cadrul unei aprecieri medicale de bună calitate, potrivite pentru utilizare în contact
cu țesuturi umane sau de animale inferioare fără toxicitate necorespunzătoare, iritare, răspuns
27 alergic și altele asemenea și sunt măsurabile cu un raport beneficiu/risc moderat. Sărurile
acceptabile farmaceutic sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, **S. M. Berge, et al.**
29 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 timpul izolării și
31 purificării finale a compușilor invenției sau separat prin reacționarea funcției bază liberă cu un
acid organic corespunzător. Exemple de săruri de adiție acidă netoxice acceptabile farmaceutic
33 sunt săruri ale unei grupări amino formate cu acizi anorganici precum acid clorhidric, acid
bromhidric, acid fosforic, acid sulfuric și acid percloric sau cu azici organici cum ar fi acid acetic,
35 acid oxalic, acid maleic, acid tartric, acid citric, acid succinic sau acid malonic sau prin utilizarea
altor metode folosite în domeniu cum ar fi schimbare de ioni. Alte săruri acceptabile farmaceutic
37 includ săruri de adipat, alginat, ascobat, aspartat, benzensulfanat, benzoat, bisulfat, borat,
butirat, camforat, camforsulfonat, formiat, fumarat, glucoheptonat, glicerofosfat, gluconat, hemi-
39 sulfat, heptanoat, hexanoat, hidriodură, 2-hidroxi-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauril
sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nicotinat, azotat, oleat, oxalat,
41 palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, stearat,
succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, p-toluensulfonat, undecanoat, valerat și altele asemenea.
43 Săruri de metale alcaline sau alcalino-pământoase include sodiu, litiu, potasiu, calciu, magneziu

și altele asemenea. Săruri suplimentare acceptabile farmaceutic includ, unde este corespunzător, amoniu netoxic, amoniu cuaternar și cationi amină formați folosind contraioni cum ar fi halogen, hidroxid, carboxilat, sulfat, fosfat, nitrat, sulfonat alchil inferior și sulfonat aril. 1
3

Așa cum s-a folosit aici termenul "ester acceptabil farmaceutic" se referă la esteri care hidrolizează *in vivo* și includ pe cei care se descompun rapid în corpul uman pentru a elibera compusul inițial sau o sare a acestuia. 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 jumătate alchil sau alchenil avantajos nu are mai mult decât 6 atomi de carbon. Exemple de esteri particulari includ formați, acetati, propionați, butirați, acrilati și etilsuccinați. 5
7
9

Termenul "precursor medicamentos acceptabil farmaceutic" așa cum s-a folosit aici se referă la acei precursori medicamentoși ai derivaților de macrolidă 6-O substituită din prezenta invenție care sunt, în sensul aprecierii medicale juste, corespunzători pentru utilizarea în contact cu țesuturile umane și ale animalelor inferioare fără toxicitate, iritare, răspuns alergic și altele asemenea necorespunzătoare, cu un raport beneficiu/risc rezonabil și eficace pentru utilizarea intenționată, cât și de asemenea formele de zwitterioni, când este posibil, ale derivaților de macrolidă 6-O substituită conform invenției. Termenul "precursor medicamentos" se referă la compuși care sunt transformați rapid *in vivo* pentru a rezulta derivatul inițial cu formula de mai sus, de exemplu, prin hidroliza în sânge. O discuție amănunțită este asigurată de T. Higuchi și V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series* și în Edward B. Roche, Ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987*, ambele fiind încorporate aici prin referință. 11
13
15
17
19
21
23

Activitate antibacteriană

Derivații de macrolidă 6-O substituită reprezentativi ai prezentei invenții s-au testat *in vitro* în ceea ce privește activitatea anticabteriană după cum urmează: s-au preparat douăsprezece discuri petri care conțin diluții apoase succesive ale compusului de testat amestecat cu 10 ml agar Brain Heart Infusion (BHI) (Difco 0418-01-5). Fiecare placă 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 microorganisme diferite, folosind un bloc replicator Steers. Plăcile inoculate s-au incubat la 35-37°C timp de 20 până la 24 h. Suplimentar, s-a preparat și incubat la începutul și sfârșitul fiecărui test o placă de control, folosind agar BHI care nu conține compusul de testat. 25
27
29
31
33

S-a preparat de asemenea o placă suplimentară care conține un compus având modele cu susceptibilitate cunoscută pentru organismele testate și aparținând aceleiași clase de antibiotic precum compusul testat și s-a incubat ca un control suplimentar, la fel ca și pentru a se asigura comparația test-la-test. Pentru acest scop s-a utilizat eritromicina A. 35
37

După incubare, fiecare placă s-a inspectat vizual. Concentrația minimă de inhibare (MIC) s-a definit ca fiind cea mai mică concentrație a medicamentului care produce lipsă de creștere, ușoară opacitate, sau colonii izolate din loc în loc pe spotul de inoculare, comparativ cu controlul creșterii. Rezultatele acestui test, ilustrate mai jos în tabelul 2 demonstrează activitatea antibacteriană a compușilor din invenție. 39
41

RO 123591 B1

Tabelul 1

Activitate antibacteriană (MIC-uri) ale compuşilor selectaţi

	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 Influenzae</i> DILL AMP	WW	4
27	<i>Streptococcus Pneumonia</i>	XX	0,06
	<i>Streptococcus Pneumonia</i>	YY	0,06
29	<i>Streptococcus Pneumonia</i>	ZZ	>128
	<i>Streptococcus Pneumonia</i>	ZZA	16

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

datele lipsă sunt indicate prin "-"

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

	Cod organism	Exemplul 186	Exemplul 187	Exemplul 188	Exemplul 189	Exemplul 190	Exemplul 191	Exemplul 192
1								
3	AA	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
5	BB	0,01	0,1	0,1	0,1	0,05	0,05	0,1
	CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	DD	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
	EE	0,1	0,1	0,2	0,1	0,02	0,1	0,1
9	FF	0,01	0,1	0,1	0,1	0,02	0,05	0,1
	GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
11	HH	0,1	0,1	0,2	0,2	0,05	0,05	0,1
	II	0,05	0,02	0,05	0,05	0,02	0,05	0,02
13	JJ	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	-	0,02
	KK	0,01	0,02	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,05	0,01
15	LL	0,01	0,01	0,01	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,02	0,01
	MM	3,1	25	25	50	12,5	3,1	50
17	NN	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
	OO	$\leq 0,005$	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01
19	PP	0,1	0,02	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
	QQ	>100	100	>100	100	100	50	>100
21	RR	0,39	0,39	0,78	0,39	0,2	0,2	0,2
	SS	>100	>100	>100	50	100	100	100
23	TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	UU	0,2	0,78	0,78	0,78	0,78	0,39	3,1
25	VV	0,1	0,1	0,39	0,05	0,1	0,02	0,1
	WW	16	2	8	8	4	2	4
27	XX	0,03	0,03	0,03	0,125	0,06	0,03	0,03
	YY	0,015	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03
29	ZZ	>128	>16	>64	>32	>128	2	>128
	ZZA	1	0,25	1	0,5	0,5	0,25	0,25

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 207	Exemplul 208	Exemplul 209	Exemplul 210	Exemplul 211	Exemplul 212	Exemplul 213	
AA	0,1	0,1	0,05	0,1	0,05	0,39	0,2	1
BB	0,1	0,39	-	-	0,05	0,39	0,2	3
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5
DD	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2	7
EE	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2	9
FF	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2	11
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	13
HH	0,1	0,2	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2	15
II	0,02	0,1	0,02	0,02	0,01	0,1	0,1	17
JJ	$\leq 0,005$	0,01	0,01	$\leq 0,005$	0,01	$\leq 0,005$	0,05	19
KK	$\leq 0,005$	0,01	0,01	$\leq 0,005$	0,01	0,1	0,05	21
LL	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05	0,02	23
MM	1,56	0,78	3,1	0,78	3,1	25	100	25
NN	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1	0,39	0,39	27
OO	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,05	0,05	29
PP	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39	0,2	
QQ	25	25	100	50	25	>100	100	
RR	0,2	0,39	0,2	0,2	0,2	0,39	0,39	
SS	50	50	>100	>100	50	>100	>100	
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
UU	0,39	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	0,39	
W	0,02	0,2	0,02	0,02	0,05	0,2	0,39	
WW	2	2	2	2	2	8	4	
XX	0,015	0,03	0,03	0,015	$\leq 0,004$	0,125	0,03	
YY	0,015	0,03	0,03	$\leq 0,004$	$\leq 0,004$	0,25	0,03	
ZZ	64	4	4	4	16	128	>128	
ZZA	0,5	1	0,5	0,25	0,25	1	1	

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

	Cod organism	Exemplul 214	Exemplul 215	Exemplul 216	Exemplul 217	Exemplul 218	Exemplul 219	Exemplul 221
1								
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
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
	II	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	VV	50	0,02	0,1	0,78	0,05	0,05	0,2
	WW	64	2	2	2		2	2
27	XX	1	0,015	0,015	0,03	0,015	0,03	0,03
	YY	1	0,015	0,015	0,03	0,015	0,03	0,06
29	ZZ	>128	16	0,5	2	4	2	>128
	ZZA	32	0,25	0,25	2	0,25	0,25	2

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 222	Exemplul 223	Exemplul 224	Exemplul 225	Exemplul 226	Exemplul 227	Exemplul 228
AA	0,2	0,2	0,39	0,2	0,1	0,2	0,39
BB	0,1	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
EE	0,2	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
FF	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,39	0,39	0,2	0,1	0,2	0,78
II	0,02	0,05	0,01	0,05	0,05	0,05	0,1
JJ	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,01	0,01	0,01	$\leq 0,005$	0,02
KK	0,02	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,01	0,02	0,05	$\leq 0,005$
LL	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
MM	>100	>100	>100	>100	6,2	50	25
NN	0,39	0,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78
OO	0,01	0,05	0,02	0,02	0,02	0,05	0,2
PP	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,39	0,39
QQ	25	50	25	12,5	6,2	6,2	>100
RR	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,78
SS	25	100	25	12,5	12,5	25	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,78	3,1	3,1	3,1	0,78	1,56	3,1
VV	0,2	0,2	0,1	0,2	0,05	0,05	0,78
ww	4	4	4	4	2	2	8
XX	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,125
YY	0,06	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,125
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>64	>128
ZZA	2	0,5	2	2	2	2	1

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

Cod organism	Exemplul 236	Exemplul 237	Exemplul 238	Exemplul 239	Exemplul 240	Exemplul 241	Exemplul 242	
AA	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1	3,1	0,2	1
BB	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1			3
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5
DD	0,2	0,39	0,39	6,2	6,2	6,2	0,2	7
EE	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2	9
FF	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2	9
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	11
HH	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,39	11
II	0,05	0,1	0,05	1,56	0,78	1,56	0,1	13
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	0,39	0,05	15
LL	0,01	0,05	0,02	0,39	0,39	0,39	0,01	15
MM	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	17
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	19
PP	0,2	0,39	0,2	1,56	1,56	3,1	0,39	19
QQ	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	21
RR	0,39	0,39	0,39	6,2	3,1	1,56	0,78	21
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	23
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	23
UU	0,39	0,78	0,2	50	6,2	100	0,78	25
VV	0,2	0,39	0,1	3,1	1,56	6,2	0,39	25
WW	4	16	8	64	32	16	8	27
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	29
ZZ	32	>128	>64	>128	>128	>128	>128	29
ZZA	0	0,5	0,25	1	1	4	0,25	

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

	Cod organism	Exemplul 243	Exemplul 244	Exemplul 245	Exemplul 246	Exemplul 247	Exemplul 248	Exemplul 249
1								
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
	II	0,02	0,05	0,05	0,2	0,02	0,02	0,05
13	JJ	0,02	0,01	0,05	0,1	≤0,005	0,02	0,01
	KK	0,02	≤0,005	0,02	0,2	0,01	≤0,005	0,02
15	LL	0,02	0,02	0,02	0,2	0,01	≤0,005	0,02
	MM	6,2	1,56	0,78	>100	0,39	0,39	100
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	VV	0,05	0,02	0,05	0,78	0,01	0,02	0,1
	WW	4	2	2	16	1	1	4
27	XX	0,03	0,03	0,03	0,25	≤0,004	0,03	0,03
	YY	0,03	0,03	0,03	0,125	≤0,004	0,03	0,03
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 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

RO 123591 B1

Tabelul 1 (continuare)

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

1 Compoziții farmaceutice

2 Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție cuprind o cantitate eficientă terapeutic
3 dintr-un compus al prezentei invenții formulat împreună cu unul sau mai mulți purtători
4 acceptabili farmaceutic. Așa cum s-a folosit aici, termenul "purtător acceptabil farmaceutic"
5 înseamnă un diluant, umplutură lichidă sau semi-solidă, solid inert, netoxic, material care se
6 încapsulează, sau o formulare auxiliară de orice tip. Unele exemple de materiale care servesc
7 ca purtători acceptabili farmaceutic sunt zaharuri cum ar fi lactoza, glucoza sau sucroza;
8 amidonuri cum ar fi amidon de porumb și amidon de cartof; celuloză și derivații săi cum ar fi
9 carboximetil celuloza de sodiu, etil celuloza și acetat de celuloză; tragacant pulbere; malt;
10 gelatină; talc; excipienți precum unt de cacao și ceruri pentru supozitoare; uleiuri precum ulei
11 de arahide, ulei din semințe de bumbac; ulei din floarea-soarelui; ulei de susan; ulei de măsline;
12 ulei de porumb și ulei de soia; glicoli cum ar fi propilen glicol; esteri precum oleat de etil și laurat
13 de etil; agar; agenți de tamponare cum ar fi hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu; acid
14 alginic; apă fără sulf; soluție Ringer salină izotonică; alcool etilic și soluții tampon fosfat, la fel
15 ca și alți lubrifianți compatibili netoxici precum laurii sulfat de sodiu și stearat de magneziu,
16 precum și agenți de colorare, agenți de eliberare, agenți de acoperire, agenți de îndulcire, aro-
17 matizare și parfumare, conservanți și antioxidanți pot fi de asemenea prezenți în compoziție,
18 conform aprecierii celui care formulează. Compozițiile farmaceutice ale acestei invenții pot fi
19 administrate la oameni și alte animale oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal,
20 intraperitoneal, topic (cum ar fi prin pulberi, unguente sau picături), bucal, sau ca un spray oral
21 sau nazal.

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

32 Preparate injectabile, de exemplu, suspensii apoase injectabile sterile sau oleaginoase
33 pot fi formulate conform stadiului cunoscut al tehnicii folosind agenți de umectare sau dispersare
34 și agenți de suspendare corespunzători. Prepararea injectabilă sterilă poate fi de asemenea,
35 o soluție injectabilă sterilă, suspensie sau emulsie într-un diluant sau solvent acceptabil
36 parenteral, de exemplu, ca o soluție de 1,3-butandiol. Printre vehiculele și solvenți acceptabili
37 care pot fi folosiți sunt apa, soluția Ringer, U.S.P. și soluție de clorură de sodiu izotonică. În
38 plus, uleiuri sterile, stabile sunt folosite în mod convențional ca un solvent sau mediu de suspen-
39 dare. În acest scop, orice ulei stabil care nu irită poate fi folosit incluzând mono- și digliceride
40 sintetice. În plus, acizi grași cum ar fi acid oleic, sunt folosiți pentru prepararea injectabilelor.

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

44 În scopul prelungirii efectului unui medicament, adesea este de dorit să se încetinească
45 absorbția unui medicament de la injectare subcutanată sau intramusculară. Aceasta poate fi
46 însoțită de utilizarea unei suspensii lichide de material cristalin sau amorf cu solubilitate scăzută
47 în apă. Viteza de absorbție a medicamentului apoi depinde de viteza sa de dizolvare care, în
schimb, poate depinde de mărimea cristalului și forma de cristalizare. Alternativ, absorbția

RO 123591 B1

întârziată a unui forme de medicament administrat parental este însoțită de dizolvarea sau suspendarea medicamentului într-un vehicul uleios. Formele depozit injectabile s-au făcut prin formarea matricelor microcapsule ale medicamentului în polimeri biodegradabili cum ar fi polilactid-poliglicolid. În funcție de raportul medicamentului la polimer și 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.

Compoziții 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, polietilen glicol sau o ceară supozitoare, care sunt solide la temperatura ambiantă, dar lichide la temperatura corpului și din acest motiv se topește în cavitatea rectală sau vaginală și eliberează compusul activ.

Forme solide de dozaj pentru administrare orală includ capsule, tablete, pilule, pulberi și granule. În astfel de forme solide de dozaj, compusul activ s-a amestecat cu cel puțin un excipient sau purtător inert, acceptabil farmaceutic cum ar fi citrat de sodiu sau fosfat de dicalciu și/sau a) substanțe de umplere sau agenți de umplere cum ar fi amidonuri, lactoză, sucroză, glucoza, manitol și acid silicic, b) lianți cum ar fi, de exemplu, carboximetilceluloza, algiinați, gelatină, polivinilpirolidonă, sucroză sau acacia, c) agenți de umectare, cum ar fi glicerol, d) agenți de dezintegrare cum ar fi agar-agar, carbonat de calciu, amidon de cartof sau tapioca, acid alginic, anumiți silicați și carbonat de sodiu, e) agenți de întârziere a soluției cum ar fi parafina, f) acceleratori de absorbție cum ar fi compuși cuaternari de amoniu, g) agenți de umectare cum ar fi, de exemplu, alcool cetilic și monostearat de glicerol, h) absorbantți cum ar fi kaolinul și argila cu bentonită și i) lubrifianți cum ar fi talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilen glicoli solizi, sulfat lauril de sodiu și amestecurile acestora. În cazul capsulelor, tabletelor și pilulelor, forma de dozaj poate cuprinde de asemenea, agenți de tamponare.

Compoziții solide de un tip similar pot fi folosite de asemenea ca agenți de umplere în capsule de gelatină moi sau tari umplute folosind astfel de excipienți ca lactoză sau lactoză precum și polietilen glicoli cu greutate moleculară ridicată și altele asemenea.

Formele de dozaj 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 compoziții care eliberează ingredientul (i) activ numai, sau de preferință, într-o anumită parte a tractului intestinal, opțional, într-un mod întârziat. Exemple de compoziții pentru inserții care pot fi folosite includ substanțe polimerice și ceruri.

Compoziții solide de un tip similar pot fi folosite de asemenea ca agenți de umplere în capsule de gelatină moi sau tari umplute folosind astfel de excipienți ca lactoză sau lactoză precum și polietilen glicoli cu greutate moleculară ridicată și altele asemenea. Compușii activi pot fi de asemenea, în formă micro-încapsulată cu unul sau mai mulți excipienți notați mai sus. Formele dozate 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 dozaj solide compusul activ poate fi amestecat cu cel puțin un diluant inert cum ar fi sucroză, lactoză sau amidon, astfel de forme dozate pot cuprinde de asemenea, deoarece este practică normală, substanțe adiționale 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,

RO 123591 B1

1 tabletelor și pilulelor, formele de dozaj pot cuprinde de asemenea agenți de tamponare. Pot
2 conține opțional agenți de opacizare și poate fi de asemenea o compoziție care eliberează
3 ingredientul (i) activ numai, de preferință, într-o anumită parte a tractului intestinal, opțional într-
4 un mod întârziat. Exemple de compoziții de incluziune care pot fi folosite includ substanțe
5 polimerice și ceruri.

6 Forme de dozaj pentru administrare topică și transdermică a unui derivat de macrolidă
7 6-O substituită conform acestei invenții includ unguente, paste, creme, loțiuni, geluri, pulberi,
8 soluții, spray-uri, inhalante și plasturi. Componentul activ este amestecat în condiții sterile cu
9 un purtător acceptabil farmaceutic și pot fi ceruți orice conservanți sau tampoane necesare.
10 Formularea oftalmică, picături pentru ureche, este de asemenea considerată ca fiind în
11 întinderea acestei invenții.

12 Unguentele, pastele, cremele și gelurile pot conține, în plus față de un derivat de macro-
13 lidă 6-O substituită conform acestei invenții drept agent activ, excipienți cum ar fi grăsimi ani-
14 male și vegetale, uleiuri, ceruri, parafine, amidon, tragacantă, derivați de celuloză, polietilen gli-
15 coli, siliconi, bentonite, acid silicic, talc și oxid de zinc sau amestecuri ale acestora.

16 Pulberi și spray-uri pot conține, în plus la compoziția invenției, excipienți cum ar fi lactoza,
17 talc, acid silicic, hidroxid de aluminiu, silicați de calciu și poliamidă pulbere sau amestecuri ale
18 acestor substanțe. Spray-urile pot conține adițional propulsori uzuali, cum ar fi clorofluorohidro-
19 carburi.

20 Plasturii transdermici au avantajul suplimentar al asigurării eliberării controlate a deriva-
21 tului de macrolidă 6-O substituită în corp. Astfel de forme de dozare pot fi obținute prin dizol-
22 varea sau dispersarea compusului în mediu adecvat. Agenți de ameliorare a absorbției pot fi
23 de asemenea folosiți pentru a mări fluxul compusului prin piele. Viteza poate fi controlată fie prin
24 asigurarea unei membrane care controlează viteza, fie prin dispersia compusului într-o matrice
25 polimer sau gel.

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

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

RO 123591 B1

Abrevierile care s-au folosit în descrierile schemelor și exemplurilor care urmează sunt: 1
AIBN pentru azobisisobutironitril; Bu_3SnH pentru hidrură de tributilstaniu; CDI pentru carbonildii-
midazol; DBU pentru 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă; DEAD pentru dietilazodicarboxilat; 3
DMF pentru dimetilformamidă; DMSO pentru dimetilsulfoxid; DPPA pentru difenilfosforil azidă;
 Et_3N pentru trietilamină; EtOAc pentru acetat de etil; Et_2O pentru dietil eter; EtOH pentru etanol; 5
HOAc pentru acid acetic; MeOH pentru metanol; $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ pentru bis(trimetilsilil)amidă de
sodiu; NMMO pentru N-oxid de N-metilmorfolină; TEA pentru trietilamină; THF pentru tetrahydro- 7
furan; și TPP pentru trifenilfosfină.

Metode de sinteză 9

Derivații de macrolidă 6-O substituită și procedeele de preparare a acestora conform 11
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 procedeele prin care pot fi preparați 13
derivații conform invenției. Derivații conform prezentei invenții sunt preparați prin procedeele
reprezentative descrise mai jos. Grupările A, B, D, E, W, X, Y, Z, R^a , R^b , R^c și R^d sunt așa cum 15
s-au definit mai sus, mai puțin situațiile în care s-a notat altfel mai jos.

Prepararea derivaților cu formula VIII ai invenției de la eritromicina A este subliniată în 17
schemele la și lb. Prepararea eritromicinei A protejate s-a descris în brevetele SUA care
urmează: **US 4990602**; **US 4331803**; **US 4680368** și **US 4670549**, care sunt încorporate aici 19
prin referință. De asemenea, încorporată prin referință este cererea brevetului european
EP 260938. În general, gruparea C-9-carbonil a compusului 1 s-a protejat ca o oximă, (V este 21
 N-O-R^3 sau $=\text{N-O-C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)\text{-O-R}^3$ unde R^3 s-a definit mai sus și R^8 și R^9 sunt fiecare selectați
independent de la gruparea constând din (a) hidrogen, (b) alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ nesubstituit, (c) alchil 23
 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu aril și (d) alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ substituit cu aril substituit, sau R^9 sau R^{10} luați
împreună cu carbonul la care ei sunt atașați formează un inel cicloalchil $\text{C}_3\text{-C}_{12}$). O grupare V
de protecție carbonil preferată în special este O-(1-izopropoxiciclohexil)-oxima. 25

Grupările 2'- și 4"-hidroxi ale 2 sunt protejate prin reacția cu un reactiv de protecție 27
hidroxi corespunzător, cum ar fi cei descriși de către **T. W. Green și P. G. M. Wuts în**
Protective Groups in Organic Synthesis, ed. a 2-a, **John Willey & Son, Inc., 1991**, care este 29
încorporat aici prin referire. Grupările de protecție hidroxi includ, de exemplu, anhidridă acetică,
anhidridă benzoică, cloroformiat de benzil, hexametildisilazan, sau o clorură de trialchilsilil într- 31
un solvent aprotic. Exemple de solvenți aprotici sunt diclorometan, cloroform, DMF,
tetrahydrofuran (THF), N-metilpirolidinonă, dimetilsulfoxid, dietilsulfoxid, N,N-dimetilformamidă, 33
N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosforic, un amestec al acestora sau un amestec al
unuia dintre acești solvenți cu eter, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxietan, acetonitril, acetat de etil, 35
acetonă și altele asemenea. Solvenți aprotici nu afectează nefavorabil reacția și sunt de
preferință diclorometan, cloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), N-metilpirolidinonă sau un 37
amestec al acestora. Protejarea grupărilor 2' și 4"-hidroxi ale lui 2 poate fi însoțită secvențial sau
simultan de asigurarea compusului 3, unde R^p este o grupare de protecție hidroxi. O grupare 39
de protecție preferată R^p este trimetilsilil.

Gruparea 6-hidroxi a compusului 3 s-a alchilat apoi prin reacția cu un agent de alchilare 41
în prezența bazei pentru a da compusul 4. Agenți de alchilare includ cloruri, bromuri, ioduri sau
alchil sulfonați de alchil. Exemple specifice ale agenților de alchilare includ bromură de alil, 43
bromură de propargil, bromură de benzil, bromură de 2-fluoroetil, bromură de 4-nitrobenzil,
bromură de 4-clorobenzil, bromură de 4-metoxibenzil, a-bromo-p-tolunitril, bromură de cinamil, 45
4-bromocrotonat de metil, bromură de crotil, 1-bromo-2-pentenă, 3-bromo-1-propenil fenil sul-
fonă, 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propină, 3-bromo-2-octină, 1-bromo-2-butină, clorură de 2-picolil, 47
clorură de 3-picolil, clorură de 4-picolil, 4-bromometil chinolină, bromoacetonitril, epiclorohidrină,

1 bromofluorometan, bromonitrometan, bromoacetat de metil, clorură de metoximetil, bromo-
 2 acetamidă, 2-bromoacetofenonă, 1-bromo-2-butanonă, bromoclorometan, bromometil fenil
 3 sulfonă, 1,3-dibromo-1-propenă, și altele asemenea. Exemple de sulfonați de alchil sunt: alil O-
 4 tosilat, sulfonat de 3-fenilpropil-O-trifluorometan, n-butil-O-metansulfonat și altele asemenea.
 5 Exemple de solvenți folosiți sunt solvenți aprotici precum dimetilsulfoxid, dietilsulfoxid, N,N-
 6 dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, N-metil-2-pirolidonă, hexametilfosforictriamidă, un
 7 amestec al acestora sau un amestec a unuia dintre acești solvenți cu eter, tetrahidrofuran, 1,2-
 8 dimetoxietan, acetonitril, acetat de etil, acetonă și altele asemenea, exemple de bază care pot
 9 fi folosite includ hidroxid de potasiu, hidroxid de cesiu, hidroxid de tetraalchilamoniu, hidrură de
 10 sodiu, hidrură de potasiu, izopropoxid de potasiu, terț-butoxid de potasiu, izobutoxid de potasiu
 11 și altele asemenea.

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

20 Reacția de deoximare se poate realiza conform metodelor descrise în literatură, de
 21 exemplu, de către Greene (*op.cit.*) și alții. Exemple de agenți de deoximare sunt compuși
 22 anorganici de oxid de sulf cum ar fi sulfat de sodiu, piro-sulfat de sodiu, tiosulfat de sodiu,
 23 sulfat de sodiu, sulfat de sodiu, hidrosulfat de sodiu, metabisulfat de sodiu, ditionat de sodiu,
 24 tiosulfat de potasiu, metabisulfat de potasiu și altele asemenea. Exemple de solvenți utilizați sunt
 25 solvenți protici cum ar fi apă, metanol, etanol, propanol, izopropanol, trimetilsilanol sau un
 26 amestec al unuia sau mai mulți dintre solvenții menționați și alții asemenea. Reacția de deoxi-
 27 mare s-a realizat mai convenabil în prezența unui acid organic cum ar fi acid formic, acid acetic
 28 și acid trifluoroacetic. Cantitatea de acid folosită este de la aproximativ 1 până la aproximativ
 29 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 a da produsul dorit 6.

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

42 Gruparea 3-hidroxi a lui 8 s-a oxidat până la cetona 9 folosind o procedură de oxidare
 43 Swern modificată. Agenți de oxidare corespunzători sunt sulfura de N-clorosuccinamid-dimetil
 44 sau carbodiimid-dimetilsulfoxid. Într-un exemplu tipic, 8 s-a adăugat într-un complex pre-format
 45 N-clorosuccinimidă și sulfura de dimetil într-un solvent clorinat cum ar fi clorură de metil la -10
 46 până la 25°C. După ce a fost agitat timp de 0,5-4 h, s-a adăugat o amină terțiară cum ar fi
 47 trietilamina sau bază Hunig pentru a produce cetona corespunzătoare. Gruparea de protecție

RO 123591 B1

2-hidroxi a lui 9 s-a îndepărtat apoi prin metode standard pentru a da cetolida VIII dorită. Când R^p este un ester cum ar fi acetat sau benzoat, compusul poate fi deprotejat prin tratament cu metanol sau etanol. Când R^p este o grupare trialkilsilil, compusul poate fi deprotejat prin tratament cu fluor în THF sau acetonitril. 1
3

Derivatul de oximă poate fi preparat apoi prin reacția compusului VIII în care X este O cu clorhidrat de hidroxilamină în prezență de bază sau hidroxilamină în prezența acidului cum s-a descris în brevetul **US 5274085**, pentru a forma compușii în care R^1 este H. Reacția cu hidroxilamină substituită R^1NH_2 , duce la formarea compușilor în care R^1 este altul decât H pot fi preparați prin formarea inițială a oximei nesubstituite așa cum s-a descris mai sus urmat de reacția cu R^1X' , în care X' este o grupare reziduală corespunzătoare cum ar fi halogen. 5
7
9

Prepararea derivaților cu formula IX ai acestei invenții, în care L este CO și T este -NH- sau -N(W- R^d)- este ilustrată în schemele 1c și 4. Conform schemei 1c, derivatul 6-O-substituit este protejat mai întâi cu o grupare de protecție hidroxi adecvată pentru a da compusul 6A, prin procedurile citate mai sus. Derivatul 6A este tratat cu hexamatildisilazidă de sodiu și carbonildiimidazol pentru a da compusul 6B. În mod particularizat tratarea compusului 6B cu amoniac apos duce la formarea carbamatului ciclic 6C, în care R^e este H. În mod similar, reacția compusului 6B cu un compus aminic cu formula H_2N-W-R^d duce la formarea carbamatului ciclic în care R^e este -W- R^d . 11
13
15
17

Proceduri alternative sau suplimentare pot fi folosite pentru a prepara derivații de macrolidă 6-O substituită cu formula IX, în care L este CO și T este -N(W- R^d)-. De exemplu, tratarea unui compus 6C în care R^e este H cu un agent de alchilare având formula R^d -halogen, în care R^d este cum s-a definit anterior, dă un compus 6C în care R^e este W- R^d , W este absent și R^d este cum s-a definit anterior. 19
21
23

Reacția compusului 6B cu un compus hidrazina cu formula $H_2N-NH-R^d$ duce la formarea carbamatului ciclic, dă un compus 6C în care R^e este W- R^d , W este -NH- și R^d este așa cum s-a definit mai sus. Când hidrazina nesubstituită este reactiv, produsul final este un compus 6C, în care R^e este -N(W- R^d)- în care (W- R^d) este (NH_2). 25
27

Tratarea compusului 6C în care R^e este -N(W- R^d)- în care (W- R^d) este (NH_2) cu un agent de alchilare având formula R^d -halogen, în care R^d este așa cum s-a definit anterior, dă un compus 6C în care R^e este W- R^d , W este -NH- și R^d este așa cum s-a definit anterior. 29

Tratarea compusului C cu un agent de acilare selectat din grupul constând din R^d -C(CO)-halogen sau (R^d -C(CO)-O)₂ dă un compus 6C în care R^e este W este -NH-CO- și R^d este așa cum s-a definit anterior. 31
33

Tratarea unui compus 6C în care R^e este -N(W- R^d)- în care (W- R^d) este (NH_2) cu o aldehydă R^d -CHO, în care R^d este așa cum s-a definit anterior dă un compus 6C în care W este -N=CH- și R^d este așa cum s-a definit anterior. 35

Tratarea unui derivat de macrolidă 6-O substituită cu formula IX, în care L este CO și T este -N(W- R^d)- în care (W- R^d) este (NH_2), cu un agent de alchilare având formula R^d -halogen, în care R^d este așa cum s-a definit anterior, dă compusul cu formula IX, în care L este CO, T este -N(W- R^d)-, W este absent și R^d este așa cum s-a definit. 37
39

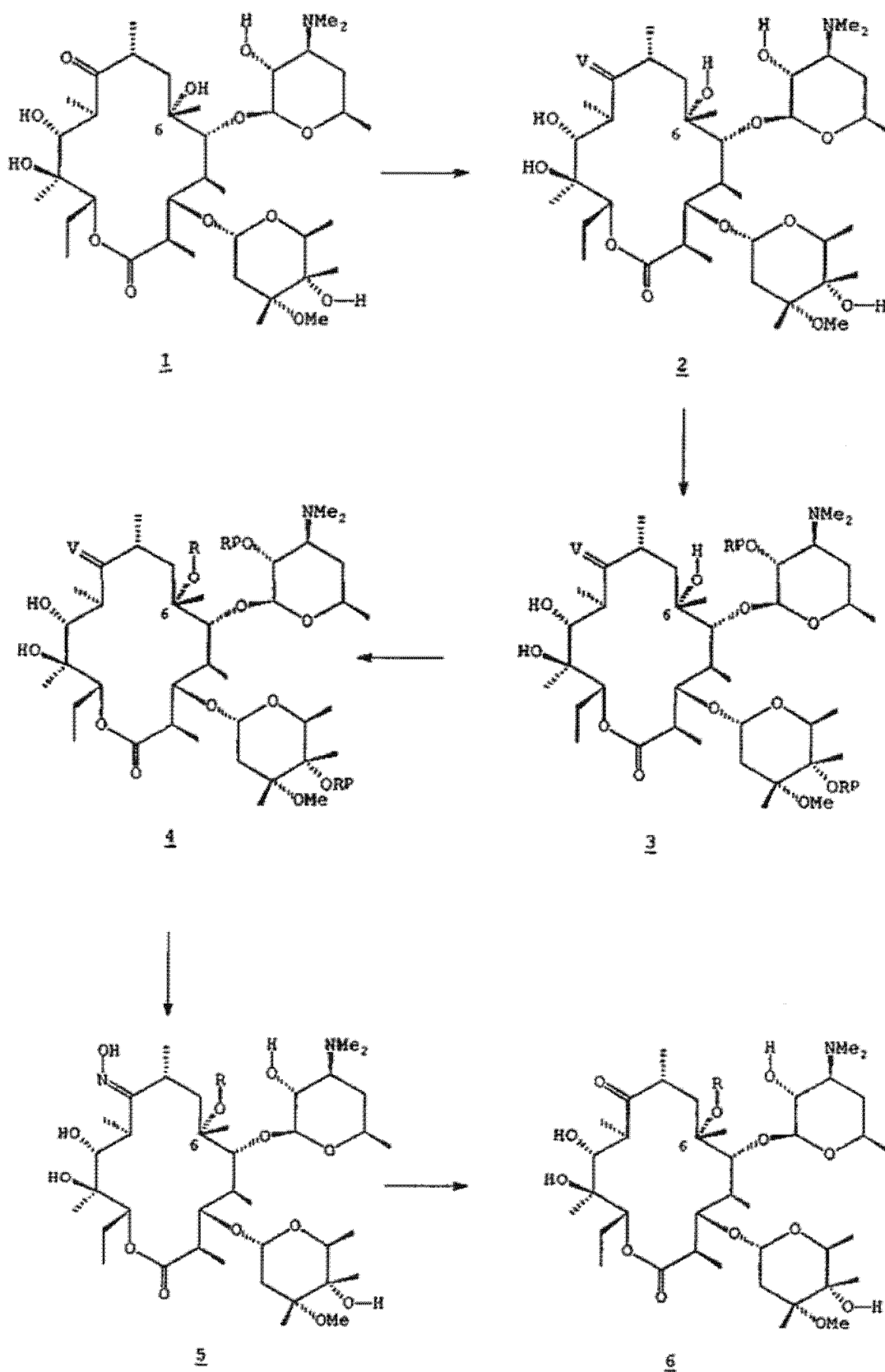
Reacția compusului 6B cu un compus hidroxilamină cu formula H_2N-O-R^d duce la formarea carbamatului ciclic în care R^e este -O- R^d . 41

Îndepărtarea jumătății cladinoză prin hidroliza acidă așa cum s-a descris anterior dă compusul 6D în care Z' este H. Compusul 6D este apoi oxidat până la 6E prin procedura de oxidare Swern modificată descrisă pentru schema 1b de mai sus, pentru transformarea compusului 8 până la cetona 9. 43
45

RO 123591 B1

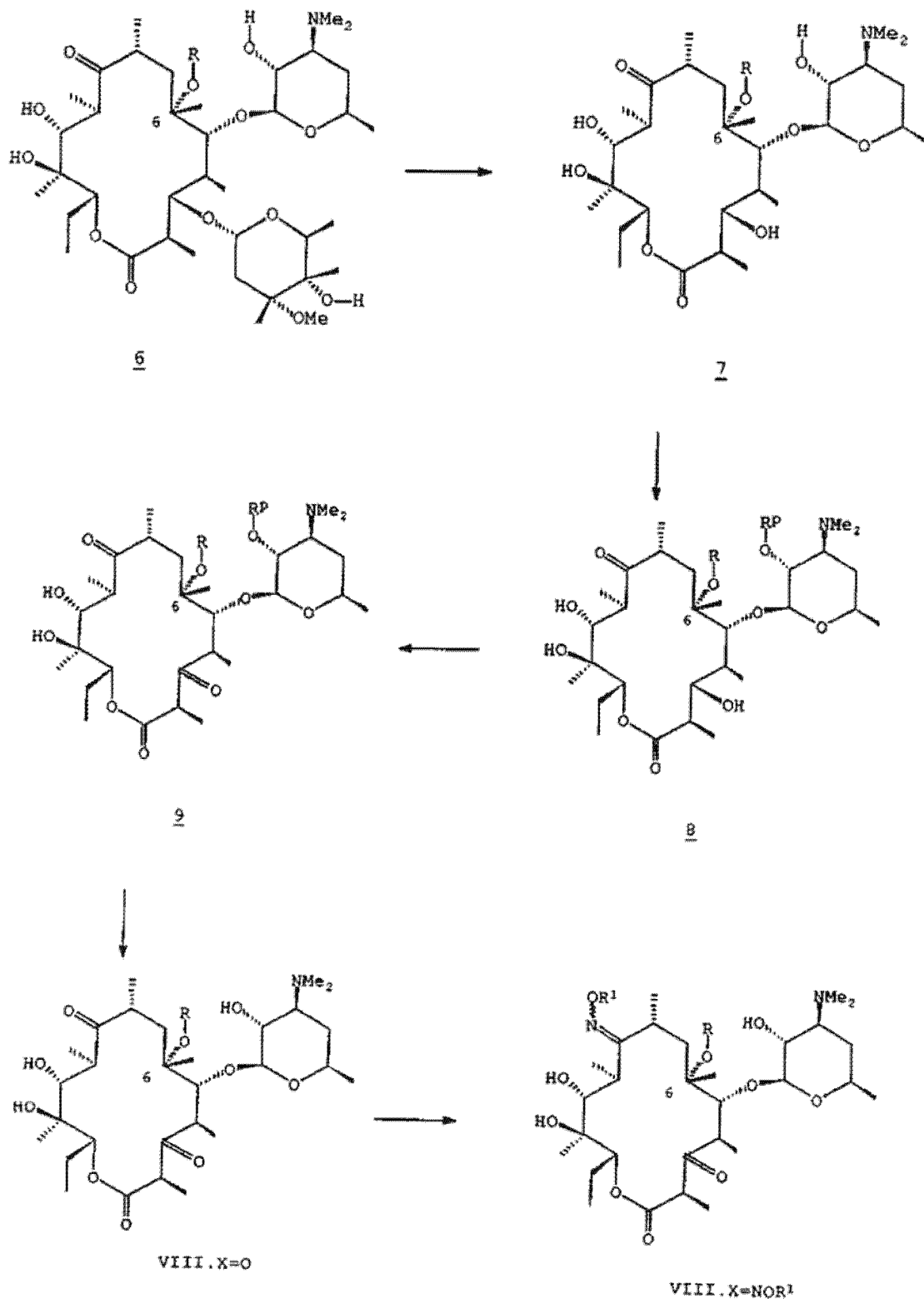
1 Deprotejarea grupării 2'-hidroxi așa cum s-a descris mai sus asigură cetolida IX dorită.
2 Conform procedurii alternative arătată în schema 1d, compusul 2A, care este compusul
3 9-oximă al eritromicinei A, s-a supus hidrolizei acide cu acid mineral sau organic diluat așa cum
4 s-a descris anterior pentru a îndepărta jumătatea cladinoză pentru a da compusul 7A. Compusul
5 oximă 7A este transformat apoi până la compusul oximă protejat 7B, în care V este =N-O-R¹
6 (arătat) sau =N-O-C(R⁵) (R⁵)-O-R¹ unde R¹
7 R⁵ și R⁶ sunt așa s-au definit anterior, prin reacția cu reactivul de protecție oximă substituit
8 corespunzător. Grupările 3 și 2'-hidroxi ale 7B sunt apoi protejate cum s-a descris anterior,
9 preferabil cu o grupare de protecție trimetilsilil, pentru a da compusul 7C. Compusul 7C este
10 apoi alchilat cum s-a descris anterior pentru schema 1, a pentru a da compusul 7D și compusul
11 7D este mai întâi deoximat cum s-a descris mai sus pentru schema 1a, apoi produsul deoximat
12 s-a transformat la compusul 7E prin proceduri descrise pentru prepararea compusului 6C de
13 la compusul 6A în schema 1c. Compusul 7E este apoi deprotejat și oxidat până la compusul
14 derivat 3-cetolidă de formula IX, în care X este O, L este CO și T este -NH- sau -N(W-R^d) - prin
15 procedurile descrise anterior.

Schema 1a

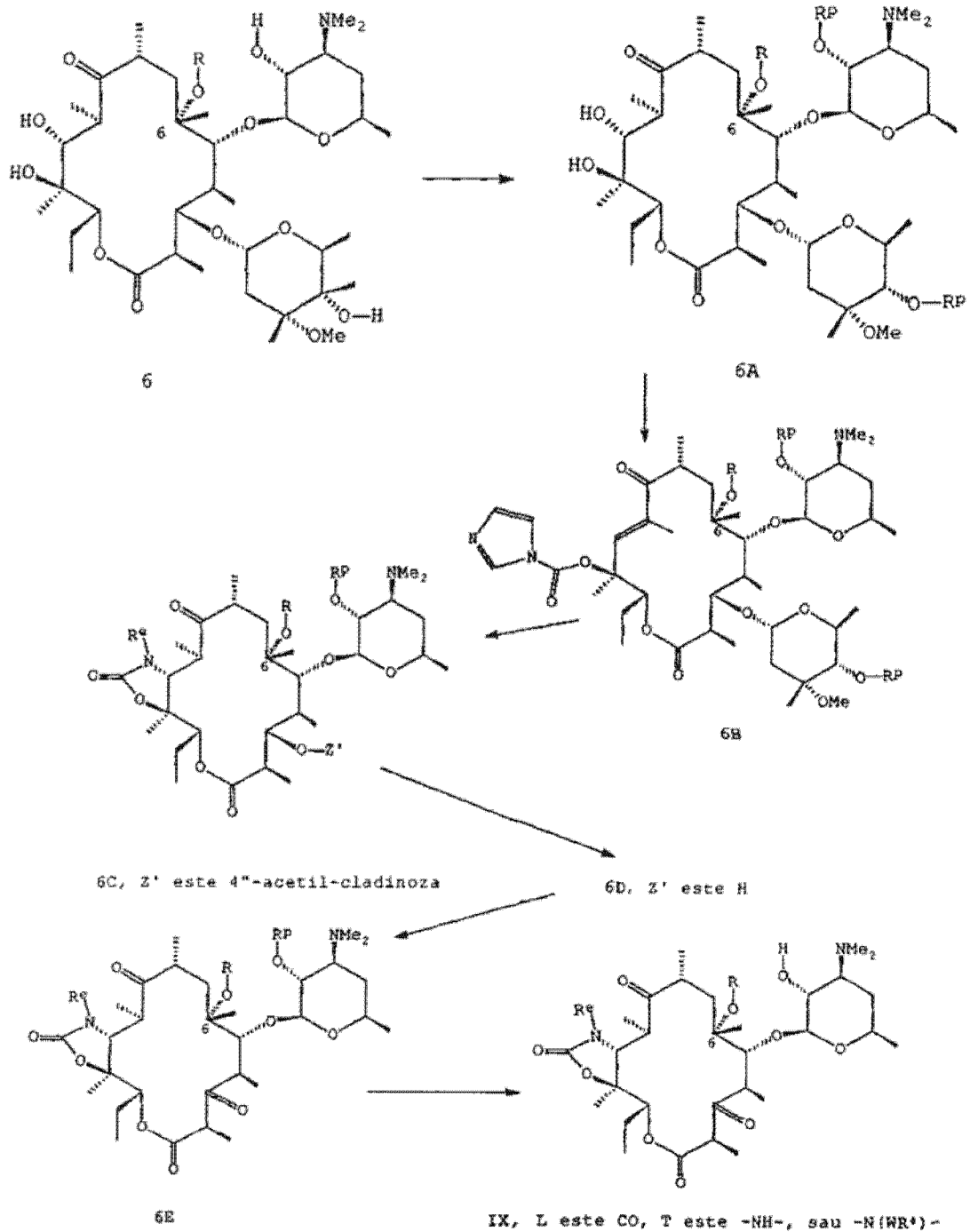


1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
41
43
45

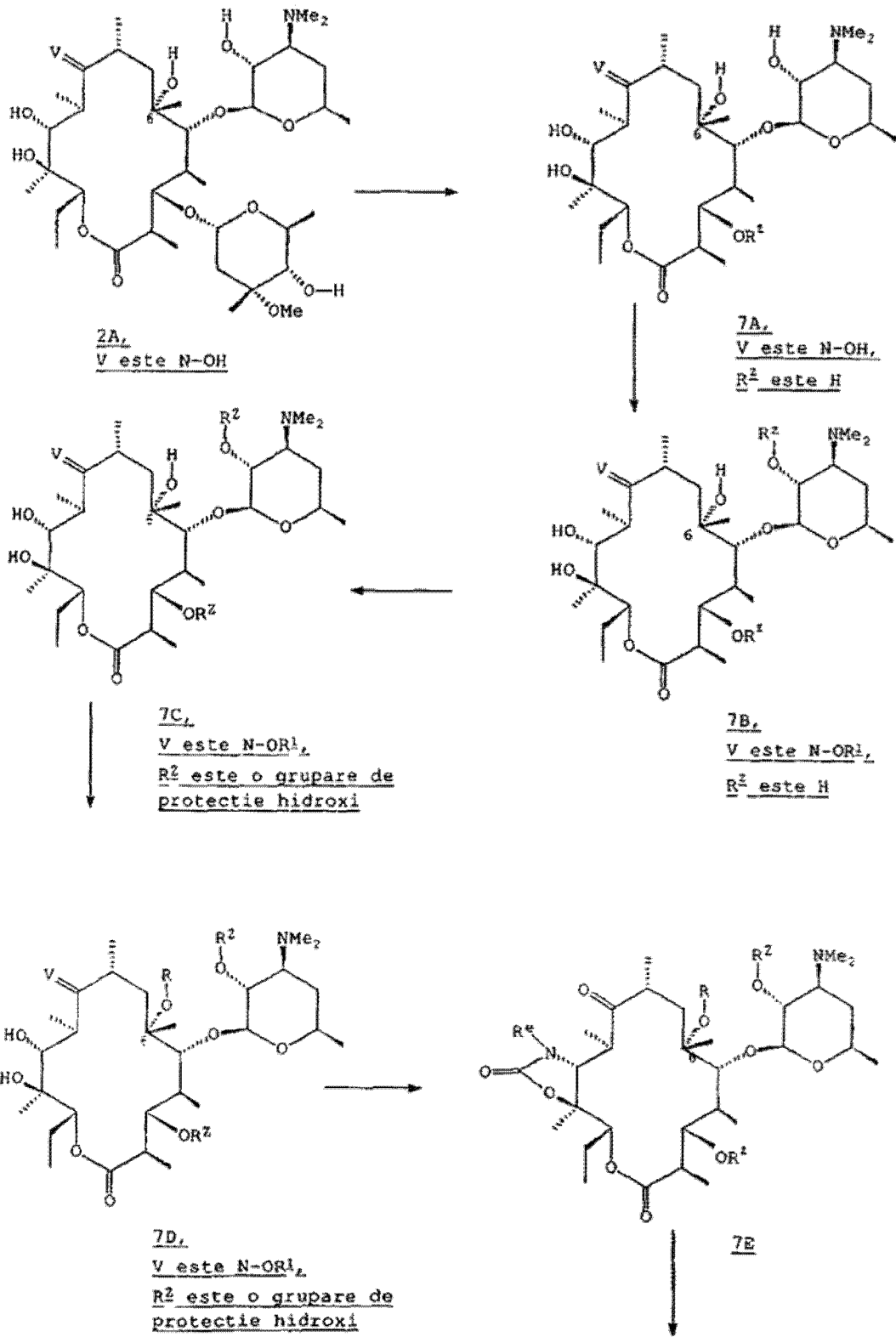
Schema 1b



Schema 1c



Schema 1d



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

RO 123591 B1

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

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

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

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

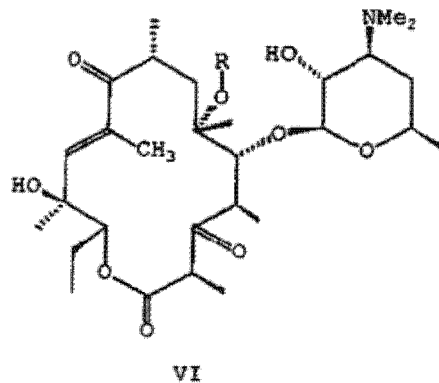
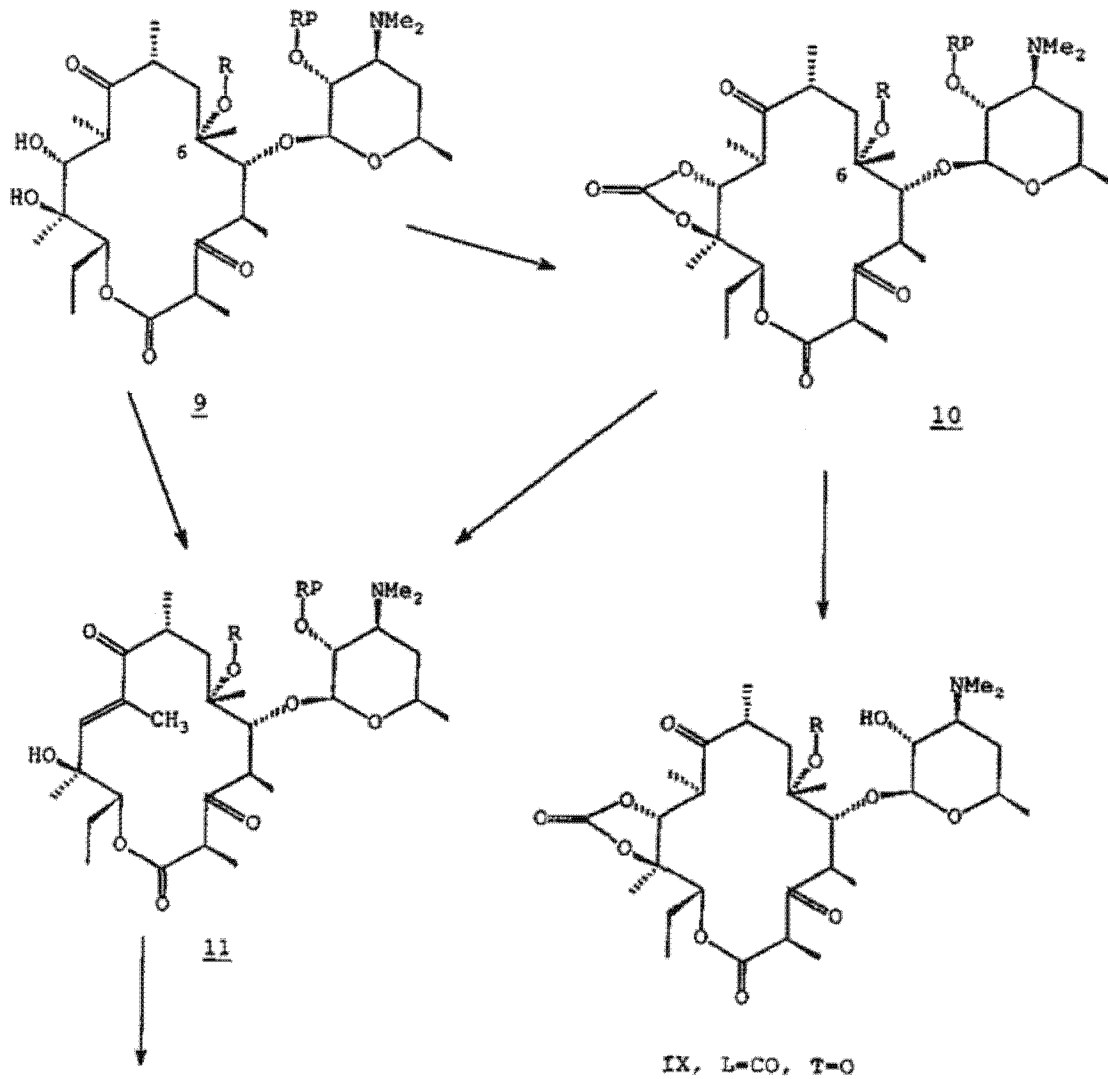
Schema 3b ilustrează o preparare alternativă a derivaților cu formula VII. Materia primă 12 a reacționat cu un beta-aminoalcool 15 (Y=OH) într-un sistem solvent corespunzător cum ar fi acetonitril apos, DMF sau DMF apos la 0-70°C pentru a da 16 care este transformat la azida cu o reacție Mitsunobu folosind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

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

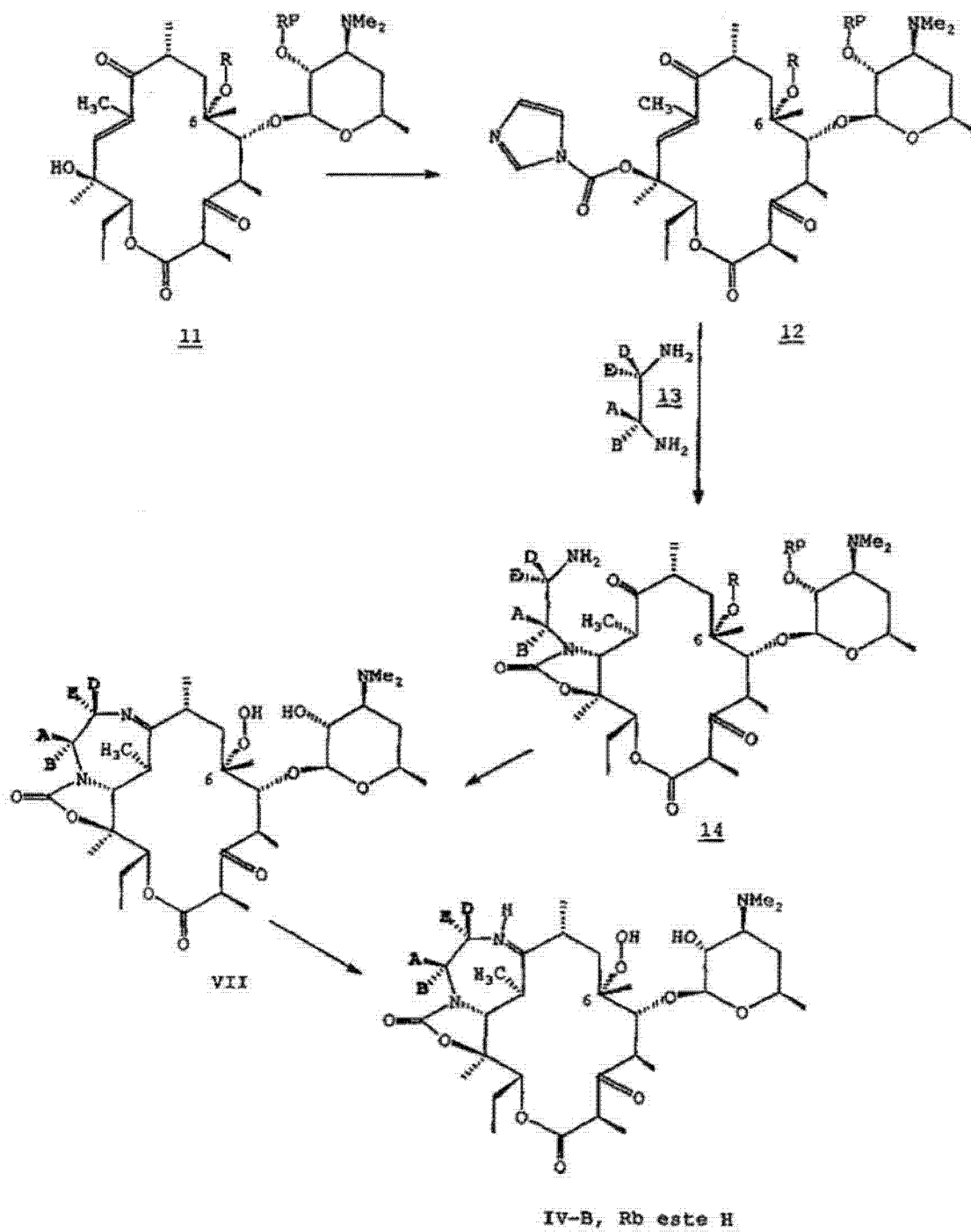
RO 123591 B1

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

7 Schema 2

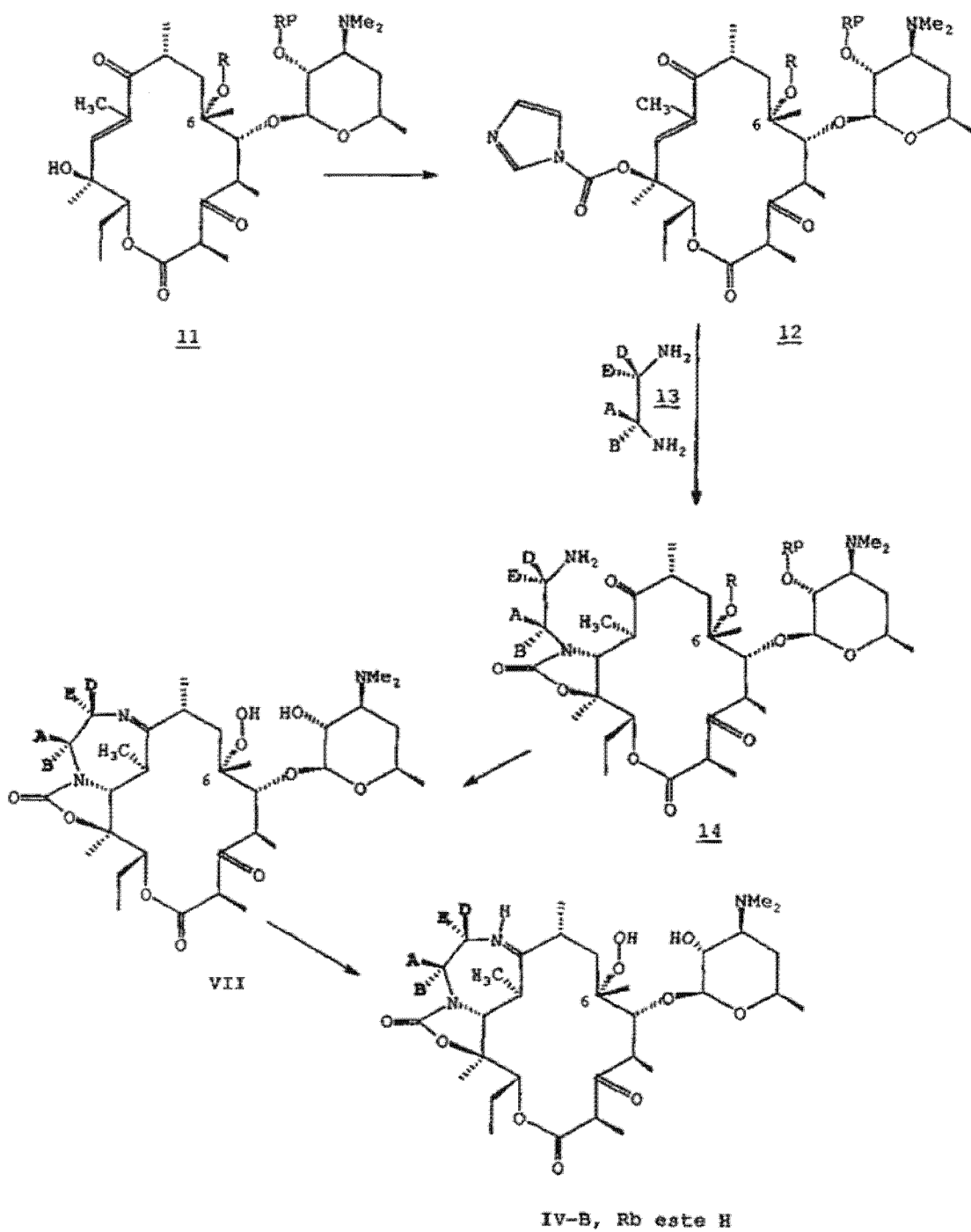


Schema 3

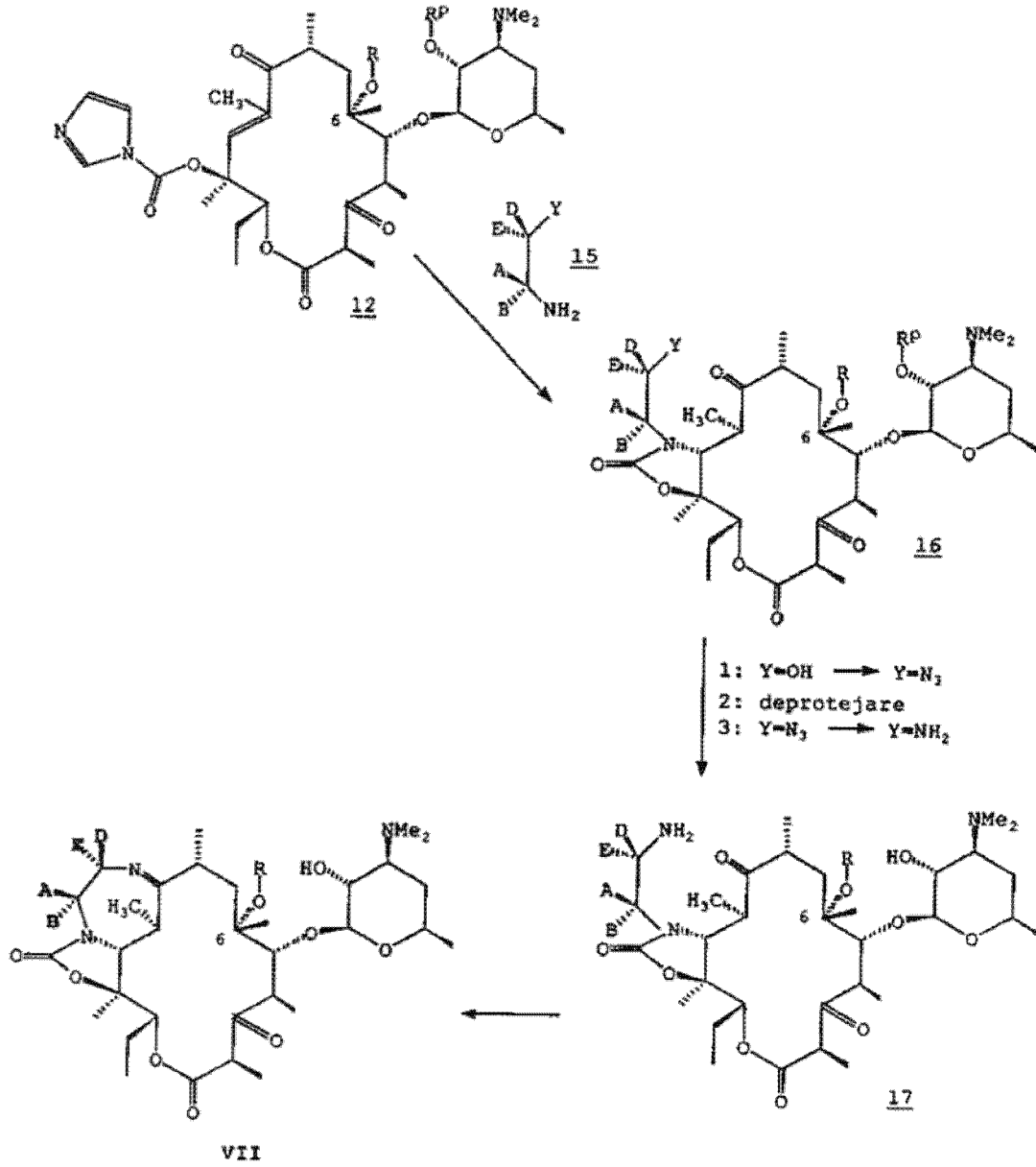


1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39

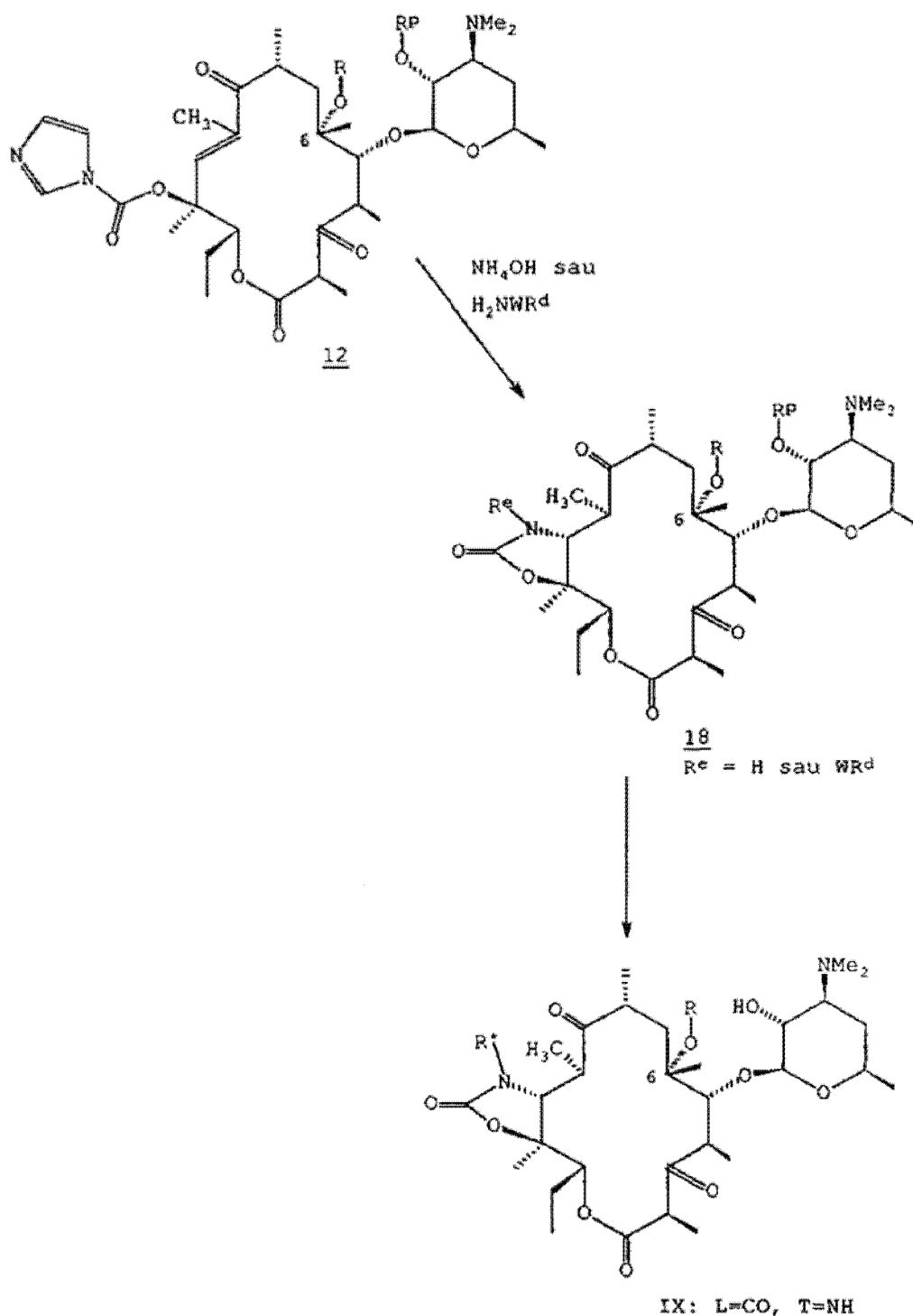
Schema 3a



Schema 3b



Schema 4



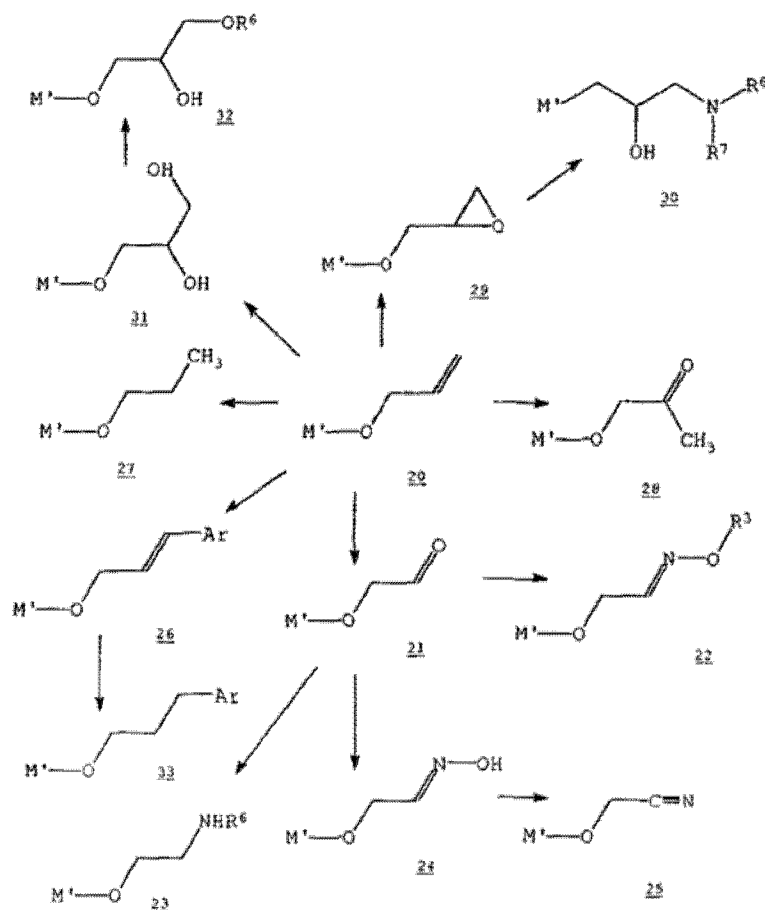
41 Derivatul de macrolidă 6-O-substituită dorit poate fi preparat direct așa cum s-a descris
42 mai sus, sau obținut prin modificarea chimică a unui derivat 6-O-substituit preparat inițial.
43 Exemple reprezentative ale elaborării suplimentare ale poziției 6- sunt prezentate în schema
44 5. De exemplu,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

a da compusul 29 epoxi metil care poate fi deschis cu compuși nucleofilici, de exemplu, amine sau compuși heteroaril care conțin N, pentru a da compuși cu catene laterale 30 care conțin N-; (d) oxidată în condiții Wacker cum s-a descris de către Henry în "**Palladium Catalized Oxidation of Hydrocarbons**", Reidel Publishig Co., Dordrecht, Holland (1980), pentru a da compusul 28 6-O-CH₂-C(O)-CH₃; și (e) ozonată pentru a da aldehida 21 care poate în schimb să fie (1) transformată în oximele 22 și 24 prin reacție cu H₂NOR³ sau respectiv, H₂NOH, sau (2) aminată reductiv, cum ar fi cu o amină corespunzătoare în prezența unui agent de reducere borohidruură sau prin formarea iminei și reducere catalitică ulterioară, pentru a da amina 23. Reacția oximei 24 cu diizopropil carbodiimida într-un solvent aprotic în prezența CuCl dă nitrilul 25. Reacția lui 20 cu o halogenură de aril în condiții Heck (Pd(II) sau Pd(O), fosfină și amină sau bază anorganică, vezi *Organic Reactions*, 1982, 27,345-390) dă 26. Reducerea dublei legături în 26, de exemplu, folosind H₂ și paladiu pe cărbune dă 33.

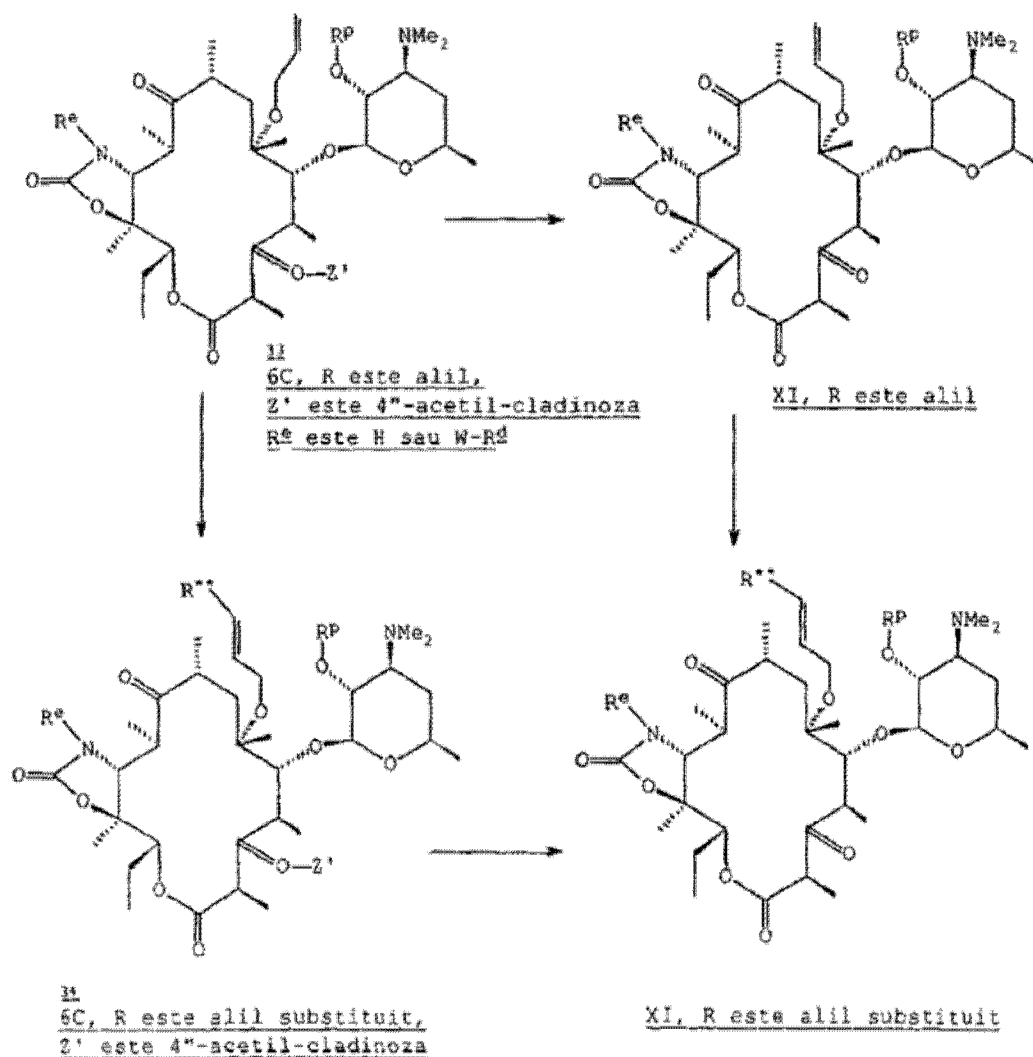
Schema 6 descrie proceduri alternative pentru prepararea derivaților cu formula XI în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d) - și R este alchenil substituit. Compusul 33 eritromicină 6-O-alil s-a transformat în compusul cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d) - și R este alil prin îndepărtarea cladinozei și oxidarea grupării 3-hidroxi așa cum s-a descris în schemele anterioare. Reacția ulterioară a compusului de formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d) - și R este aril cu un compus având formula R^{**}-halogen, în care R^{**} este aril, aril substituit, heteroaril sau heteroarilsubstituit, în condiții Heck cu (Pd(II) sau Pd(O), fosfină și amină sau bază anorganică, (vezi *Organic Reactions*, 1982, 27, 345-390) dă produsul dorit de formula XI, în care L este CO, T este N(R^d) și R este alchenil substituit.

În mod alternativ, compusul 33 s-a transformat în compusul 6-O-(alchenil substituit) de formula 34 prin reacția cu o halogenură aril, o halogenură aril substituit, o halogenură heteroaril sau halogenură heteroaril substituit în condiții Heck cu (Pd(II) sau Pd(O), fosfină și amină sau bază anorganică, așa cum s-a descris deja. Compusul 34 poate apoi fi transformat în produsul dorit de formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d)- și R este alchenil substituit prin îndepărtarea cladinozei și oxidarea grupării 3-hidroxi cum s-a descris în schemele anterioare.

Schema 5



Schema 6



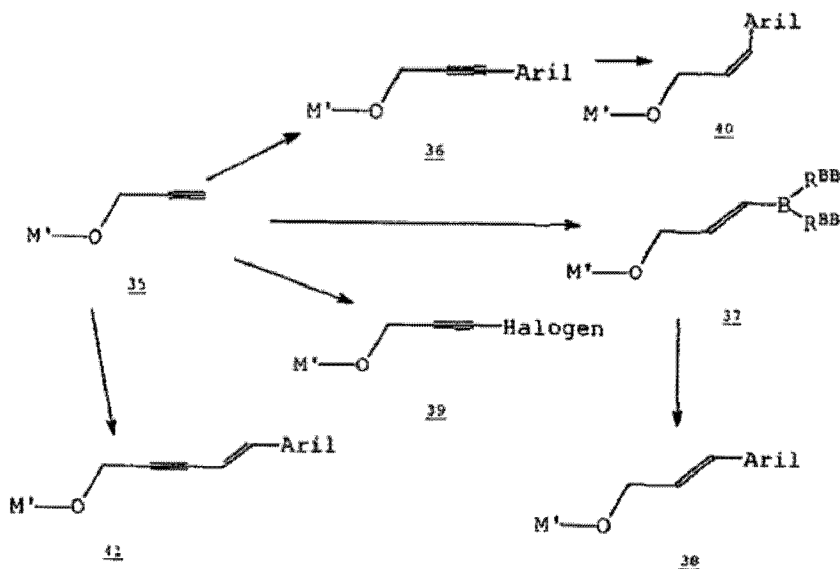
Exemple reprezentative ale elaborării încă suplimentare a poziției 6- s-au arătat în schema 7. Compusul 6-O-substituit dorit poate fi preparat prin modificarea chimică a unui compus 6-O-propargil preparat inițial. De exemplu, compusul 35 unde R este 6-O-CH₂-OCH și M' reprezintă sistemul inelar macrolidă,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

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

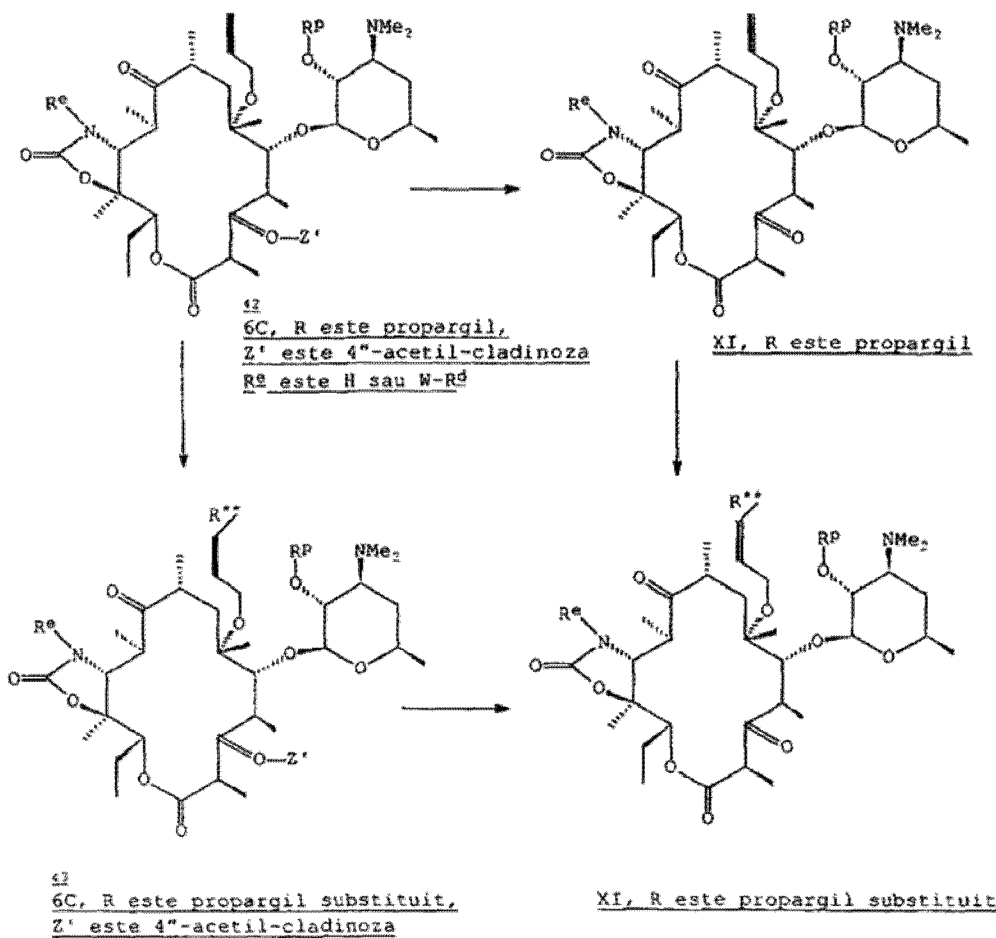
Schema 8 descrie proceduri alternative pentru prepararea derivaților cu formula XI, în care L este CO, T este -NH- sau -N(W-R^d) - și R este alchinil substituit. Compusul 42 eritromicină 6-O-propargil poate fi transformat în compusul cu formula XI, în care L este CO, T este N (R^d) și R este propargil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

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

Schema 7



Schema 8



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

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

Etapa 1a: Compusul 4 de la schema 1a: V este N-O-(1-izopropoxiciclohexil), R este alil, R^{p} este trimetilsilil

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

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

La o soluție a compusului rezultat de la etapa 1a (1,7 g) în 17 ml acetonitril și 8,5 ml apă s-au adăugat 9 ml acid acetic la temperatura ambiantă. După câteva ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacție s-a diluat cu 200 ml toluen și s-a concentrat în vid. În reziduul obținut s-a găsit materie primă nereacționată, astfel încât s-au adăugat acetonitril suplimentar (15 ml), apă (70 ml) și HOAc (2 ml). După 2 h, s-a adăugat un o parte alicotă de 1 ml HOAc

RO 123591 B1

suplimentar. După aproximativ încă trei ore, amestecul de reacție s-a introdus în congelator peste noapte. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă, s-a diluat cu 200 ml toluen și s-a concentrat în vid. Reziduul s-a clătit de două ori cu toluen și s-a uscat până la greutate constantă (1,524 g).

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

Compusul rezultat de la etapa 1b (1,225 g) în 16 ml 1:1 etanol-apă s-a tratat cu NaHSO₃ (700 mg) și acid formic (141 μl) și s-a încălzit la 86°C timp de 2,5 h. Amestecul de 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 MgSO₄, s-au filtrat și concentrat în vid. Materialul brut s-a purificat pe cromatografie pe coloană eluând cu 1% MeOH în clorură de metilen care conține hidroxid de amoniu 1% pentru a da 686 mg (57%) din compusul titlu.

¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,3(C-9), 174,8(C-1), 135,5(C-17), 116,3 (C-18), 101,9(C-1'), 95,9(C-1''), 79,7(C-5), 78,8(C-6), 78,5(C-3), 74,1 (C-12), 72,4(C-3''), 70,6(C-11), 68,1 (C-5'), 65,5(C-16), 65,1 (C2'), 49,0(C-3" O-CH₃), 45,0(C-2), 44,1 (C-8), 39,7(NMe₂), 37,9(C-4), 37,1 (C-10), 34,6(C-2''), 28,4(C-4'), 21,0, 20,6(C-3" CH₃, C-6' CH₃), 20,8(C-14), 18,3(C-6''), 18,1 (C-8 CH₃), 15,7, 15,6(C-2 CH₃, C-6 CH₃), 11,9(C-10 CH₃), 10,1 (C-15), 8,9 (C-4 CH₃).

MS(FAB)+ m/e 774 (M+H)⁺, 812 (m+K)⁺.

Etapa 1d: *Compusul 7 de la schema 1b; R este alil*

La o suspensie a compusului preparat în etapa 1c (7,73 g, 10,0 mmol) în etanol (25 ml) și apă (75 ml) s-a adăugat HCl 1 M (18 ml) timp 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. NaOH 2 M (9 ml, 18 mmol) care a rezultat în 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 da compusul 7 descladinozil (3,11 g).

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

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

Etapa 1f: *Compusul 9 de la schema 1b; R este alil, R^p este benzoil; la fel pentru compusul cu formula II, R^a este OH, R^c este benzoil*

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

RO 123591 B1

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

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

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 219,2(C-9), 206,0(C-3), 169,8(C-1), 135,3, 117,5, 102,8, 78,4, 78,0, 75,9,
74,4, 70,3, 69,0, 65,9, 64,6, 50,6, 45,4, 45,1, 40,2, 38,6, 37,8, 31,6, 28,4, 21,8, 21,3, 20,3, 18,1,
16,5, 14,7, 12,8, 12,3, 10,6.

MS(FAB) + m/e 614 (M+H)⁺.

11 **Exemplul 2.** *Compusul cu formula VIII: X este NOH, R este alil*

13 La o soluție a compusului rezultat de la exemplul 1 (122 mg, 0,2 mmol) în etanol s-a
15 adăugat clorhidrat de hidroxilamină (76 mg, 1,1 mmol) și trietilamină (56 μl , 0,4 mmol) și
17 amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la 80°C. Amestecul de reacție s-a concentrat și
reziduul s-a reluat în acetat de etil. Faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos
și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silica gel
(95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat oxima E (42 mg) și oxima Z (38 mg) ca spume
albe.

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 206,3(C-3), 170,1(C-9), 169,8(C-1), 136,1, 116,5, 102,7, 78,6, 78,2,
74,1, 70,3, 70,2, 69,4, 65,9, 64,7, 50,6, 45,2, 40,2, 37,3, 33,1, 28,4, 21,9, 21,3, 20,3,
16,5, 14,9, 14,7, 12,8, 10,7.

MS(FAB) + m/e 629 (M+H)⁺.

21 **Exemplul 3.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este propil*

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

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

MS(FAB) + m/e 616 (M+H)⁺.

31 **Exemplul 4.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CHO*

33 **Etapa 4a:** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CHO N-oxid*

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

37 **Etapa 4b:** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CHO*

39 Compusul dorit s-a preparat prin încălzirea unei soluții în THF (40 ml) a compusului
rezultat de la etapa 4a (2,78 g, 4,0 mmol) și trifenilfosfină (2,26 g, 10,0 mmol) la 55°C, timp de
41 2,5 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe
silica gel (1:1 acetonă-hexan, apoi 75:25:0,5 acetonă-hexan-trietilamină) a dat compusul dorit
43 (1,29 g) ca o spumă albă.

MS(FAB) + m/e 616 (M+H)⁺.

45 **Exemplul 5.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH=NOH*

47 La o soluție în metanol (5 ml) a compusului preparat în exemplul 4 (46 mg, 0,08 mmol)
s-a adăugat trietilamină (31 μl , 0,225 mmol) și clorhidrat de hidroxilamină (7,7 mg, 0,112 mmol)
și amestecul de reacție s-a agitat timp de 6 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție

RO 123591 B1

s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o sticlă transparentă. Cromatografia pe silica gel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul titlu (29 mg) ca un solid alb. MS(FAB) + m/e 631 (M+H)⁺. 1 3

Exemplul 6. *Compusul cu formula VIII: X este NOH, R este -CH₂CH=NOH* 5

Compusul titlu (7,0 mg) s-a obținut de la cromatografia descrisă în exemplul 5. MS(FAB)⁺ m/e 631(M+H)⁺. MS(FAB) + m/e 645 (M+H)⁺. 7

Exemplul 7. *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CN*

La o soluție sub azot a compusului preparat în exemplul 5 (168 mg, 0,267 mmol) în THF (5 ml) s-a adăugat diizopropilcarbodiimidă (83 μl, 0,534 mmol) și CuCl (2,7 mg, 0,027 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o sticlă transparentă. Cromatografia pe silica gel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul titlu (63 mg) ca un solid alb. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,5(C-9), 205,6(O-3), 169,9(O-1), 103,4, 81,3, 78,2, 77,4, 77,1, 74,0, 69,7, 69,1, 65,9, 51,1, 48,6, 46,7, 44,3, 40,2, 38,0, 37,6, 28,2, 23,2, 21,2, 19,7, 17,8, 16,1, 14,4, 11,9, 10,5, 10,5. 9 11 13 15 17

MS(FAB)+ m/e 613 (M+H)⁺.

Exemplul 8. *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH₃NH₂* 19

La o soluție în metanol a compusului preparat în exemplul 4 (170 mg, 0,276 mmol) s-a adăugat acetat de amoniu (212 mg, 2,76 mmol) și amestecul s-a răcit până la 0°C. S-a adăugat cianoborohidruță de sodiu (34 mg, 0,553 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min la 0°C. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos, tris(hidroximetil)aminometan 2% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silica gel (90:10:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul titlu (90 mg) ca un solid alb. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,0(O-9), 206,3(O-3), 170,6(C-1), 102,7, 78,9, 78,5, 74,9,70,3, 69,3, 69,4, 67,8, 65,9, 63,1, 50,8 45,8, 44,9, 41,7, 40,3, 38,8, 38,2, 28,4, 22,2, 21,3, 20,7, 19,2, 16,6,14,9,12,8,12,4,10,9. 21 23 25 27 29

MS(FAB) + m/e 617 (M+H)⁺.

Exemplul 9. *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH₂NHCH₂-fenil* 31

La o soluție în metanol (10 ml) a compusului preparat în exemplul 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) s-a adăugat acid acetic (114 μl, 2,00 mmol) și benzilamină (218 mg, 2,00 mmol) și amestecul s-a agitat timp de 10 min. S-a adăugat cianoborohidruță (24,8 mg, 0,400 mmol) și apoi s-a adăugat și agitarea s-a continuat timp de 5 h. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu carbonat de sodiu 5% apos, tris(hidroximetil)aminometan 2% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silica gel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac), urmată de o a doua cromatografie (50:50:0,5 acetonă-hexani-trietilamină) a dat compusul titlu (82 mg) ca o spumă albă. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 216,6(C-9),206,3(C-3), 170,5(C-1), 139,0, 128,6, 128,3, 126,9, 102,4, 78,9, 75,1, 74,8, 70,2, 69,4, 67,8, 65,9, 61,7, 53,2, 50,7, 48,2, 45,6, 44,8, 40,2, 38,8, 38,0, 28,3, 21,9, 21,3, 20,6, 18,8, 16,6, 14,6, 12,6, 12,3, 10,7. 33 35 37 39 41

MS (FAB)+ m/e 707 (M+H)⁺. 43

Exemplul 10. *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-fenil*

La o soluție 0°C în metanol (10 ml) a compusului preparat în exemplul 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) s-a adăugat acid acetic (114 μl, 2,00 mmol) și amestecul s-a agitat timp de 10 min. Cianoborohidruță de sodiu (24,8 mg, 0,400 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu carbonat de sodiu 5% 45 47

RO 123591 B1

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

5 **Exemplul 11.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₂)-CH₂-
fenil*

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

13 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,8(C-9), 206,4(C-3), 170,5(C-1), 170,4, 137,5, 129,4, 128,2, 126,4,
102,4, 78,8, 78,4, 75,2, 74,9, 69,4, 68,5, 65,9, 63,1, 61,6, 51,4, 50,7, 47,1, 45,5, 44,7, 40,2,
15 39,2, 38,4, 28,4, 21,8, 21,2, 20,6, 18,7, 16,6, 14,7, 12,6, 12,2, 10,7.
MS(FAB) + m/e 779 (M+H)⁺.

17 **Exemplul 12.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH₂NCH₂-(4-piridil)*

19 Compusul s-a preparat conform metodei exemplului 10, cu excepția substituției fenil-
aminei cu 4-aminometilpiridina.

21 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,8(C-9), 206,2(C-3), 170,6(C-1), 149,7, 148,2, 102,5, 78,9, 78,4, 75,0,
74,9, 70,2, 69,5, 68,4, 65,9, 61,7, 52,4, 50,7, 48,7, 45,7, 44,8, 40,2, 39,2, 38,5, 38,2, 28,4, 21,8,
23 21,3, 20,6, 18,7, 16,6, 14,6, 12,6, 12,2, 10,7.
MS(FAB) + m/e 708 (M+H)⁺.

25 **Exemplul 13.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH₂NHCH₂-(4-chinoliil)*

27 La o soluție a compusului preparat în exemplul 8 (90 mg, 0,15mmol) în metanol (2 ml)
s-a adăugat 4-chinolinocarboxaldehydă (23 mg, 0,15 mmol) acid acetic (8,6 μl, 0,15 mmol) și
cianoborohidru de sodiu (9,4 mg, 0,15 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 h.
Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu carbonat de sodiu 5% apos,
29 tris(hidroximetil)aminometan și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid.
Cromatografia pe silica gel (90:10:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul titlu
31 (32 mg) ca un solid alburiiu.

MS(FAB)+ m/e 758 (M+H)⁺.

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

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

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

45 **Etapa 14b:** *Compusul cu formula VII: X este O, R este -CH₂CH=CH-fenil*

Deprotejarea compusului preparat în etapa 14a a fost însoțită de încălzirea în metanol conform
procedurii exemplului 1, etapa g.

RO 123591 B1

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 219,4(C-9), 206,3(C-3), 169,8(01), 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, 28,3, 21,9, 21,2, 20,3, 18,1, 16,5, 14,6, 13,0, 12,3, 10,8. 1

MS(FAB) + m/e 690 (M+H)⁺. 3

Exemplul 15. *Compusul cu formula VII: X este O, R este -CH₂CH₂CH-fenil* 5

O soluție a compusului preparat în exemplul 14 (170 mg, 0,247 mmol) în metanol (10 ml) s-a spălat cu azot. S-a adăugat paladiu 10% pe carbon (50 mg) și amestecul s-a spălat cu 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 clătit cu diclorometan. Filtratul s-a concentrat în vid, pentru a da o sticlă incoloră. Sticla s-a reluat în eter, s-a adăugat hexan și solvenții s-au îndepărtat în vid, pentru a da compusul titlu (67 mg) ca un solid alb. 7
9
11

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 220,2(C-9), 206,5(C-3), 170,0(C-1), 142,3, 128,4, 128,4, 128,1, 125,4, 102,6, 78,2, 78,0, 75,6, 74,2, 70,3, 69,5, 69,4, 65,9, 62,1, 50,6, 45,4, 44,6, 40,2, 38,8, 37,5, 32,1, 30,3, 28,4, 21,9, 21,3, 20,2, 18,4, 16,5, 14,9, 12,4, 10,6. 13

MS(FAB) + m/e 692 (M+H)⁺. 15

Exemplul 16. *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH=CH-(4-metoxifenil)* 17

Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 14, cu excepția substituției iodobenzenului cu 4-iodoanisol. 17

MS(FAB) + m/e 720 (M+H)⁺. 19

Exemplul 17. *Compusul cu formula VIII: X este O. R este -CH₂CH=CH-(4-clorofenil)* 21

Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 14, cu excepția substituției iodobenzen cu 1-cloro-4-iodobenzen. 21

^{13}C RMN (CDCl_3) 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, 12,2, 10,8. 23
25

MS(FAB) + m/e 724 (M+H)⁺.

Exemplul 18. *Compusul cu formula VIII: X este O, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil)* 27

Etapa 18a: *Compusul 9 de la schema 2: X este O, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil), R^p este benzoil* 29

Un amestec al compusului preparat în exemplul 1, etapa f (1,80 g, 0,25 mmol), acetat de paladiu (II) (11 mg, 0,05 mmol) și tri-*o*-tolilfosfină (30 mg, 0,10 mmol) în 3-bromochinolină (68 μl , 0,5 mmol) în acetonitril (2 ml) s-a răcit până la -78°C, degazat și s-a izolat. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu carbonat de sodiu 5% apos, tris(hidroxiometil)aminometan 2% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silica gel (98:2 diclorometan-metanol) a dat compusul titlu (186 mg) ca o spumă alburie. 31
33
35

MS(FAB) + m/e 845 (M+H)⁺. 37

Etapa 18b: *Compusul cu formula VII: X este O, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil)* 39

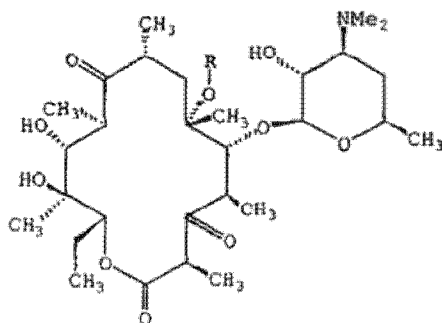
Deprotejarea compusului preparat în etapa 18a a fost însoțită de încălzirea în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g. 39

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 219,7(C-9), 205,9(C-3), 169,8(C-1), 152,1, 150,0, 147,5, 140,2, 132,6, 130,0, 129,2, 129,1, 128,8, 128,1, 127,9, 126,5, 102,8, 78,5, 78,2, 75,9, 74,2, 70,2, 69,4, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,3, 45,3, 40,2, 38,7, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0, 16,5, 14,6, 13,0, 12,2, 10,8. 41
43

MS(FAB) + m/e 741 (M+H)⁺. 45

RO 123591 B1

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



Tabel

Ex. nr.	Substituent
15 19	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
17 20	R este -CH ₂ C(O)OH
19 21	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
21 22	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ OH
23 23	R este -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
25 24	R este -CH ₂ CH ₂ (1-morfolinil)
27 25	R este -CH ₂ C(O)NH ₂
29 26	R este -CH ₂ NHC(O)NH ₂
31 27	R este -CH ₂ NHC(O)CH ₃
33 28	R este -CH ₂ F
35 29	R este -CH ₂ CH ₂ OCH ₃
37 30	R este -CH ₂ CH ₃
39 31	R este -CH ₂ CH=CH(CH ₃) ₂
41 32	R este -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃
	33 R este -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
	34 R este -CH ₂ SCH ₃
	35 R este -ciclopropil
	36 R este -CH ₂ OCH ₃
	37 R este -CH ₂ CH ₂ F
	38 R este -CH ₂ -ciclopropil
	39 R este -CH ₂ CH ₂ CHO
	40 R este -C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₃
	41 R este -CH ₂ -(4-nitrofenil)
	42 R este -CH ₂ -(4-clorofenil)
	43 R este -CH ₂ -(4-metoxifenil)
	44 R este -CH ₂ -(4-cianofenil)
41 45	R este -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₃

RO 123591 B1

Tabel (continuare)

Ex. nr.	Substituent	
46	R este -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₂ CH ₃	1
47	R este -CH ₂ CH=CHCH ₃	3
48	R este -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃	5
49	R este -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₂ CH ₃	7
50	R este -CH ₂ CH=CHSO ₂	9
51	R este -CH ₂ OC≡Si(CH ₃) ₃	11
52	R este -CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
53	R este -CH ₂ C≡CCH ₃	15
54	R este -CH ₂ -(2-piridil)	17
55	R este -CH ₂ -(3-piridil)	19
56	R este -CH ₂ -(4-piridil)	21
57	R este -CH ₂ -(4-chinolil)	23
58	R este -CH ₂ NO ₂	25
59	R este -CH ₂ C(O)OCH ₃	27
60	R este -CH ₂ C(O)-fenil	
61	R este -CH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃	
62	R este -CH ₂ Cl	
63	R este -CH ₂ S(O) ₂ -fenil	
64	R este -CH ₂ CH=CHBr	
65	R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil)	
66	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil)	
67	R este -CH ₂ CH=CH-(5-chinolil)	
68	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolil)	
69	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolil)	
70	R este -CH ₂ CH=CH-(7-benzimidazolil)	

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

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

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

MS(FAB) + m/e 744 (M+H)⁺.

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

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

RO 123591 B1

1 ^{13}C RMN (CDCl_3) 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,
3 78,7, 77,1,76,9, 70,3, 69,5, 65,9, 64,8, 50,8, 46,5, 44,1, 40,2, 38,8, 38,1, 28,4, 21,2, 20,5, 18,3,
14,5, 13,6, 12,6, 10,6.

MS(FAB) + m/e 640 (M+H)⁺.

5 **Exemplul 72.** Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil

Etapa 72a: Compusul 10 de la schema 2: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil, R^p este benzoil

7 La o soluție a compusului preparat în exemplul 1, etapa a (150 mg, 0,20 mmol) în THF
9 (5 ml), s-a răcit până la -35°C și s-a spălat cu azot. Hexametildisilazidă de litiu (1,0 M în THF,
0,22 ml, 0,22 mmol) pe durata a 2 min la -35°C . Amestecul de reacție s-a agitat timp de 10 min
11 la -35°C și apoi o soluție de carbonildiimidazol (162 mg, 1,00 mmol) în THF (3 ml) s-a adăugat
în picătură pe durata a 2 min. Baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a agitat
13 timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a răcit până la 0°C și s-a adăugat KH_2PO_4 0,5 M apos.
Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe
15 sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silica gel (30% acetonă-
hexan) a dat compusul titlu (87 mg) ca un solid alb.

MS(FAB) + m/e 820 (M+H)⁺.

17 **Etapa 72b:** Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenil

19 Deprotejarea compusului preparat în etapa 72a a fost însoțită de încălzirea în metanol
conform procedurii exemplului 1, etapa g.

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

23 MS(FAB) + m/e 716 (M+H)⁺.

Exemplul 73. Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil

25 **Etapa 73a:** Compusul 8 de la schema 1b: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil, R^p este benzoil

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

Etapa 73b: Compusul 10 de la schema 1 b: R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil, R^p este benzoil

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

MS(FAB) + m/e 822 (M+H)⁺.

39 **Etapa 73c:** Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil

41 Deprotejarea compusului preparat în etapa 73b a fost însoțită de încălzirea în
metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g.

43 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 211,8(C-9),205,1(C-3), 169,6(C-1), 153,6, 141,9, 128,5, 128,1, 125,5, 102,7,
84,6, 80,5, 78,3, 76,0, 70,2, 69,5, 65,9, 62,4, 50,7, 45,5, 44,5, 40,2, 38,6, 37,9, 31,9, 30,4, 28,4,
22,6, 21,2, 20,3, 18,5, 14,6, 13,4, 13,3, 12,6, 10,4.

45 MS(FAB) + m/e 718 (M+H)⁺.

47 **Exemplul 74.** Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-
clorofenil)

49 **Etapa 74a:** Compusul 10 de la schema 2: R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-clorofenil), R^p este
benzoil

RO 123591 B1

O soluție a compusului cu formula 10 (R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-clorofenil})$, R^{P} este benzoil), preparat ca în exemplul 17, (165 mg, 0,20 mmol) în THF (5 ml), s-a răcit până la -35°C și s-a spălat cu azot. Hexametildisilazidă de litiu (1,0 M în THF, 0,22 ml, 0,22 mmol) pe durata a 2 min la -35°C . Amestecul de reacție s-a agitat timp de 10 min la -35°C și apoi o soluție de carbonildiimidazol (105 mg, 0,65 mmol) în THF (3 ml) s-a adăugat în picătură pe durata a 2 min. 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 în vid până la o sticlă incoloră (219 mg) care s-a folosit fără purificare suplimentară.

MS(FAB) + m/e 854 (M+H)⁺.

Etapa 74b: Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-clorofenil})$

Deprotejarea compusului preparat în etapa 74a a fost însoțită de încălzirea în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g.

¹³C RMN (CDCl₃) δ 212,4(C-9), 205,1(C-3), 168,6(C-1), 153,3, 135,0, 133,2, 128,5, 128,3, 125,5, 103,2, 84,5, 80,7, 78,8, 78,0, 69,6, 65,0, 64,3, 50,9, 46,9, 44,4, 40,2, 39,1, 37,8, 28,4, 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,6, 12,6, 10,7.

MS(FAB) + m/e 750 (M+H)⁺.

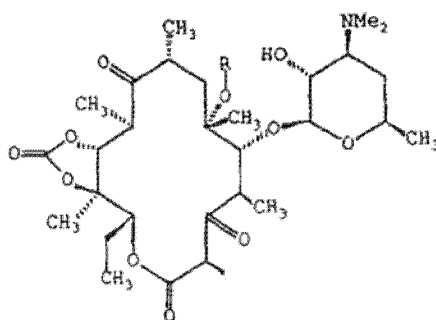
Exemplul 75. Compusul cu formula IX: L este CO, T este O, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolil})$

Compusul cu formula 10 (R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinolil})$, R^{P} este benzoil), preparat ca în exemplul 18, s-a transformat la compusul titlu folosind procedura exemplului 71, etapele a și b.

¹³C RMN (CDCl₃) δ 212,4(C-9), 205,2(C-3), 168,7(01), 153,4, 150,3, 147,6, 132,7, 131,1, 129,6, 129,0, 128,9, 128,4, 128,1, 127,7, 126,6, 103,2, 84,5, 80,6, 78,9, 77,5, 70,3, 69,6, 65,9, 64,3, 50,9, 44,5, 40,3, 39,0, 37,8, 28,4, 22,8, 21,2, 20,4, 18,1, 14,7, 14,4, 13,5, 12,6, 10,6.

MS(FAB) + m/e 767 (M+H)⁺.

Folosind procedurile descrise în exemplele și schemele precedente și 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:



Tabel

Ex. nr.	Substituent
76	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
77	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
78	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$
79	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
80	R este $-\text{CH}_2\text{F}$

RO 123591 B1

Tabel (continuare)

Ex. nr.	Substituent
81	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil
82	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-piridil)
83	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-chinolil)
84	R este $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$
85	R este $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2$ -fenil
86	R este $-\text{CH}_2\text{CN}$
87	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-metoxifenil)
88	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-fluorofenil)
89	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-chinolil)
90	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -fenil
91	R este $-\text{CH}_2$ -fenil
92	R este $-\text{CH}_2$ -(4-piridil)
93	R este $-\text{CH}_2$ -(4-chinolil)
94	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-piridil)
95	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-piridil)
96	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-chinolil)
97	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-chinolil)
98	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-chinolil)
99	R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-chinolil)
100	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-benzoxazolil)
101	R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-benzimidazolil)

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

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

La o soluție a compusului 10 (R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p este benzoil) preparat în etapa 71, etapa a (2,59 g, 3,48 mmol) în benzen (100 ml) s-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (DBU, 5,0 ml, 34 mmol). Amestecul de reacție s-a spălat cu azot, s-a încălzit până la 80°C și s-a agitat timp de 3,5 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la 0°C și s-a adăugat NaH₂PO₄ 0,5 M (100 ml). Amestecul s-a extras de două ori cu acetat de etil și straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silica gel (30% acetonă-hexan) a dat compusul titlu (1,74 g) ca un solid alb.

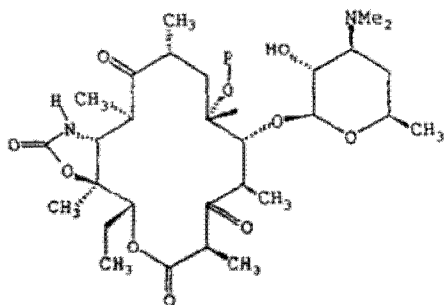
MS(FAB) + m/e 700 (M+H)⁺.

RO 123591 B1

- Etapa 102b:** *Compusul 12 de la schema 3a: R este -CH₂CH=CH₂, R^p este benzoil* 1
O soluție în THF (30 ml) a compusului preparat în etapa 102a (1,74 g, 2,49 mmol), s-a răcit până la -10°C și s-a spălat cu azot. S-a adăugat hidrură de sodiu (80% în ulei mineral, 150 mg, 5,00 mmol) și amestecul s-a răcit timp de 10 min. S-a adăugat o soluție de carbonil-diimidazol (1,22 g, 7,50 mmol) în THF (20 ml), pe durata a 10 min la -10°C. Baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a agitat timp de o oră. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silica gel (30% acetonă-hexani) a dat compusul titlu (1,58 g) ca un solid alb. 3
MS(FAB) + m/e 794 (M+H)⁺. 5
- Etapa 102c:** *Compusul 18 de la schema 4: R este -CH₂CH=CH₂, R^p este benzoil* 11
O soluție a compusului preparat în etapa 102b (1,19 g, 1,5 mmol), dizolvat în THF (2 ml) și acetonitril (20 ml) și soluția s-a spălat cu azot. S-a adăugat hidroxid de amoniu apos (28%, 21 ml) și amestecul de reacție s-a agitat 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 în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silica gel (30% acetonă-hexani) a dat compusul titlu (0,56 g) ca un solid alb. 13
MS(FAB) + m/e 743 (M+H)⁺. 15
- Etapa 102d:** *Compus cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH₂* 19
Compusul titlu s-a preparat prin deprotejarea compusului preparat în etapa 102c, prin încălzire în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g. 21
¹³C RMN (CDCl₃) δ 216,9(C-9), 205,3(C-3), 169,5(C-1), 158,0, 134,4, 118,2, 102,8, 83,7, 78,4, 77,1, 76,1, 70,2, 69,5, 65,9, 64,7, 57,8, 50,8, 45,9, 40,2, 38,9, 37,3, 28,3, 22,6, 21,2, 20,2, 18,1, 14,5, 13,8, 13,7, 10,6. 23
MS(FAB) + m/e 639 (M+H)⁺. 25
- Exemplul 103.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-fenil* 27
Compusul dorit preparat folosind procedura exemplului 18, cu excepția înlocuirii compusului preparat în exemplul 102, etapa c, (care este compusul 18 din schema 4, în care R este alil și R^p este benzoil) pentru compusul exemplului 1, etapa f, folosit aici și substituind 29
3-bromochinolină cu iodobenzen.
¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,1(C-9), 205,3(C-3), 169,5(C-1), 157,4, 136,5, 133,7, 128,6, 127,8, 126,5, 125,4, 102,9, 83,4, 78,4, 77,7, 76,4, 70,3, 69,5, 65,9, 64,3, 58,2, 50,9, 46,3, 40,2, 39,1, 37,3, 31,5, 28,3, 22,8, 21,2, 20,3, 18,1, 14,4, 14,2, 13,7, 10,8. 31
MS(FAB) + m/e 715 (M+H)⁺. 33
- Exemplul 104.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil)* 35
Compusul dorit preparat folosind procedura exemplului 18, cu excepția înlocuirii compusului preparat în exemplul 102, etapa c (care este compusul 18 din schema 4, în care R este alil și R^p este benzoil) cu compusul exemplului 1, etapa f, folosit aici. 37
¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,4(C-9), 205,3(C-3), 169,6(C-1), 157,7, 149,7, 147,6, 132,5, 129,9, 129,2, 129,1, 128,6, 128,1, 126,7, 102,9, 83,5, 78,8, 77,5, 76,5, 70,2, 69,5, 65,9, 64,3, 58,2, 50,9, 46,3, 40,2, 39,1, 37,4, 28,3, 22,6, 21,2, 20,3, 18,1, 14,4, 14,2, 13,7, 10,7. 41
MS(FAB) + m/e 766 (M+H)⁺. 43

RO 123591 B1

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 s-a descris în tabelul de mai jos au formula:



Tabel

Ex. nr.	Substituent
105	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₃
106	R este -CH ₂ CH ₂ NH ₂
107	R este -CH ₂ CH=NOH
108	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
109	R este -CH ₂ F
110	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenil
111	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-piridil)
112	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-chinolil)
113	R este -CH ₂ CH(OH)CN
114	R este -CH ₂ (C(O)OCH ₃)CH ₂ -fenil
115	R este -CH ₂ CN
116	R este -CH ₂ CH=CH-(4-clorofenil)
117	R este -CH ₂ CH=CH-(4-fluorofenil)
118	R este -CH ₂ CH=CH-(4-metoxifenil)
119	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-etoxifenil)
120	R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil)
121	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-clorofenil)
122	R este -CH ₂ -fenil
123	R este -CH ₂ -(4-piridil)
124	R este -CH ₂ -(4-chinolil)
125	R este -CH ₂ CH=CH-(4-piridil)
126	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-piridil)

Ex. nr.	Substituent
127	R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil)
128	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil)
129	R este -CH ₂ CH=CH-(5-chinolil)
130	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolil)
131	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolil)
132	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzimidazolil)
133	R este -CH ₂ CH=CH-(8-chinolil)

Exemplul 134. Compusul cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este alil

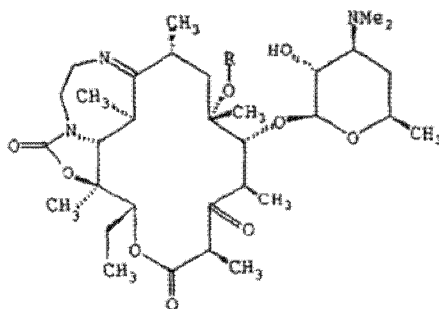
Etapa 134a: Compusul cu formula 14 (schema 3a): A, B, D și E sunt H, R^p este benzoil

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

Etapa 134b: Compusul cu formula VII: A, B, D și E sunt H, R este alil

Uleiul brut preparat în etapa 134a s-a dizolvat în metanol (5 ml), s-a adăugat acid acetic (60 pi) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 h la temperatura ambiantă. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă ușor galbenă (347 mg). Cromatografia pe silica gel (95:5:0,5 diclorometan-metanol-amoniac) a dat compusul titlu (126 mg) ca o spumă albă. MS m/e 664 (M+H)⁺.

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



Tabel

Ex. nr.	Substituent
135	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₃
136	R este -CH ₂ CH ₂ NH ₂
137	R este -CH ₂ CH=NOH
138	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

RO 123591 B1

Tabel (continuare)

1	139	R este -CH ₂ F
3	140	R este -CH ₂ CN
	141	R este -CH ₂ CH(OH)CN
5	142	R este -CH ₂ -fenil
	143	R este -CH ₂ -(4-piridil)
7	144	R este -CH ₂ -(4-chinolil)
	145	R este -CH ₂ CH=CH-(4-piridil)
9	146	R este -CH ₂ CH=CH-(4-clorofenil)
	147	R este -CH ₂ CH=CH-(4-fluorofenil)
11	148	R este -CH ₂ CH=CH-(4-metoxifenil)
	149	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -fenil
13	150	R este -CH ₂ CH=CH-(4-piridil)
	151	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-piridil)
15	152	R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil)
	153	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolil)
17	154	R este -CH ₂ CH=CH-(5-chinolil)
	155	R este -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolil)
19	156	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolil)
	157	R este -CH ₂ CH=CH-(4-benzimidazolil)
21	158	R este -CH ₂ CH=CH-(8-chinolil)
	159	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenil
23	160	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-piridil)
	161	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-chinolil)
25	162	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₂ -fenil)C(O)OCH ₃
	163	R este -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-clorofenil)

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

Etapa 164a: 2-(R)-BOC-amino)-3-fenil-1-propanol

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

Etapa 164b: 2-(R)-BOC-amino)-1-O-metansulfoniloxi-3-fenilpropan

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

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

RO 123591 B1

Etapa 164c: <i>1-azido-2-(R)-(BOC-amino)-3-fenilpropan</i>	1
Compusul de la etapa 164b de mai sus (6,36 g, 193 mmol) s-a dizolvat în 25 ml DMF și s-au adăugat 2,5 g (38 mmol) NaN ₃ . Amestecul de reacție s-a agitat timp de 24 h la 62°C. Soluția s-a răcit la temperatura camerei, apoi s-a extras cu acetat de etil. Extractul organic s-a spălat cu apă și saramură, s-a uscat (Na ₂ SO ₄) și s-a filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub vid pentru a obține 4,34 g din compusul titlu.	3
MS m/z (M+H) ⁺ : 277, MS m/z (M+NH ₄) ⁺ : 294.	5
Etapa 164d: <i>1-azido-2-(R)-amino-3-fenilpropan</i>	7
Compusul de la etapa 164c (4,3 g, 15,6 mmol) s-a dizolvat în 30 ml HCl 4N în etanol și amestecul de reacție s-a agitat timp de 1,5 h la temperatura camerei. Solventul s-a stripat și s-a eliminat cu eter. Reziduul s-a dizolvat în apă, s-a adăugat NaCl și amestecul s-a extras cu etil eter care s-a îndepărtat. Stratul apos s-a ajustat până la pH 12 cu K ₂ CO ₃ , s-a saturat cu NaCl, apoi s-a extras cu CHCl ₃ . Extractul organic s-a spălat cu saramură, s-a uscat (Na ₂ SO ₄) și s-a filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub vid pentru a obține 2,17 g din compusul titlu.	9
MS m/z (M+H) ⁺ : 177, MS m/z (M+NH ₄) ⁺ : 194.	11
Etapa 164e: <i>1,2-(R)-diamino-3-fenilpropan</i>	13
O probă din compusul de la etapa 164d (1,2 g, 6,8 mmol) s-a hidrogenat (4 atm) în etanol pe 1,2 g Pd/C 10% timp de 21,5 h la temperatura camerei. Amestecul s-a filtrat pentru a îndepărta catalizatorul și solventul s-a îndepărtat pentru a obține compusul titlu (1,055 g).	15
MS m/z (M+H) ⁺ : 151, MS m/z (M+NH ₄) ⁺ : 168.	17
Etapa 164f: <i>Compusul 14 de la schema 3a: A, B și E sunt H, D este benzil, R este alil, R^p este benzoil</i>	19
Compusul dorit s-a preparat prin agitarea unei soluții a compusului preparat ca în exemplul 102, etapa b, (care este compusul 12 de la schema 3a, în care R este alil, R ^p este benzoil) și 1,2-(R)-diamino-3-fenilpropan, preparat ca în etapa 164 de mai sus, în acetonitril apos pentru un interval de timp suficient pentru a consuma substanțial toată materia primă.	21
Etapa 164g: <i>Compusul 14 de la schema 3a: A, B și E sunt H, D este benzil, R este alil, R^p este H</i>	23
Compusul titlu s-a preparat prin deprotejarea compusului preparat în etapa 164f prin încălzirea în metanol conform procedurii exemplul 1, etapa g.	25
Etapa 164h: <i>Compusul cu formula VII: A, B și E sunt H, D este benzil, R este alil</i>	27
Compusul dorit s-a preparat prin încălzirea unei soluții a compusului preparat în etapa 164g în etanol-acid acetic.	29
Exemplul 165. <i>Compusul cu formula VII: A este benzil, B, D și E sunt H, R este alil</i>	31
Etapa 165a: <i>Compusul 16 de la schema 3b: A este benzil, B, D și E sunt H, Y este OH, R este alil, R^p este benzoil</i>	33
Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 164, etapa f, cu excepția înlocuirii 1,2-(R)-diamino-3-fenilpropan cu (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (Aldrich Chemical Co.).	35
Etapa 165b: <i>Compusul 16 de la schema 3b: A este benzil, B, D și E sunt H, Y este N₃, R este alil, R^p este benzoil</i>	37
Compusul dorit s-a preparat prin tratarea unei soluții în THF a compusului de la etapa 165a cu trifenilfosfină, dietilazodicarboxilat și difenilfosforilazidă.	39
Etapa 165c: <i>Compusul 16 de la schema 3b: A este benzil, B, D și E sunt H, Y este OH, R este alil. R^p este H</i>	41
Compusul dorit s-a preparat prin deprotejarea compusului preparat în etapa 165b prin încălzirea în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g.	43
	45
	47

RO 123591 B1

1 **Etapa 165d:** *Compusul 17 de la schema 3b: R este alil*

2 Compusul dorit s-a preparat prin refluxarea unei soluții în THF a produsului etapei 165d
3 și trifenilfosfină.

4 **Etapa 165e:** *Compusul cu formula VII: A este benzil, B, D și E sunt H, R este alil*

5 Compusul dorit s-a preparat prin încălzirea unei soluții a compusului preparat în etapa
6 165d în etanol-acid acetic.

7 **Exemplul 166.** *Compusul cu formula VII: A și E sunt fenil, B, și D sunt H, R este alil*

8 Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 164, etapa f, cu excepția
9 înlocuirii 1,2-(R)-diamino-3-fenilpropan cu 1,2-difenil-1,2-etilendiamină (Aldrich Chemical Co.).

10 **Exemplul 167.** *Compusul cu formula VII: A este metil, B, D și E sunt H, R este alil*

11 Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 164, etapa f, cu excepția
12 înlocuirii (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol cu (S)-2-amino-1-propanol (Aldrich Chemical Co.).

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

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

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

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

23 **Etapa 168b:** *Mezo-2,3-diazidobutan*

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

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

29 **Etapa 168c:** *Mezo-2,3-butandiamină*

30 O probă a derivatului etapei 169b (13,0 g, 125 mmol) s-a dizolvat în etanol și s-a
31 hidrogenat la 4 atm pe Pd/C 10% timp de 20 h la temperatura camerei. Catalizatorul s-a
32 îndepărtat prin filtrare și solventul s-a îndepărtat sub vid pentru a da compusul titlu. ¹H RMN
33 (300 MHz, CDCl₃): δ 2,70(m, 2H), 1,45(br, 4H), 1,05(d, 6H).

34 MS (m/z): 89 (M+H)⁺.

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

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

38 **Exemplul 169.** *Compusul cu formula VII: A și E luate împreună sunt -CH₂CH₂CH₂-, B
39 și D sunt H, R este alil*

40 Compusul dorit s-a preparat conform metodei exemplului 168, cu excepția înlocuirii
41 mezo-2,3-butandiol cu 1,2-ciclopentan diol (Aldrich Chemical Co.).

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

44 Compusul dorit s-a preparat prin cuplarea 3-bromchinolinei cu produsul din exemplul
45 134 în conformitate cu metoda din exemplul 18.

46 MS (FAB)⁺ m/e 791 (M+H)⁺.

47

RO 123591 B1

- Exemplul 171.** *Compusul cu formula VII: A, R, D și E este H, R este -CH₂CH₂CH₂-(3-chinoliil)* 1
- La o probă a compusului de la exemplul 170 (110 mg) în metanol (10 ml) spălat cu azot s-a adăugat Pd/C 10% și amestecul s-a agitat la temperatura camerei sub 1 atm de hidrogen timp de 16 h. Amestecul s-a filtrat și s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel eluând cu 95:5:0,5 la 90:10:0,5 diclorometan/metanol/dimetilamină pentru a da compusul titlu (106 mg). 3 5 7
- MS de înaltă rezoluție m/e (M+H)⁺ calculat pentru C₄₄H₆₄N₄O₉: 793,4752; găsit 793,4766.
- Exemplul 172.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este CH₂-(3-iodofenil)* 9
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 1, cu excepția înlocuirii bromurii de alil cu bromură de 3-iodobenzil în etapa 1f. 11
- MS(FAB) + m/e 949 (M+H)⁺.
- Exemplul 173.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este CH₂-(2-naftil)* 13
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 1, cu excepția înlocuirii bromurii de alil cu bromură de (2-naftil)metil în etapa 1f și anhidrida benzoică cu anhidridă acetică în etapa e. 15
- MS(FAB) + m/e 714 (M+H)⁺; analiză calculată pentru C₄₀H₅₉NO₁₀: C, 67,30; H, 8,33; N, 1,96; găsit: C, 66,91; H, 8,29; N, 1,64. 17
- Exemplul 174.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este CH₂-CH=CH-(4-fluorofenil)* 19
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 172, cu excepția înlocuirii iodobenzenului cu 4-fluoro-1-iodobenzil în etapa 14a. 21
- Exemplul 175.** *Compusul cu formula VIII: X este O, R este CH₂-CH(OH)-CN*
- Compusul titlu s-a obținut prin separare cromatografică de la amestecul de reacție a produsului brut al exemplului 8. 23
- MS(FAB) + m/e 643 (M+H)⁺. 25
- Exemplul 176.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-(2-naftil)*
- Etapa 176a.** *Compusul 6 de la schema 1a: R este -CH₂-(2-naftil)* 27
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 1, cu excepția înlocuirii bromurii de alil cu bromură de (2-naftil)metil în etapa 1a. 29
- MS(FAB) + m/e 874 (M+H)⁺.
- Etapa 176b.** *Compusul 6A de la schema 1c: R este -CH₂- (2-naftil). R^p este acetil* 31
- Compusul de la etapa 176a (2,0 g) s-a tratat conform procedeele exemplului 1 etapa e, cu excepția înlocuirii anhidridei benzoice cu anhidrida acetică din acest exemplu. 33
- MS(FAB) + m/e 958 (M+H)⁺.
- Etapa 176c.** *Compusul 6B de la schema 1c: R este -CH₂-(2-naftil), R^p este acetil* 35
- Compusul etapei 176b (500 mg) s-a tratat cu NaH și carbonildiimidazol conform procedeele exemplului 102, etapa b, pentru a da compusul titlu (58 mg). 37
- MS(FAB) + m/e 1034 (M+H)⁺.
- Etapa 176d.** *Compusul 6C de la schema 1c: R este -CH₂-(2-naftil), R^p este acetil, R^d este H* 39
- Compusul etapei 176c (58 mg) s-a tratat cu amoniac în acetonitril conform procedeele exemplului 102, etapa c, pentru a da compusul titlu. 41
- MS(FAB) + m/e 983 (M+H)⁺. 43
- Etapa 176e.** *Compusul cu formula IX: L este CQ, T este NH, R este -CH₂-(2-naftil)*
- Compusul etapei 176d s-a tratat conform procedeele exemplului 1, etapele 1d, 1f și 1g, pentru a da compusul titlu. 45
- MS(FAB) + m/e 739 (M+H)⁺. 47

RO 123591 B1

1 **Exemplul 177.** *Compusul cu formula IX: R^c este acetil. L este CO, T este NH, R este*
2 *-CH₂CH=CH₂*

3 **Etapa 177a.** *Compusul 6A de la schema 1c: R este -CH₂CH=CH₂, R^p este acetil*

4 La o probă a compusului de la exemplul 1 etapa c (405,2 g, 528 mmol) în diclorometan
5 (20 ml) s-au adăugat dimetilaminopiridină (0,488 g, 4 mmol) și anhidridă acetică (3,39 ml,
6 36 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 h. Amestecul s-a diluat cu
7 clorură de metilen, apoi s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură și s-a uscat pe
8 Na₂SO₄. Reziduul s-a uscat și s-a recristalizat de la acetonitril pentru a da compusul titlu
9 (491 g).

10 MS m/e 857 (M+H)⁺.

11 **Etapa 177b.** *Compusul 6B de la schema 1c: R este -CH₂CH=CH₂, R^p este acetil*

12 La o probă a compusului de la etapa 177a (85,8 g, 100 mmol) în THF uscat (500 ml)
13 răcit până la -40°C și spălat cu azot s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de sodiu (125 ml,
14 125 mmol) pe durata a 20 min și amestecul s-a agitat la -40°C timp de 40 min. La acest
15 amestec s-a adăugat o soluție de carbonildiimidazol (3,65 g, 22,56 mmol) în 5:3 THF/DMF
16 (800 ml) sub azot la -40°C pe durata a 30 min și amestecul s-a agitat la -20°C timp de 30 min.
17 Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 27 h, apoi s-a diluat cu acetat de etil.
18 Amestecul s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% și saramură, s-a uscat pe Na₂SO₄ și s-a
19 concentrat pentru a da compusul titlu (124 g) care apoi s-a luat direct în etapa viitoare.

20 **Etapa 177c.** *Compusul 6C de la schema 1c: R este -CH₂CH=CH₂, R^p este acetil, R^d este H*

21 Compusul de la etapa 177b s-a dizolvat în 9:1 acetonitril/THF (1100 ml), s-a adăugat
22 hidroxid de amoniu (28%, 200 ml) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei sub azot timp
23 de 8 zile. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a dizolvat în acetat de etil. Această soluție s-a
24 spălat cu bicarbonat de sodiu 5% și saramură, s-a uscat pe Na₂SO₄ și s-a concentrat pentru a
25 da compusul titlu.

26 MS(FAB)+ m/e 882 (M+H)⁺.

27 **Etapa 177d.** *Compusul 6D de la schema 1c: R este -CH₂CH=CH₃, R^p este acetil, R^d este H*

28 La o probă a compusului de la etapa 177 c (69,0 g, 78,2 mmol) suspendat în etanol
29 (200 ml) și diluat cu apă (400 ml) s-a adăugat HCl (0,972 N, 400 ml) în picătură pe durata a
30 20 min. Amestecul s-a agitat timp de 4 h și s-a adăugat HCl adițional (4N, 100 ml) pe durata a
31 20 min. Amestecul s-a agitat timp de 18 h, s-a răcit până la 0°C, apoi s-a adăugat NaOH (4 N,
32 200 ml) pe durata a 30 min până la aproximativ pH 9. Compusul titlu s-a izolat prin filtrare
33 (35,56 g).

34 **Etapa 177e.** *Compusul 6E de la schema 1c: R este -CH₂CH=CH₂, R^p este acetil, R^d este*
35 *H (Compusul cu formula III: R^c este acetil, L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH₂)*

36 La o soluție -10°C sub azot de N-clorosuccinamidă (2,37 g, 17,8 mmol) în diclorometan
37 (80 ml) s-a adăugat dimetilsulfură (1,52 ml, 20,8 mmol) pe durata a 5 min. Depozitul alb rezultat
38 s-a adăugat timp de 10 min la -10°C, s-a adăugat o soluție a derivatului etapei 177d (8,10 g,
39 11,9 mmol) în diclorometan (60 ml) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min la -10 până
40 la -5°C. S-a adăugat în picătură trietilamină (1,99 ml, 14,3 mmol) pe durata a 10 min și ameste-
41 cul de reacție s-a agitat timp de o oră la 0°C. Amestecul de reacție s-a extras cu diclorometan.
42 Faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de
43 sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silica gel (eluând cu
44 50:50:0,5 acetonă/hexani/hidroxid de amoniu) a dat compusul titlu (8,27 g) ca o spumă albă.
45 Analiza calculată pentru C₃₅H₅₆N₂O₁₁: C 61,75; H, 8,29; N, 4,11; găsit: C, 62,25; H, 8,50;
46 N, 4,28.

47 **Exemplul 178.** *Preparare alternativă pentru compusul cu formula IX: L este CO, T este*
48 *NH, R este -CH₂CH=CH₂-(3-chinoliil)*

RO 123591 B1

- Etapa 178a.** *Compusul cu formula III: R^c este acetil, L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil)* 1
- Un amestec al compusului de la exemplul 177 (46,36 g, 68,2 mmol) acetat de paladiu(II) (3,055 g, 13,6 mmol) și tri-ortolilfosfină (8,268 g, 27,2 mmol) în acetonitril (400 ml) s-a spălat cu azot. La această soluție s-au adăugat 3-bromochinolină (18,45 ml, 136 mmol) și trietilamină (18,92 ml, 13,6 mmol) prin seringă. Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C timp de o oră și s-a agitat la 90°C, timp de 4 zile. Amestecul de reacție s-a reluat în acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Cromatografia pe silica gel (eluând cu 50:50:0,5 acetonă/hexani/hidroxid de amoniu) a dat compusul titlu (46,56 g) ca o spumă albă. MS m/e 808 (M+H)⁺. 3 5 7 9 11
- Etapa 178b:** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₃CH=CH-(3-chinolil)* 13
- Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 178a (42,43 g) s-a realizat prin agitarea peste noapte în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g, pentru a da compusul titlu (32,95 g). MS m/e 766 (M+H)⁺. 15 17
- Exemplul 179.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH₃). R este -CH₂CH=CH₃*
- Etapa 179a.** *Compusul 18 de la schema 4: R* este metil, R este -CH₃CH=CH, R^p este benzoil* 19
- O probă a compusului de la exemplul 102, etapa 102b (Compusul (12) de la schema 3a; R este -CH₂CH=CH, R^p este benzoil, 320 mg, 0,400 mmol) s-a dizolvat în acetonitril (10 ml) și soluția s-a spălat cu azot. S-a adăugat metilamino apoasă (40%, 0,344 ml) și amestecul de reacție s-a agitat sub azot timp de 4 zile. Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat în vid, pentru a da o spumă albă. Cromatografia pe silica gel (30% acetonă-hexani) a dat compusul titlu (277 mg) ca o spumă albă. MS m/e 757 (M+H)⁺. 21 23 25 27
- Etapa 179b:** *Compusul cu formula IX: L este CO. T este N(CH₃), R este -CH₂CH=CH₂* 29
- Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 179a (110 mg) s-a realizat prin agitarea peste noapte în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g, pentru a da compusul titlu (48 mg). Analiza calculată pentru C₃₄H₅₆N₂O₁₀: C, 62,56; H, 8,65; N, 4,29; găsit: C, 62,23; H, 8,72; N, 4,13. 31 33
- Exemplul 180.** *Compusul cu formula IX: L este CO. T este N(CH₃). R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil)* 35
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedeul exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului materie primă (exemplul 177) cu compusul exemplului 179, etapa a. 37
- Exemplul 181.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R este -CH₂CH=CH* 39
- Etapa 181a.** *Compusul 18 de la schema 4: R* este 2-(dimetilamino)etil, R este -CH₂CH=CH₂, R^p este benzoil* 41
- Compusul titlu (285 mg) s-a preparat urmând procedeele exemplului 179, cu excepția înlocuirii metilaminei cu N,N-dimetilendiamină. MS(FAB) + m/e 814 (M+H)⁺. 43 45
- Etapa 181b:** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R este -CH₂H=CH₂* 47
- Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 181a (110 mg) s-a realizat prin încălzirea peste noapte în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g, pentru a da compusul titlu (28 mg). 49

RO 123591 B1

1 **Exemplul 182.** Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R este
-CH₂CH=CH-(3-chinolil)

3 Compusul titlu (33,4 mg) s-a preparat urmând procedeele exemplului 178, cu excepția
înlocuirii compusului materie primă (de la exemplul 177) cu compusul exemplului 181 etapa a
5 (162 mg).

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

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

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

13 **Etapa 183b:** Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH₂CH=CH₂), R este -
CH₂CH=CH₂

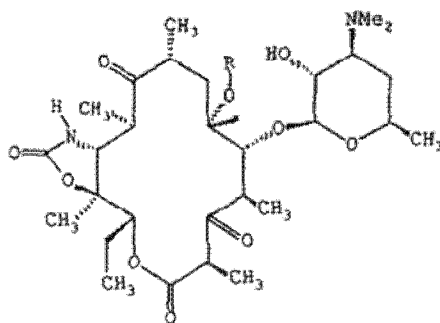
15 Deprotejarea unei probe a compusului preparat în etapa 183a (78 mg) s-a realizat prin
încălzirea peste noapte în metanol conform procedurii exemplului 1, etapa g, pentru a da
compusul titlu (33 mg).

17 **Exemplul 184.** Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(CH₂CH=CH-(3-chinolil),
R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil)

19 Compusul titlu s-a preparat urmând procedeele exemplului 178, cu excepția înlocuirii
compusului materie primă (de la exemplul 177) cu compusul exemplului 183, etapa a.

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

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



35 **Exemplele 185-219.**

Tabel

Nr. ex.	Reactiv	Substituent	Date
37 185	3-bromopiridină	R este -CH ₂ CH=CH-(3-piridil)	MS 716 (M+H) ⁺
186	2-bromonaftalenă	R este -CH ₂ CH=CH-(2-naftil)	MS 765 (M+H) ⁺
39 187	3-bromoizochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(4-izochinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₀ : 766,4279; găsit 776,4271
41 188	4-bromo-1,2-metilendioxibenzen	R este -CH ₂ CH=CH-(3,4-metilendioxifenil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₀ H ₅₈ N ₂ O ₁₂ : 759,4068; găsit 759,4083

RO 123591 B1

Tabel (continuare)

Nr. ex.	Reactiv	Substituent	Date	
198	8-bromochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(8-chinolil)	MS 766 (M+H) ⁺	3
190	5-bromochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(5-indolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₁ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ : 754,4279; găsit 754,4294	5
191	3-bromo-6-cloro- chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-cloro-3- chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₂ H ₅₈ N ₃ O ₁₀ : 800,3889; găsit 800,3880	7 9
192	3,4-etilendioxi-benzen	R este -CH ₂ CH=CH-(3,4-etilendioxfenil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₁ H ₆₀ N ₃ O ₁₂ : 773,4225; găsit 773,4204	11
193	1-iodo-3-nitrobenzen	R este -CH ₂ CH=CH-(3-nitrofenil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₃₉ H ₅₈ N ₃ O ₁₂ : 760,4020; găsit 760,4004	13 15
194	6-bromochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-chinolul)	MS 766 (M+H) ⁺	17
195	3-bromo-6- nitrochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6- nitrochinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₂ H ₅₉ N ₄ O ₁₂ : 811,4129; găsit 811,4122	19
196	5-bromochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(5-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₀ : 766,4279; găsit 776,4281	21 23
197	2-metil-6- bromochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(2-metil-6- chinolil)	Anal. calc. pentru C ₄₃ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : C, 66,22; H, 7,88; N, 5,39 găsit: C, 55,43; H, 8,12; N.5,18	25 27
198*	3-bromochinolină	Compus cu formula II: L este CO, T este NH, Rc este acetil; R este -CH ₂ CH=CH-(3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₄ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 808,4379; găsit 808,4381	29
199	5-bromoizochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(5- izochinolil)	H.Res.M.S.calc.pentru C ₄₂ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ : 766,4279; găsit 776,4301	31 33
200	6-bromo-7-nitro- chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(7-nitro-6- chinoxalinil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₄ H ₅₇ N ₃ O ₁₂ : 812,4082; găsit 812,4064	35
201	6-amino-3-bromo- chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-amino-3- chinolil)	H. Res.M.S.calc. pentru C ₄₂ H ₆₀ N ₄ O ₁₀ : 781,4388; găsit 781,4386	37 39
202	3-bromo-1,8-naftiridină	R este -CH ₂ CH=CH-(1,8- naftiridin-3-il)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₁ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 781,4388; găsit 781,4386	41
203	6-(acetilamino)-3- bromochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6- (acetilamino)-3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₄ H ₆₂ N ₄ O ₁₁ : 823,4493; găsit 823,4479	43 45

RO 123591 B1

Tabel (continuare)

Nr. ex.	Reactiv	Substituent	Date
204	3-bromocarbazol	R este -CH ₂ CH=CH-(3-carbazolil)	H.Res.M.S.calc.pentru C ₄₅ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 804,4435; găsit 803,4437
205	5-bromobenzimidazol	R este -CH ₂ CH=CH-(5-benzimidazolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₀ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 755,4231; găsit 755,4224
206	7-bromo-3-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2-naftilamidă	R este -CH ₂ CH=CH-(3-hidroxi-2-(N-(2-metoxifenil)amido)-7-naftil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₅₁ H ₆₇ N ₃ O ₁₃ : 930,4752; găsit 930,4754
207	6-bromochinoxalină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-chinoxalinil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₁ H ₅₉ N ₄ O ₁₃ : 767,4231; găsit 767,4236
208	3-bromo-6-hidroxi-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-hidroxi-3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₁ : 782,4228; găsit 782,4207
209	3-bromo-6-metoxi-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-metoxi-3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₃ H ₆₂ N ₃ O ₁₁ : 796,4384; găsit 796,4379
210	3-bromo-5-nitro-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(5-nitro-3-chinolil)	H.Res.M.S.calc. pentru C ₄₂ H ₅₉ N ₄ O ₁₂ : 811,4129; găsit 811,4146
211	3-bromo-8-nitrochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(8-nitro-3-chinolil)	Anal. calc. pentru C ₄₂ H ₅₈ N ₄ O ₁₂ : C, 62,21; H, 7,21; N, 6,91 găsit: C, 62,56; H, 7,48; N, 6,61
212	2-clorochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(2-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 766
213	4-clorochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(4-chinolil)	MS 766 (M+H) ⁺
214	acid 3-bromo-chinolin-6-carboxilic	R este -CH ₂ CH=CH- (4-carboxil-3-chinolil)	MS(M+H) ⁺ 810
215	3-bromo-6-fluorochinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-fluoro-3-chinolil)	Anal. calc. pentru C ₄₂ H ₅₈ FN ₃ O ₁₀ : C, 64,35; H, 7,46; N, 5,36 găsit: C, 64,53; H, 7,69; N, 5,18
216	esterul metilic al acidului 3-bromo-chinolin-6-carboxilic	R este -CH ₂ CH=CH-(6-metoxycarbonil-3-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 824
217	3-bromochinolin-6-carboxamidă	R este -CH ₂ CH=CH-(6-aminocarbonil-3-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 809
218	3-bromo-6-ciano-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(6-ciano-3-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 791
219	3-bromo-6-iodo-chinolină	R este -CH ₂ CH=CH-(3-bromo-6-chinolil)	MS (M+H) ⁺ 844

RO 123591 B1

- Exemplul 220.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)H* 1
- Compusul de la exemplul 102 (14,0 g) s-a dizolvat în CH₂Cl₂ (200 ml) și soluția s-a răcit până la -78°C sub o atmosferă de azot. Apoi s-a barbotat ozon prin soluție până când culoarea albastră a persistat. Apoi reacția s-a purjat cu N₂ până la incolor și s-a adăugat dimetilsulfură (14 ml) și amestecul de reacție s-a încălzit până la 0°C. După agitarea timp de 90 min, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da o spumă galben deschis. Acest material s-a dizolvat în THF (300 ml) și s-a tratat cu trifenilfosfină (8 g) la reflux timp de 6 h, apoi amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (1:1 acetonă/hexani până la 3:1 acetonă/hexani cu 0,5% TEA) a dat produsul (6,6 g) ca o spumă alburie. 3 5 7 9
- MS(Cl) m/e 641 (M+H)⁺. 11
- Exemplul 221.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂NHCH₂fenil*
- Compusul de la exemplul 220 (120 mg, 0,187 mmol) și benzilamină (40 μl, 0,366 mmol, 2 echiv) s-au dizolvat în 3 ml diclorometan uscat. S-au adăugat site moleculare (4Å) și reacția s-a agitat peste noapte. Reacția s-a filtrat apoi și s-a concentrat sub presiune redusă. Imina rezultată s-a dizolvat în MeOH (5 ml), s-a adăugat o cantitate catalitică Pd 10% pe cărbune și reacția s-a agitat rapid sub presiune de 1 atmosferă H₂ timp de 20 h. Apoi amestecul s-a filtrat pe un strat de Celită și soluția s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (Si₂O, MeOH 5%/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (84 mg) ca un solid alb. 13 15 17 19
- ¹³C RMN (CDCl₃) δ 218,3, 205,6, 170,3, 157,9, 140,2, 128,2, 126,8, 102,4, 83,5, 78,2, 76,9, 70,1, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 53,8, 50,6, 48,2, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,4, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3. 21
- MS(Cl) m/e 732 (M+H)⁺ 23
- Exemplul 222.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂NHCH₂CH₂fenil*
- Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (108 mg, 0,169 mmol) și fenetilamină (42 μl, 0,334 mmol, 2 echiv) folosind procedura descrisă pentru exemplul 221. Cromatografia (SiO₂, MeOH 5%/diclorometan cu NH₄OH 0,5%) a dat materialul dorit (82 mg) ca un solid alb. 25 27
- ¹³C RMN (CDCl₃) δ 218,1, 205,5, 170,3, 158,0, 140,2, 128,8, 128,2, 125,8, 102,4, 83,6, 78,3, 76,9, 75,1, 70,1, 69,5, 65,9, 61,9, 58,3, 51,5, 50,6, 48,8, 45,2, 44,9, 40,1, 38,9, 37,4, 36,5, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,4, 12,8, 10,3. 29 31
- MS(Cl) m/e 746 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₀H₆₃N₃O₁₀. Găsit C, 64,26, H 8,47, N 5,43.
- Exemplul 223.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂fenil* 33
- Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (100 mg, 0,156 mmol) și 3-fenil-1-propilamină (40 μl, 0,282 mmol, 1,8 echiv) folosind procedura descrisă pentru exemplul 221. Cromatografia (SiO₂, MeOH 5%/diclorometan cu NH₄OH 0,5%) a dat materialul dorit (45 mg) ca un solid alb. 35 37
- ¹³C RMN (CDCl₃) δ 218,1, 205,7, 170,4, 158,1, 142,3, 128,4, 128,2, 125,6, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 50,6, 49,2, 49,0, 45,3, 45,3, 44,9, 39,0, 37,5, 33,7, 31,7, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3. 39 41
- MS(Cl) m/e 760 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₁H₆₅N₃O₁₀.
- Exemplul 224.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂CH₂fenil* 43
- Compusul din titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (170 mg, 0,266 mmol) și 4-fenil-1-butilamină (68 μl, 0,431 mmol, 1,6 echiv) folosind procedura descrisă pentru exemplul 221. Cromatografia (SiO₂, MeOH 5%/diclorometan cu NH₄OH 0,5%) a dat materialul dorit (87 mg) ca un solid alb. 45 47

RO 123591 B1

1 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 218,6, 205,6, 170,4, 158,1, 142,6, 128,4, 128,1, 125,5, 102,4, 83,7, 78,3,
77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 61,9, 58,4, 50,6, 50,0, 49,0, 45,3, 44,9, 40,2, 39,0, 37,5, 35,8, 29,7,
3 29,1, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3.

MS(Cl) m/e 774 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{10}$. Găsit C, 64,80, H 8,63, N 5,35.

5 **Exemplul 225.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -*
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (3-chinolil)

7 Compusul de la exemplul 220 (135 mg, 0,211 mmol) și 3-(3-chinolil)-1-propilamină (70
mg, 0,376 mmol, 1,8 echiv) s-au dizolvat în 4 ml diclorometan uscat. S-au adăugat site
9 moleculare (4Å) și reacția s-a agitat peste noapte. Reacția s-a filtrat apoi și s-a concentrat sub
presiune redusă. Imina rezultată s-a dizolvat în MeOH (5 ml), s-a tratat cu NaCNBH_3
11 (aproximativ 100 mg) și suficient AcOH pentru a schimba indicatorul verde de bromcrezol de
la albastru la galben. După agitare timp de 4 h, amestecul de reacție s-a turnat într-o soluție de
13 NaHCO_3 saturată și s-a extras în diclorometan. Partea organică s-a spălat cu NaHCO_3 , H_2O și
saramură, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO_2 ,
15 MeOH 5%/diclorometan cu 0,5% NH_4OH până la MeOH 10%/diclorometan cu 1% NH_4OH)
pentru a da materialul dorit (71 mg) ca un solid alb.

17 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 218,8, 205,7, 170,5, 158,2, 152,2, 146,8, 135,0, 134,2, 129,1, 128,4, 127,4,
126,4, 102,5, 83,8, 78,4, 77,2, 75,2, 70,2, 69,6, 65,9, 62,0, 58,4, 50,7, 49,5, 49,1, 45,4, 44,9,
19 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.

MS(Cl) m/e 811 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Găsit C, 65,50, H 8,51, N 6,66.

21 **Exemplul 226.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -*
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$
(3-chinolil)

23 Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (150 mg, 0,234 mmol) și 3-
(aminometil)chinolină (100 mg, 0,633 mmol, 2,7 echiv) folosind procedura descrisă pentru
25 exemplul 225. Cromatografia (SiO_2 , MeOH 5%/diclorometan cu NH_4OH 0,5%) a dat materialul
dorit (82 mg) ca un solid alb.

27 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 218,8, 205,5, 170,4, 158,1, 147,3, 134,5, 133,0, 129,0, 128,7, 128,0, 127,6,
126,3, 102,4, 83,7, 76,9, 75,1, 70,1, 69,4, 65,8, 61,8, 58,4, 51,5, 50,5, 48,5, 45,3, 44,8, 40,1,
29 39,0, 37,4, 28,2, 22,3, 21,2, 20,6, 18,2, 14,6, 13,6, 13,4, 12,7, 10,2.

MS(Cl) m/e 783 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Găsit C, 64,32, H 8,01, N 7,11.

31 Reactivul 3-(aminometil)chinolină s-a preparat după cum urmează:

Etapa 226a. 3-(hidroximetil)chinolină

33 S-a dizolvat chinolin 3-carboxaldehidă (1,0 g, 6,37 mmol) în 20 ml EtOH și s-a tratat cu
 NaBH_4 (70 mg). După agitare timp de o oră, soluția s-a tratat cu 2 ml HCl 1N și după agitare
35 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_2O și partea organică s-a spălat cu H_2O și
37 saramură. Partea organică s-a uscat pe Na_2SO_4 și s-a concentrat sub presiune redusă pentru
a da compusul titlu.

39 MS(Cl) m/e 160 (M+H)⁺.

Etapa 226b: 3-(azidometil)chinolină

41 3-(hidroximetil)chinolină (0,36 g, 2,26 mmol) și trifenilfosfină (621 mg, 2,37 mmol, 1,05
echiv) s-au dizolvat în 10 ml THF uscat urmat de răcirea până la 0°C. Amestecul de reacție s-a
43 tratat cu azidă de difenilfosforil (570 μl , 2,63 mmol, 1,16 echiv) urmată de adăugarea în picătură a
dietilazodicarboxilat (405 μl , 2,57 mmol, 1,14 echiv). Amestecul de reacție s-a lăsat să se
45 încălzească la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi sub
presiune redusă. Cromatografia (SiO_2 , 2:1 hexani/EtOAc) a dat materialul dorit (350 mg) ca un
ulei incolor.

47 MS(Cl) m/e 185 (M+H)⁺.

Etapa 226c. 3-(aminometil)chinolină	1
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 ₂ O și s-a refluxat timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între Et ₂ O și HC11N. 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 ₂ SO ₄ și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul titlu (104 mg) ca un ulei brun.	3 5 7
MS(Cl) m/e 159 (M+H) ⁺ .	
Exemplul 227. Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂NHCH₂(6-chinolil)	9
Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (116 mg, 0,181 mmol) și 3-(aminometil)chinolină (40 mg, 0,25 mmol, 1,4 echiv) folosind procedura descrisă pentru exemplul 221. Cromatografia (SiO ₂ , MeOH 5%/diclorometan cu NH ₄ OH 0,5%) a dat materialul dorit (62 mg) ca un solid alb.	11 13
¹³ C RMN (CDCl ₃) δ 218,7, 205,6, 170,4, 158,1, 149,8, 147,8, 138,9, 136,0, 130,3, 129,4, 128,3, 128,3, 126,2, 121,0, 102,5, 83,7, 78,4, 77,0, 75,2,70,2, 69,5, 65,9, 62,9,58,5, 53,7, 50,6, 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.	15 17
MS(Cl) m/e 783 (M+H) ⁺ . Anal. calc.pentru C ₄₂ H ₆₂ N ₄ O ₁₀ .	
Reactivul 6-(aminometil)chinolină s-a preparat după cum urmează:	19
Etapa 227a. 6-(hidroximetil)chinolină	
S-a suspendat acid chinolin 6-carboxilic (1,73 g, 10,0 mmol) în 40 ml THF sub N ₂ la 0°C și s-a tratat cu N-etil morfolină (1,3 ml, 10,2 mmol, 1,02 echiv) urmată de adăugarea în picătură a cloroformatului de etil (1,1 ml, 11,5 mmol, 1,15 echiv). După agitare timp de 15 min, soluția s-a filtrat și sărurile rezultate s-au spălat cu THF adițional. Apoi filtratul s-a adăugat la o soluție agitată rapid de NaBH ₄ (760 mg, 20 mmol) în H ₂ O (50 ml). După agitare timp de 20 min, amestecul de reacție s-a stopat cu soluție saturată de NH ₄ Cl și s-a extras cu EtOAc (2x50 ml). Partea organică s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe Na ₂ SO ₄ și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO ₂ , 1:3 hexan/EtOAc) a dat materialul dorit (1,03 g) ca un ulei incolor.	21 23 25 27
MS(Cl) m/e 160 (M+H) ⁺ .	29
Etapa 227b: 6-(azidometil)chinolină	
6-(hidroximetil)chinolină (0,51 g, 3,21 mmol) și trifenilfosfină (880 mg, 3,36 mmol, 1,05 echiv) s-au dizolvat în 15 ml THF uscat urmat de răcirea până la 0°C. Amestecul de reacție s-a tratat cu azidă de difenilfosforil (0,81 ml, 3,74 mmol, 1,13 echiv). Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei peste noapte, apoi s-a concentrat apoi sub presiune redusă. Cromatografia (SiO ₂ , 30% EtOAc/hexani) a dat materialul dorit (320 mg) ca un ulei incolor.	31 33 35
MS(Cl) m/e 185 (M+H) ⁺ .	37
Etapa 227c. 6-(aminometil)chinolină	
6-(azidometil)chinolină (320 mg) și trifenilfosfină (880 mg) s-au dizolvat în 7 ml THF. Amestecul de reacție s-a tratat cu 0,5 ml H ₂ O și s-a refluxat timp de 7 h. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între Et ₂ 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 ₂ SO ₄ și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul titlu (70 mg) ca un ulei brun.	39 41 43
MS(Cl) m/e 159 (M+H) ⁺ .	
Exemplul 228. Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=NO(fenil)	45
S-au dizolvat compusul exemplului 220 (200 mg, 0,313 mmol) și O-fenilhidroxil amină·HCl (138 mg, 0,948 mmol, 3,0 echiv) în 4 ml MeOH. S-a adăugat trietilamină (118 μl, 0,847 mmol, 2,7 echiv) și reacția s-a agitat la reflux timp de 3 h. Reacția s-a răcit și s-a stopat	47

RO 123591 B1

1 cu soluție saturată de NaHCO_3 . Amestecul de reacție s-a extras cu diclorometan (2x25 ml) și
părțile organice combinate s-au spălat cu H_2O și saramură. Partea organică s-a uscat pe
3 Na_2SO_4 și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO_2 , 5% MeOH/diclorometan
cu 0,2% NH_4OH) a dat materialul dorit (150 mg, 3:2 amestec de izomeri oximă) ca un solid
5 colorat violet.

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 218,1, 217,4, 205,0, 169,9, 169,8, 159,1, 159,1, 157,9, 157,6, 152,9, 150,8,
7 152,9, 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, 38,7, 38,5,
9 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.

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

Exemplul 229. *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (fenil)*

13 Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (201 mg, 0,314 mmol) și O-
benzilhidroxilamină·HCl (150 mg, 0,940 mmol, 3,0 echiv) folosind procedura descrisă pentru
15 exemplul 228. Cromatografia (SiO_2 , 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH_4OH) a dat materialul
17 dorit (170 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb. ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 218,1, 217,1,
205,1, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 150,5, 147,8, 138,1, 137,8, 128,0, 127,8, 103,3, 103,3, 83,7,
19 83,7, 79,6, 79,5, 77,5, 77,3, 77,0, 76,9, 76,1, 76,0, 70,4, 69,7, 66,0, 60,5, 58,2, 58,1, 58,0, 51,0,
51,0, 46,8, 46,5, 45,0, 44,9, 40,3, 38,9, 38,7, 37,6, 28,4, 22,5, 22,4, 21,3, 20,6, 20,2, 18,2, 18,1,
21 14,8, 14,7, 14,6, 14,4, 13,7, 13,7, 10,6, 10,5.

21 MS(Cl) m/e 746 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{11}$. Găsit C, 62,89, H 8,04, N 5,42.

23 **Exemplul 230.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (4- NO_2 -fenil)*

25 Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (200 mg, 0,313 mmol) și O-
(4-nitrobenzil)hidroxilamină·HCl (192 mg, 0,938 mmol, 3,0 echiv) folosind procedura descrisă
27 pentru exemplul 228. Cromatografia (SiO_2 , 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH_4OH) a dat
materialul dorit (184 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.

29 ^{13}C RMN (CDCl_3) 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, 76,8, 74,5,
31 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, 14,4, 13,5, 10,5, 10,3.

33 MS(Cl) m/e 791 (M+H)⁺.

Exemplul 231. *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2$ (4-chinolil)*

35 S-au dizolvat compusul exemplului 220 (200 mg, 0,313 mmol) și O-(4-chinolil)
37 metilhidroxilamină·HCl (200 mg, 0,86 mmol, 2,7 echiv) în 4 ml MeOH. S-a adăugat catalitic
pTSA· H_2O și reacția s-a agitat la reflux timp de 2 h. Reacția s-a răcit și s-a stopat cu soluție
39 saturată de NaHCO_3 . Amestecul de reacție s-a extras cu diclorometan (2x25 ml) și părțile orga-
nice combinate s-au spălat cu H_2O și saramură. Partea organică s-a uscat pe Na_2SO_4 și s-a
41 concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO_2 , 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH_4OH)
a dat materialul dorit (226 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.

43 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 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, 119,6, 103,2,
45 83,7, 83,6, 79,7, 79,5, 77,4, 77,2, 77,1, 77,0, 76,9, 72,6, 70,3, 69,6, 65,8, 58,1, 58,0, 57,9, 51,0,
50,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,5, 37,5, 37,5, 28,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,2, 18,1, 18,0,
47 14,9, 14,6, 14,5, 13,6, 13,6, 10,6, 10,3.

MS(Cl) m/e 797 (M+H)⁺. 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.

RO 123591 B1

Reactivul O-(4-chinolil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează:	1
Etapa 231a: <i>N</i> -(4-chinolil)metoxiftalimidă	
S-au dizolvat 4-(hidroximetil)chinolină (1,20 g, 7,55 mmol), trifenilfosfină (2,27 g, 8,66 mmol, 1,15 echiv) și N-hidroxiftalimidă (1,42 g, 8,71 mmol, 1,15 echiv) în 40 ml THF uscat. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (1,44 ml, 9,15 mmol, 1,21 echiv) și reacția s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu Et ₂ O și s-a filtrat. Solidul rezultat s-a dizolvat în diclorometan și s-a spălat cu NaOH 1N, H ₂ O și saramură. Partea organică s-a uscat pe Na ₂ SO ₄ și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul titlu ca (2,03 g) ca un solid friabil alb.	3 5 7 9
MS(Cl) m/e 305 (M+H) ⁺ .	
Etapa 231b: <i>O</i> -(4-chinolil)metilhidroxilamină	11
S-a suspendat N-(4-chinolil)metoxi ftalimidă (2,00 g) în 95% EtOH și s-a adăugat hidrazină (0,30 ml). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 3 h și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan. Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul titlu (1,44 g) ca un ulei galben.	13 15
MS(Cl) m/e 175 (M+H) ⁺ .	17
Exemplul 232. <i>Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH= NOCH₂ (2-chinolil)</i>	19
Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (206 mg, 0,322 mmol) și O-(2-chinolil)metilhidroxilamină (120 mg, 0,681 mmol, 2,1 echiv) folosind procedura descrisă pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO ₂ , 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH ₄ OH) a dat materialul dorit (185 mg, 3:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.	21 23
¹³ C RMN (CDCl ₃) δ 217,9, 217,2, 204,9, 204,9, 169,9, 169,8, 159,0, 158,9, 157,8, 151,0, 148,7, 147,6, 136,5, 129,3, 129,2, 129,0, 127,5, 126,1, 126,0, 119,8, 119,6, 103,1, 83,5, 79,6, 79,4, 77,3, 77,0, 76,9, 76,9, 76,8, 76,7, 70,2, 69,5, 65,8, 60,4, 58,0, 58,0, 50,9, 46,5, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,4, 37,4, 28,2, 22,3, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,1, 18,1, 18,0, 14,4, 14,3, 13,5, 10,4, 10,3.	25 27
MS(Cl) m/e 797 (M+H) ⁺ .	
Reactivul O-(2-chinolil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează:	29
Etapa 232a: <i>N</i> -(2-chinolil) metoxiftalimidă	
S-au dizolvat 2-(hidroximetil)chinolină (1,20 g, 7,55 mmol), trifenilfosfină (1,00 g, 6,29 mmol, 1,05 echiv) și N-hidroxiftalimidă (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 echiv) în 25 ml THF uscat. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,05 echiv) și reacția s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat pentru a da un solid alb. Filtratul s-a concentrat și o a doua recoltă de material s-a obținut prin triturare cu Et ₂ O. Acesta s-a combinat cu solidul original și s-a recristalizat din EtOH pentru a da produsul dorit (1,53 g) ca un solid friabil alb.	31 33 35 37
MS(Cl) m/e 305 (M+H) ⁺ .	
Etapa 232b: <i>O</i> -(2-chinolil)metilhidroxilamină	39
S-a suspendat N-(2-chinolil)metoxi ftalimidă (1,53 g) în 95% EtOH și s-a adăugat hidrazină (0,30 ml). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 h și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan. Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul titlu (0,91 g) ca un ulei galben.	41 43
MS(Cl) m/e 175 (M+H) ⁺ .	45

RO 123591 B1

1 **Exemplul 233.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=NOCH₂*
(3-chinolil)

3 Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (250 mg, 0,391 mmol) și O-
(3-chinolil)metilhidroxilamină (160 mg, 0,909 mmol, 2,3 echiv) folosind procedura descrisă
5 pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat
materialul dorit (202 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.

7 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,9, 217,1, 204,9, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 151,0, 150,9, 150,8,
148,4, 147,8, 135,4, 135,4, 135,2, 130,6, 130,5, 129,3, 129,2, 128,0, 127,9, 127,9, 126,6, 126,5,
9 103,2, 83,6, 83,5, 79,5, 79,4, 77,2, 76,9, 76,7, 73,7, 73,4, 70,3, 69,6, 65,9, 58,1, 57,9, 51,0,
50,9, 46,7, 46,4, 44,9, 44,7, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,2, 22,2, 21,2, 18,1, 18,0, 14,7, 14,6, 14,4,
11 13,6, 13,5, 10,5, 10,3.

MS(Cl) m/e 797 (M+H)⁺.

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

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

15 **Etapa 233a.** *N-(3-chinolil)metoxiftalimidă*

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

21 MS(Cl) m/e 305 (M+H)⁺.

Etapa 233b: *O-(3-chinolil)metilhidroxilamină*

23 S-a suspendat N-(3-chinolil) metoxi ftalimidă (0,69 g) în 95% EtOH și s-a adăugat
hidrazină (0,10 ml). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a
25 concentrat sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan. Can-
titatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub
27 presiune redusă pentru a da compusul titlu (0,42 g) ca un ulei galben.

MS(Cl) m/e 175 (M+H)⁺.

29 **Exemplul 234.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH= NOCH₂*
(6-chinolil)

31 Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (120 mg, 0,186 mmol) și O-
(6-chinolil)metilhidroxilamină (92 mg, 0,529 mmol, 2,8 echiv) folosind procedura descrisă pentru
33 exemplul 231. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul
dorit (89 mg, 3:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.

35 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 217,9, 217,1, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,6, 150,1, 148,0, 147,8,
136,1, 136,1, 129,6, 129,4, 129,3, 128,0, 126,6, 126,3, 121,0, 103,0, 83,5, 83,4, 79,4, 79,3,
37 77,4, 77,0, 76,8, 76,7, 76,6, 75,5, 75,3, 70,1, 69,5, 65,7, 60,2, 58,0, 57,9, 57,8, 50,8, 46,6, 46,3,
44,8, 44,6, 40,1, 38,6, 38,4, 37,3, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,8, 14,7, 14,5, 14,3,
39 13,4, 10,4, 10,2.

MS(Cl) m/e 797 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Găsit C 63,03 H 7,60 N 6,69.

41 Reactivul O-(6-chinolil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează:

Etapa 234a: *N-(6-chinolil)metoxiftalimidă*

43 S-au dizolvat 6-(hidroximetil)chinolină (520 mg, 3,27 mmol), trifenilfosfină (900 mg,
3,44 mmol, 1,05 echiv) și N-hidroxiftalimidă (560 mg, 3,43 mmol, 1,05 echiv) în 25 ml THF
45 uscat. Apoi s-a adăugat în picătură dietilazodicarboxilat (574 μl, 3,63 mmol, 1,11 echiv) și reac-
ția s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat pentru a da un solid alb. Filtratul s-a
47 concentrat și o a doua recoltă de material s-a obținut prin triturare cu Et₂O. Acesta s-a combinat
cu solidul original și s-a recristalizat din EtOH pentru a da produsul dorit (782 mg) ca un solid
49 friabil alb.

MS(Cl) m/e 305 (M+H)⁺.

RO 123591 B1

Etapa 234b: <i>O</i> -(2-chinoli)metilhidroxilamină	1
S-a suspendat N-(2-chinoli)metoxi ftalimidă (782 mg) în 95% EtOH și s-a adăugat hidrazină (0,15 ml). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan. Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul titlu (480 mg) ca un ulei galben.	3
MS(Cl) m/e 175 (M+H) ⁺ .	7
Exemplul 235. <i>Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-CH=NOCH₂ (1-naftil)</i>	9
Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (117 mg, 0,183 mmol) și O-(1-naftil)metilhidroxilamină (80 mg, 0,462 mmol, 2,5 echiv) folosind procedura descrisă pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO ₂ , 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH ₄ OH) a dat materialul dorit (112 mg, 2:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.	11
¹³ C RMN (CDCl ₃) δ 217,8, 217,0, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 150,3, 147,7, 133,7, 133,1, 131,8, 128,7, 128,6, 128,4, 127,1, 126,8, 126,2, 125,6, 125,3, 124,1, 103,1, 103,1, 83,6, 79,5, 79,3, 77,2, 77,0, 76,9, 74,7, 74,3, 70,3, 69,6, 65,9, 60,5, 58,1, 58,0, 51,0, 50,9, 46,6, 46,3, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,3, 22,4, 22,3, 21,2, 20,5, 20,0, 14,6, 14,5, 14,1, 13,6, 10,5, 10,3.	15
MS(Cl) m/e 796 (M+H) ⁺ .	17
Anal. calc. pentru C ₄₃ H ₆₁ N ₃ O ₁₁ . Găsit C 64,91 H 7,80 N 5,06.	19
Reactivul O-(1-naftil)metilhidroxilamină s-a preparat după cum urmează:	
Etapa 235a: <i>N</i> -(1-naftil)metoxiftalimidă	21
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 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 ₂ O și s-a plasat 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.	23
MS(Cl) m/e 321 (M+H) ⁺ .	27
Etapa 235b: <i>O</i> -(1-naftil)metilhidroxilamină	29
S-a suspendat N-(1-naftil)metoxi ftalimidă (1,21 g) în 95% EtOH și s-a adăugat 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. Cantitatea mică de ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul titlu (480 mg) ca un ulei incolor.	31
MS(Cl) m/e 174 (M+H) ⁺ .	35
Exemplul 236. <i>Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=NOCH₂ (2-naftil)</i>	37
Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 (122 mg, 0,191 mmol) și O-(2-naftil)metilhidroxilamină (62 mg, 0,358 mmol, 1,9 echiv) folosind procedura descrisă pentru exemplul 231. Cromatografia (SiO ₂ , 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH ₄ OH) a dat materialul dorit (100 mg, 3:1 amestec de izomeri oximă) ca un solid alb.	39
¹³ C RMN (CDCl ₃) 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.	43
MS(Cl) m/e 796 (M+H) ⁺ . Anal. calc. pentru C ₄₃ H ₆₁ N ₃ O ₁₁ . Găsit C 64,59 H 7,72 N 5,14.	45

RO 123591 B1

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

Etapa 236a. *N-(2-naftil)metoxifitalimidă*

3 S-au dizolvat 2-(hidroximetil)naftalină (1,00 g, 6,33 mmol), trifenilfosfină (1,73 g,
6,60 mmol, 1,04 echiv) și N-hidroxifitalimidă (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 echiv) în 25 ml THF uscat.
5 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,
7 s-a spălat cu Et₂O pentru a da produsul (1,38 g) ca un solid alb.
MS(Cl) m/e 321 (M+H)⁺.

9 **Etapa 236b:** *O-(2-naftil)metilhidroxilamină*

11 S-a suspendat N-(2-naftil)metoxi ftalimidă (1,38 g) în 95% EtOH și s-a adăugat hidrazină
(0,25 ml). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte și apoi s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat
sub presiune redusă și apoi s-a reluat într-o cantitate mică de diclorometan. Cantitatea mică de
13 ftalhidrazidă rămasă s-a îndepărtat apoi prin filtrare. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă
pentru a da compusul titlu (821 g) ca un ulei incolor.
15 MS(Cl) m/e 174 (M+H)⁺.

17 **Exemplul 237.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂NHOCH₂*
(fenil)

19 Compusul de la exemplul 229 (120 mg, 0,161 mmol) s-a dizolvat în MeOH (5 ml) și s-a
tratat cu NaCNBH₃ (aproximativ 120 mg) și suficient AcOH pentru a schimba indicatorul verde
de bromocrezol de la albastru la galben. După agitare timp de 20 h, amestecul de reacție s-a
21 turnat în soluție saturată de NaHCO₃ și s-a extras în diclorometan. Partea organică s-a spălat
cu NaHCO₃ saturat, H₂O și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat sub presiune redusă.
23 Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (51 mg)
ca un solid alb.
25 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,0, 205,7, 170,5, 157,8, 138,3, 128,1, 127,5, 102,5, 83,6, 78,6, 77,0,
75,6, 75,2, 70,2, 69,5, 66,0, 58,8, 58,3, 51,4, 50,7, 45,3, 45,0, 40,2, 39,1, 37,7, 28,3, 22,4, 21,3,
27 20,7, 18,2, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,2.
MS(Cl) m/e 748 (M+H)⁺.

29 **Exemplul 238.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH₂NHOCH₃*
(4-NO₂-fenil)

31 Compusul de la exemplul 230 (64 mg) s-a dizolvat în MeOH (3 ml) și s-a tratat cu
NaCNBH₃ (aproximativ 100 mg) și suficient HCl pentru a schimba indicatorul metil oranj în roșu.
33 După agitare timp de 20 h, amestecul de reacție s-a turnat în soluție saturată de NaHCO₃ și s-a
extras în diclorometan. Partea organică s-a spălat cu H₂O și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și
35 s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2%
NH₄OH) a dat materialul dorit (35 mg) ca un solid alb.
37 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 219,5, 205,5, 170,5, 157,8, 147,2, 146,8, 128,3, 123,4, 102,4, 83,6, 78,6,
76,8, 75,0, 74,3, 70,1, 69,5, 65,8, 58,4, 58,1, 51,3, 50,6, 45,3, 45,0, 40,1, 38,9, 37,7, 28,2, 22,2,
39 21,2, 20,7, 18,1, 14,6, 13,5, 13,3, 12,8, 10,2.
MS(Cl) m/e 793 (M+H)⁺.

41 **Exemplul 239.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)-fenil*
Etapa 239a: *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂(OH)-fenil*

43 Compusul de la exemplul 220 (550 mg, 0,87 mmol) s-a dizolvat în 16 ml THF uscat și
s-a răcit până la 0°C sub azot. Apoi s-a adăugat în picătură prin seringă bromură de fenil-
45 magneziu (soluție 3,0 M în Et₂O, 3,0 ml, 6,0 mmol, 6,9 echiv). Reacția s-a agitat timp de 50 min,
apoi s-a stopat prin adăugare de NH₄Cl soluție saturată. Amestecul de reacție s-a extras

RO 123591 B1

cu EtOAc și partea organică s-a spălat cu H₂O și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (295 mg) ca un solid alb. 1
3

MS(Cl) m/e 719 (M+H)⁺.

Etapa 239b: *Compusul cu formula 18, schema 4: R* este H, R^p este -CH₂C(OH)-fenil* 5

Compusul de la etapa anterioară (180 mg, 0,250 mmol) s-a dizolvat în 5 ml diclorometan uscat și s-a tratat cu anhidridă acetică (25 μl, 0,269 mmol, 1,08 echiv). După agitare peste noapte, reacția s-a stopat apoi prin adăugare de NaHCO₃ soluție saturată. Amestecul de reacție s-a extras cu diclorometan și partea organică s-a spălat cu saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da materialul dorit (160 mg) ca un solid alb. MS(Cl) m/e 761 (M+H)⁺. 7
9
11

Etapa 239c: *Compusul cu formula 18, schema 4: R* este H, R^p este Ac, R este -CH₂C(O)-fenil* 13

S-a adăugat DMSO (145 μl, 2,04 mmol, 14 echiv) la o soluție răcită (-78°C) de clorură de oxalil (145 ml, 1,32 mmol, 9 echiv) în 4 ml diclorometan sub o atmosferă de azot. Compusul de la etapa anterioară (113 mg, 0,149 mmol) s-a dizolvat în 2 ml diclorometan și s-a adăugat la reacție, via canulă, pe durata a 15 min. După agitare timp de o oră, s-a adăugat Et₃N (0,37 ml, 2,65 mmol, 18 echiv) la amestecul de reacție și temperatura s-a ridicat încet până la -20°C. S-a stopat prin adăugarea unei soluții 5% KH₂PO₄ și s-a extras cu diclorometan. Partea organică s-a spălat cu 5% KH₂PO₄, H₂O și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO₂, 1:1 acetonă/hexani) a dat materialul dorit (42 mg) ca o pulbere albă. 15
17
19
21

MS(Cl) m/e 759 (M+H)⁺. 23

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

Compusul de la etapa anterioară s-a dizolvat în 5 ml MeOH și s-a lăsat să se agite peste noapte. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul titlu (38 mg) ca un solid alb. 25
27

¹³C RMN (CDCl₃) δ 215,4, 206,1, 194,4, 169,6, 157,7, 135,5, 133,0, 128,5, 127,6, 103,0, 83,8, 79,6, 77,1, 77,1, 70,2, 69,5, 65,9, 65,4, 57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,9, 37,9, 28,4, 22,4, 21,3, 20,2, 18,9, 14,9, 13,9, 13,7, 13,6, 10,5. 29

MS(Cl) m/e 717 (M+H)⁺. 31

Exemplul 240. *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂C(O)-(4-F)-fenil* 33

Compusul titlu s-a preparat de la compusul exemplului 220 și bromură de 4-fluorofenil-magneziu folosind secvența de reacție de la exemplul 239. 35

¹³C RMN (CDCl₃) δ 215,3, 206,0, 169,6, 165,7, 157,7, 131,5, 130,2, 115,6, 103,1, 83,8, 79,7, 77,3, 76,8, 70,3, 69,6, 65,8, 65,1, 57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,8, 37,8, 28,3, 22,4, 21,3, 20,2, 18,8, 14,8, 13,5, 13,7, 13,5, 10,4. 37

MS(Cl) m/e 735 (M+H)⁺. 39

Exemplul 241. *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH. R este -CH₂CH= NNHC(O)-fenil* 41

Compusul de la exemplul 220 (100 mg, 0,156 mmol) și hirazidă benzoică (50 mg, 0,370 mmol, 2,4 echiv) s-au dizolvat în 3 ml diclorometan uscat. S-au adăugat site moleculare (4Å) și reacția s-a agitat peste noapte. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Cromatografia (SiO₂, 5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH₄OH) a dat materialul dorit (29 mg) ca un solid alb. 43
45

RO 123591 B1

1 ^{13}C RMN (CDCl_3) 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,
3 17,8, 15,0, 14,2, 13,3, 13,1, 10,0.

MS(Cl) m/e 759 (M+H)⁺.

5 **Exemplul 242.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-chinolil})$*

7 Un amestec al compusului de la exemplul 104 (230 mg) și 10% Pd/C (50 mg) în 30 ml
9 metanol și 15 ml acetat de etil s-a spălat cu azot și s-a agitat sub 1 atm hidrogen la temperatura
11 camerei timp de 22 h. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă.
Cromatografia pe silica gel (5% MeOH/diclorometan cu 0,2% NH_4OH) a dat materialul dorit
(175 mg) ca un solid alb.

Anal. calc. pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{10}$: C 65,35; H, 8,49; N, 5,44. Găsit C, 65,73; H, 8,77; N, 5,16.

13 **Exemplul 243.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2(2(3\text{-chinolil})$*
ciclopropil)

15 La o soluție de diazometan (0,64 M, 3,12 ml, 2,00 mmol) în eter s-a adăugat o soluție
17 a compusului de la exemplul 104 (153 mg, 0,200 mmol) în diclorometan (5,0 ml) la 0°C sub
19 azot. S-a adăugat o cantitate mică (2 mg) acetat de paladiu și amestecul s-a agitat timp de
20 min, s-a adăugat încă o parte de diazometan (3 ml) și amestecul s-a agitat încă o oră. Sol-
21 venții s-au evaporat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel (5% MeOH/
diclorometan cu 0,2% NH_4OH) pentru a da compusul titlu ca un solid alb.

Anal. calc. pentru $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10}$: C 66,22; H, 7,88; N, 5,39. Găsit C, 66,05; H, 8,08; N, 5,02.

23 **Exemplul 244.** *Compusul cu formula III: R^o este propanoil, L este CO, T este NH, R este*
 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(3\text{-chinolil})$

25 La o soluție a compusului de la exemplul 104 (153 mg) în diclorometan s-a adăugat
27 anhidridă propionică (52 μl) și trietilamină (56 μl) și amestecul s-a agitat timp de 24 h la
29 temperatura camerei. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și acesta s-a spălat cu soluție 5%
NaHCO₃ și saramură, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a
cromatografiat pe silica gel (1:1 acetonă/hexani) pentru a da compusul titlu (119 mg) ca o
spumă albă.

Anal. calc. pentru $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{11}$: C 65,75; H, 7,72; N, 5,11. Găsit C, 65,67; H, 7,92; N, 4,77.

31 **Exemplul 245.** *Compusul cu formula III: R^o este etilsuccinil, L este CO, T este NH, R*
este $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(3\text{-chinolil})$

33 La o soluție a compusului de la exemplul 104 (153 mg, 0,200 mmol) în diclorometan
35 (10 ml) la 0°C s-a adăugat clorură de etil succinil (29 μl) și trietilamină (56 μl) și amestecul s-a
37 agitat timp de 24 ore la temperatura camerei. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și acesta
s-a spălat cu soluție 5% NaHCO₃ și saramură, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat sub
presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (1:1 acetonă/hexani) pentru a da
compusul titlu (110 mg) ca o spumă albă.

39 Anal. calc. pentru $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{13}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C 63,21; H, 7,63; N, 4,61. Găsit C, 63,08; H, 7,50; N, 4,20.

Exemplul 246. *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{H}$*

41 **Etapa 246a:** *Compusul 4 de la schema 1a: V este N-O-(1-izopropoxiciclohexil), R este*
 $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$, R^p este trimetilsilil

43 La o soluție sub azot a 2',4"-bis-O-trimetilsililertromicină A 9-[O-(1-izopropoxiciclohexil)
45 oximei (100 g, 96,9 mmol, preparată conform metodei brevetului **US 4990602**) în THF (200 ml),
s-a adăugat DMSO anhidru (200 ml) și amestecul s-a răcit până la 0°C. La această soluție sub
47 o atmosferă de N_2 , s-a adăugat bromură de propargil (27 ml, 240 mmol, 80% în greutate
toluen), urmat de o soluție de KOH uscat (13,6 g, 240 mmol) în DMSO anhidru (300 ml) pe

RO 123591 B1

durata a 25 min și amestecul s-a agitat viguros timp de o oră la 0°C. S-au adăugat KOH adițional (10,9 g, 190 mmol) și bromură de propargil (21 ml, 190 mmol) și amestecul s-a agitat la 0°C sub N₂ timp de 1,5 h. Această adăugare a KOH și a bromurii de propargil s-a repetat de încă 3 ori la intervale de 1,5 h. Apoi amestecul s-a extras cu acetat de etil și fazele organice s-au spălat cu apă și saramură și s-au uscat (MgSO₄). Îndepărtarea solventului sub vid a dat produsul brut (108 g) care s-a luat direct în etapa viitoare. 1
3
5

Etapa 246b: *Compusul 5 de la schema 1a: R este -CH₂-C≡C-H* 7

La compusul de la etapa 246a (108 g) în CH₃CN (300 ml) s-a adăugat apă (150 ml) și acid acetic (glacial, 200 ml) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei pentru aproximativ 20 h. Solventul s-a îndepărtat apoi sub vid la 40°C și reziduul s-a reluat în EtOAc și s-a spălat succesiv cu 5% Na₂CO₃ și saramură. Faza organică s-a uscat apoi pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a da compusul titlu (74 g) ca o spumă brună, care s-a luat direct în etapa viitoare. 9
11
13

Etapa 246c. *Compusul 6 de la schema 1a: R este -CH₂-C≡C-H*

Compusul de la etapa 246b (74 g) s-a dizolvat în etanol (550 ml) și s-a diluat cu apă (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, 0,48 mol) la temperatura camerei 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 etil și faza organică s-a spălat cu 5% Na₂CO₃ și saramură, apoi s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, eluând cu 1% metanol/ diclorometan conținând 0,5% hidroxid de amoniu. Compusul s-a cristalizat din acetonitril pentru a da compusul titlu (27 g). 15
17
19
21
23

Etapa 246d: *Compusul 6A de la schema 1c: R^p este acetil, R este -CH₃-C≡C-H*

La o soluție de 19 grame (246 mmol) compusul de la etapa 246c în diclorometan anhidru (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 cu apă rece și s-a adăugat anhidridă acetică (5,5 mililitri, 59 mmol) pe durata a 5 min. După agitare la 15°C timp de 5 min, s-a îndepărtat baia de apă rece și reacția s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 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 de magneziu, s-au filtrat și concentrat în vid. Uscarea până la greutate constantă cu vid ridicat a asigurat compusul titlu (21 g). 25
27
29
31

Etapa 246e. *Compusul 6B de la schema 1c: R^p este acetil, R este -CH₂-C≡C-H* 33

La o soluție 0°C a compusului de la etapa 246d (21 g, 24,5 mmol) în THF (128 ml) și sulfoxid de dimetil (48 ml) s-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (14,3 g, 88,3 mmol). După agitare timp de 5 min, hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 1,3 g, 32,5 mmol) s-a adăugat în porțiuni pe durata a o oră sub o atmosferă de azot. După terminarea aditiei, s-a îndepărtat baia de răcire și amestecul s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 3,5 h. Reacția s-a răcit din nou până la 0°C, s-a diluat cu acetat de etil (~400 ml) și s-a stopat cu bicarbonat de sodiu 5% apos (50 ml). Straturile organice s-au spălat succesiv cu apă și 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 oferi compusul titlu (23 g), care s-a luat direct pentru etapa viitoare. 35
37
39
41

Etapa 246f: *Compusul 6C de la schema 1c: R^p este acetil, R este -CH₃-C≡C-H* 43

Un vas cu presiune conținând compusul de la etapa 246e (23 g, 24 mmol) în acetonitril (250 ml) s-a răcit până la -78°C. Un volum egal de amoniac lichid (250 ml) s-a condensat în vasul de reacție care apoi s-a etanșat și s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă 45

RO 123591 B1

1 cu agitare. După 20 h, reacția s-a răcit din nou până la -78°C , vasul de presiune s-a deschis și
2 reacția s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă cu agitare. Când tot amoniacul
3 lichid s-a evaporat, s-a îndepărtat acetonitrilul în vid și reziduul s-a uscat la greutate constantă,
4 pentru a asigura compusul titlu (21 g).

5 **Etapa 246g:** *Compusul 6D de la schema 1c: R^p este acetil, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$*

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

14 **Etapa 246h:** *Compusul 6E de la schema 1c: R^p este acetil, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$*

15 La o soluție de N-clorosuccinimidă (2,3 g, 0,017 moli) în diclorometan (100 ml) s-a
16 adăugat sulfura de metil (1,47 ml, 0,021 moli) pe durata a 5 min. Reacția s-a agitat la -10°C timp
17 de 10 min. O soluție a compusului de la etapa 246g (8,3 g, 0,012 m) în diclorometan (100 ml)
18 s-a adăugat apoi pe durata a 30 min și amestecul s-a agitat timp de 25 min la -10°C . S-a
19 adăugat trietilamină (1,6 ml, 0,021 mol) pe durata a 5 min și reacția s-a agitat la -10°C timp de
20 50 min. Amestecul s-a stopat apoi cu bicarbonat de sodiu 5% apos (50 ml) și s-a extras cu
21 diclorometan (300 ml). Straturile organice s-au spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos urmat
22 de saramură, s-au uscat pe sulfat pe magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Produsul
23 brut s-a purificat pe silica gel cu cromatografie pe coloană eluând succesiv cu 30% acetonă/
24 hexani urmat de 50% acetonă/hexani pentru a asigura compusul titlu (7,35 g).

25 **Etapa 246i:** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$*

26 O probă (72 mg) a compusului de la etapa 246h s-a dizolvat în metanol (8 ml) și s-a
27 agitat la temperatura ambiantă timp de 18 min. După concentrare la vid și uscarea până la
28 greutatea constantă la vid ridicat, s-au obținut 65 mg din compusul pur.

29 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru $(\text{M}+\text{H})^+$: $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{10}=637,3700$ m/e
30 observat = 637,3718.

31 **Exemplul 247.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ -(3-
32 chinolil)*

33 **Etapa 247a.** *Compusul 6E de la schema 1c: R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ -(3-chinolil)*

34 O eprubetă cu presiune echipată cu agitator s-a încărcat cu diclorobis(trifenilfosfin)
35 paladiu(II) (6,2 mg), trietilamină degazată (2,5 ml), N,N-dimetilformamidă degazată (0,5 ml), apoi
36 3-bromochinolilă (93 μl și o probă a compusului de la etapa 246h (300 mg) și în cele din urmă
37 iodură de cupru (0,84 mg). Reacția s-a etanșat sub o atmosferă de azot și s-a încălzit până la
38 60°C timp de 2 h. După răcirea la temperatura camerei, reacția s-a diluat cu 1:1 eter/acetat de
39 etil și s-a spălat de trei ori cu apă și saramură. Extractele organice s-au uscat pe sulfat de
40 magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Uscând cu vid ridicat a asigurat 374 miligrame
41 produs brut. Produsul brut s-a purificat cu cromatografie pe silica gel folosind 30% acetonă/
42 hexani pentru a da compusul titlu (280 mg, 78%).

43 MS(APCI)⁺ m/e 806 $(\text{M}+\text{H})^+$.

44 **Etapa 247b:** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ -(3-
45 chinolil)*

46 Compusul de la etapa 247a (270 mg) s-a dizolvat în metanol și s-a agitat la temperatura
47 ambiantă timp de 18 h. După concentrare în vid și uscare până la greutate constantă la vid
48 ridicat, s-au obținut 260 mg produs brut. Purificarea cu cromatografie pe silica gel eluând cu
49 98:1:1 diclorometan/metanol/hidroxid de amoniu a dat 221 mg compusul titlu.

50 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru $(\text{M}+\text{H})^+$: $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10}=764,4122$ m/e observat
51 = 764,4121.

RO 123591 B1

- Exemplul 248.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(6-nitro-3-chinoliil)* 1
Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 6-nitro-3-bromochinolina. 3
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₇N₄O₁₂=809,3973 m/e observat = 809,3966. 5
- Exemplul 249.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-fenil* 7
Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu iodobenzen. 9
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₃₉H₅₇N₂O₁₀=713,4013 m/e observat = 713,3998. 11
- Exemplul 250.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-naftil* 13
Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 1-iodonaftalen. 13
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀=763,4170 m/e observat = 763,4161. 15
- Exemplul 251.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(2-naftil)* 17
Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 2-bromonaftalen. 19
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀=763,4170 m/e observat = 763,4150. 21
- Exemplul 252.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(6-metoxi-2-naftil)* 23
Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 6-metoxi-2-bromonaftalen. 25
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₄H₆₁N₂O₁₁ = 793,4275 m/e observat = 793,4256. 27
- Exemplul 253.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(6-cloro-2-naftil)* 29
Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 6-cloro-3-bromochinolină. 31
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₇N₃O₁₀Cl = 798,3732 m/e observat = 798,3743. 33
- Exemplul 254.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(6-chinoliil)* 35
Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 6-bromochinolină. 37
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₈N₃O₁₀ = 764,4122 m/e observat = 764,4116. 39
- Exemplul 255.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(2-metil-6-chinoliil)* 41
Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu 6-bromo-2-metilchinolină. 43
MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₆₀N₃O₁₀ = 778,4279 m/e observat = 778,4282. 45

RO 123591 B1

1 **Exemplul 256.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(5-(N-*
2 *(2-piridil)amino)carbonil)furaniil)*

3 Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu piridil-2-il
4 amida acidului 5-bromo-furan-2-carboxilic.

5 MS (FAB+): (M+H)⁺ @ m/e 823.

6 **Exemplul 257.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-C≡C-(1-*
7 *feniletetil)*

8 Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu alfa-
9 bromostiren. MS(ESI) m/e 739 (M+H)⁺.

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

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

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

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

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

27 MS(ESI) m/e 715 (M+H)⁺.

28 **Exemplul 259.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-(2,2-dimetil-*
29 *1,3-dioxolan-4-il)*

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

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

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

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

RO 123591 B1

- Etapa 259c:** *Compusul 6E de la schema 1c: R este -CH₂(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il), R^p este acetil, R^d este H* 1
- O probă a compusului de la etapa 259b (356 mg, 0,47 mmol) s-a oxidat cu 1M-cloro-succinimidă și dimetilsulfură conform procedurii exemplului 1, etapa f, pentru a oferi compusul titlu (371 mg). 3 5
- Etapa 259d:** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)* 7
- O probă a compusului de la etapa 259c (100 mg, 0,13 mmol) s-a agitat în metanol (4 ml) peste noapte la temperatura camerei. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, eluând cu 0,9:98:1 metanol/cloroform/hidroxid de amoniu pentru a da compusul titlu (87 mg). 9 11
- MS m/e 713 (M+H)⁺.
- Exemplul 260.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH (OH) CH₂OH* 13
- O probă a compusului de la exemplul 259 (100 mg, 0,13 mmol) s-a agitat la reflux cu acid p-toluensulfonic (35 mg, 0,18 mmol) în 4:1 THF/apă (2,5 ml) timp de 3 h. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și această soluție s-a spălat cu soluție 10% carbonat de sodiu, apă și saramură. Faza organică s-a uscat (Na₂SO₄) și solventul s-a îndepărtat pentru a da produsul brut, care s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, eluând 2:97:1 metanol/cloroform/hidroxid de amoniu pentru a da compusul titlu (61 mg). MS m/e 689 (M+H)⁺. 15 17 19
- Exemplul 261.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH(OH)-fenil* 21
- La o probă a compusului de la exemplul 220 (550 mg, 0,87 mmol) în THF uscat (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 o oră și amestecul s-a stopat cu clorură de amoniu soluție saturată. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și această soluție s-a spălat cu apă și saramură și s-a uscat (Na₂SO₄). Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, eluând 10:90:0,5 metanol/diclorometan/hidroxid de amoniu pentru a da compusul titlu (235 mg) ca doi izomeri. 23 25 27
- Izomerul A: MS m/e 719 (M+H)⁺. Izomer B: MS m/e 719 (M+H)⁺. 29
- Exemplul 262.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(NH₂), R este -CH₂CH=CH₂* 31
- La o probă a compusului de la exemplul 102, etapa b (793 mg, 1,0 mmol) în 9:1 acetonitril/apă (10 ml) s-a adăugat hidrazină (85% soluție apoasă, 0,50 ml, 10,0 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei sub azot timp de 4 zile. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și faza organică s-a spălat cu apă și saramură și s-a uscat (Na₂SO₄). Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, eluând 5:96:0,5 metanol/diclorometan/hidroxid de amoniu pentru a da compusul titlu (91 mg). 33 35
- MS m/e 654 (M+H)⁺. 37
- Exemplul 263.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(NH₂), R este -CH₂CH=CH- (3-chinolil)* 39
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului de la exemplul 177 cu compusul exemplului 262. 41
- MS m/e 781 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₉N₃O₁₀ = 781,4176; Găsit = 781,4188. 43
- Exemplul 264.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este N(NH₂), R este -CH₂CH₂CH₂- (3-chinolil)* 45
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 3, cu excepția înlocuirii compusului de la exemplul 3 cu compusul exemplului 262. 47
- MS m/e 768 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₆₁N₃O₁₀ = 768,4435; Găsit = 768,4437. 49

RO 123591 B1

1 **Exemplul 265.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-*
naftil

3 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-
bromochinolinei exemplului 178 cu 1-bromonaftalenă.

5 MS m/e 764 (M+H)⁺.

7 **Exemplul 266.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-*
(2-furanil)-6-chinolil)

9 Un amestec dintr-o probă a derivatului 2'-acetilat a compusului exemplului 219 (acetilat
prin procedura exemplului 177, etapa a) (177 mg, 0,200 mmol), 2-(tributilstanil) furan (78 μl,
0,200 mmol) și Pd(trifenilfosfin)₄ (23 mg, 0,020 mmol) în toluen uscat, s-a încălzit într-o țeavă
11 etanșată la 60°C timp de 20 h. Apoi amestecul s-a diluat cu acetat de etil, care s-a spălat cu
bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură și s-a uscat (Na₂SO₄). Solventul s-a îndepărtat și
13 reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, eluând cu 1:1 acetonă/hexani pentru a da
compusul titlu acetilat. Acest material s-a agitat cu metanol timp de 48 h și s-a îndepărtat
15 solventul. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, eluând cu 95:5:0.5
diclorometan/metanol/dimetilamină pentru a da compusul titlu (102 mg).

17 MS m/e 832 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₆H₆₁N₃O₁₁ =
832,4384; Găsit = 832,4384.

19 **Exemplul 267.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(8-*
cloro-3-chinolil)

21 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-
bromochinolinei de la exemplul 178 cu 8-cloro-3-bromochinolină.

23 MS m/e 800 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₂H₅₈ClN₃O₁₀ =
800,3889; Găsit = 800,3890.

25 **Exemplul 268.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(4-*
cloro-2-trifluorometil-6-chinolil)

27 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-
bromochinolinei de la exemplul 178 cu 6-bromo-4-cloro-2-trifluorometilchinolină.

29 MS m/e 868 (M+H)⁺.

31 **Exemplul 269.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(2-*
fluorenil)

33 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-
bromochinolinei de la exemplul 178 cu 2-bromofluorenă.

MS m/e 803 (M+H)⁺.

35 **Exemplul 270.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(2-*
fluorenon-2-il)

37 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-
bromochinolinei de la exemplul 178 cu 2-iodo-9-fluorenonă.

39 MS m/e 817 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru C₄₆H₆₀N₂O₁₁ C, 67,63; H, 7,40; N, 3,43. Găsit C, 68,11;
H, 8,08; N, 3,21.

41 **Exemplul 271.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-*
benzoil-2-naftil)

43 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-
bromochinolinei de la exemplul 178 cu 6-benzoil-2-(trifluorometilsulfoniloxi) naftalină (preparată
45 de la 6-benzoil-2-naftol prin reacția cu anhidridă trifluorometil-sulfonică).

MS m/e 869 (M+H)⁺.

RO 123591 B1

- Exemplul 272.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(7-metoxi-2-naftil)* 1
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 7-metoxi-2-(trifluorometilsulfoniloxi) naftalină (preparată de la 7-metoxi-2-naftol prin reacția cu anhidridă trifluorometilsulfonică). 3
- MS m/e 795 (M+H)⁺. Anal. calc. pentru: C₄₄H₆₂N₂O₁₁ · 0,5 H₂O C, 65,73; H, 7,90; N, 3,48. Găsit = C, 65,62; H, 8,06; N, 3,49. 5
- Exemplul 273.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-fenil-6-chinolil)* 9
- Un amestec dintr-o probă a derivatului 2'-acetilat a compusului exemplului 219 (acetilat prin procedura exemplului 177, etapa a) (177 mg, 0,200 mmol), Pd (trifenilfosfin)₄ (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 țeavă 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 (Na₂SO₄). Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, a dat compusul 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 silica gel, pentru a da compusul titlu (54,2 mg). 11
- MS m/e 842 (M+H)⁺. 13
- Exemplul 274.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-(2-piridil)-6-chinolil)* 15
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 273, cu excepția înlocuirii 2-(tributilstanil)furan de la exemplul 273 cu 2-(tributilstanil)piridină. 17
- MS m/e 841 (M+H)⁺. 19
- Exemplul 275.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-(2-tiofenil)-6-chinolil)* 21
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 273, cu excepția înlocuirii 2-(tributilstanil)furan de la exemplul 273 cu 2-(tributilstanil)tiofen. 23
- MS m/e 848 (M+H)⁺. 25
- Exemplul 276.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(4-metilnaftil)* 27
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-bromo-4-metilnaftalină. 29
- MS m/e 779 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₄H₆₂N₂O₁₀ = 799,4483; Găsit = 799,4495. 31
- Exemplul 277.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-β-D-galactopiranozil-2-naftil)* 33
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat al exemplului 177 cu compusul 2'-benzoilat de la exemplul 102, etapa c și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 6-bromo-2-naftil-(3-D-galactopiranozidă (obținut de la Sigma Aldrich). 35
- MS m/e 943 (M+H)⁺. 37
- Exemplul 278.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(7-chinolil)* 39
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat al exemplului 177 cu compusul 2'-benzoilat de la exemplul 102, etapa c și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 7-(trifluorometilsulfonil)chinolină. 41
- MS m/e 766 (M+H)⁺. 43

RO 123591 B1

1 **Exemplul 279.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(4-fluoronaftil)*

3 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii
compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-
5 bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-bromo-4-fluoronaftalină.

7 MS m/e 783 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀
= 783,4227; Găsit = 783,4223.

9 **Exemplul 280.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3-bifenil)*

11 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii
compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-
13 bromochinolină de la exemplul 178 cu 3-bromobifenil.

15 MS m/e 791 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₅H₆₃N₂O₁₀ =
791,4483; Găsit = 791,4492.

17 **Exemplul 281.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(5-nitronaftil)*

19 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii
compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-
bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-bromo-5-nitronaftalină.

21 **Exemplul 282.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(4-pirolilfenil)*

23 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii
compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-
bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-(4-iodofenil)pirol.

25 MS m/e 780 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₃H₆₁N₃O₁₀ =
780,4430; Găsit = 780,4424.

27 **Exemplul 283.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-metoxi-2-naftil)*

29 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii
compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-
31 bromochinolinei de la exemplul 178 cu 2-bromo-6-metoxinaftalină.

33 MS m/e 795 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₄H₆₂N₂O₁₁ =
795,4426; Găsit = 795,4426.

35 **Exemplul 284.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(3,5-diclorofenil)*

37 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii
compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-
bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1,3-dicloro-5-iodobenzen.

39 MS m/e 783 (M+H)⁺. MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₃₉H₅₇ClN₂O₁₀ =
782,3390; Găsit = 783,3392.

41 **Exemplul 285.** *Compusul cu formula IX: T este CO, T este NH₂, R este -CH₂-(3-iodofenil)*

43 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 1, etapele a-f, cu excepția
înlocuirii bromurii de alil a exemplului 1, etapa a, cu bromura de 3-iodobenzil, pentru a prepara
45 compusul 9 de la schema 1b, în care R este 3-iodofenilmetil și R^p este benzoil, apoi tratarea
acestui compus conform procedurilor exemplului 102.

47 MS m/e 815 (M+H)⁺.

RO 123591 B1

- Exemplul 286.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂-(3-(2-furani)fenil)* 1
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 266, cu excepția înlocuirii compusului de la exemplul 265 cu compusul exemplului 285. 3
- MS m/e 689 (M+H)⁺. 5
- Exemplul 287.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-hidroxi-2-naftil)* 7
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii compusului 2'-acetilat cu compusul 2'-benzoilat al exemplului 102, etapa c și substituirea 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 6-bromo-2-naftol. 9
- MS m/e 781 (M+H)⁺. 11
- Exemplul 288.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-(2-bromoetoxi)-2-naftil)* 13
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 6-bromo-2-(2-bromoetoxi)naftalină. MS m/e 887 (M+H)⁺. 15
- Exemplul 289.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-(6-(2-tetrazolil)etoxi-2-naftil)* 17
- La o probă a compusului de la exemplul 288 (371 mg, 0,4 mmol) în acetonitril (4 ml) s-a adăugat tetrazol (138 mg, 2 mmol) și trietilamină 0,556 ml, 4 mmol) și amestecul s-a încălzit 60°C sub azot peste noapte. Volatilele s-au îndepărtat în vid și reziduul s-a dizolvat în acetat de etil. Această soluție s-a spălat cu bicarbonat de sodiu 5% apos și saramură, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, eluând 97:3:0,5 diclorometan/metanol/hidroxid de amoniu. Acest produs s-a agitat în metanol la temperatura camerei timp de 2 zile apoi produsul s-a purificat prin cromatografie pe silica gel, eluând cu 99:1:0,5 diclorometan/metanol/hidroxid de amoniu. 19
- MS m/e 877 (M+H)⁺. 21
- Exemplul 290.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH₂, R este -CH₂CH=CH-naftil* 27
- Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 178, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei de la exemplul 178 cu 1-bromonaftalină. 29
- MS m/e xxx (M+H)⁺. 31
- Exemplul 291.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-(2-feniletetil)* 33
- Urmând procedura exemplului 247, cu excepția înlocuirii 3-bromochinolinei cu beta-bromostiren. 35
- MS m/e 739 (M+H)⁺. 35
- Exemplul 292.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-(5-(3-izoxazolil)-2-tiofenil)* 37
- Etapa 292a:** Compusul 37 de la schema 7, în care R^{BB} este OH La 11,8 ml (11,8 mmol) complex bor-THF (soluție 1 molar în tetrahidrofuran) la -10°C s-a adăugat 2-metil-2-butenă (2,7 ml, 24 mmol). Reacția s-a agitat la 0°C timp de 2 h și o soluție preparată separat conținând compusul exemplului 246, etapa h (compusul E de la schema 1c: R^P este acetyl, R este -CH₂-C₂≡C-H, 2 g, 2,95 mmol) în 10 ml tetrahidrofuran s-a adăugat apoi într-o porție. Reacția s-a răcit din nou la 0°C și s-a adăugat carbonat de sodiu 5% apos. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și straturile organice s-au spălat cu saramură și s-au uscat pe sulfat de magneziu. Concentrarea și uscarea în vid au dat 3,6 g produs brut, care s-a purificat cu cromatografie pe silica gel, eluând cu acetonă/hexani (1:1), pentru a asigura compusul titlu (0,85 g, 40%). 39
- 41
- 43
- 45
- 47

RO 123591 B1

1 **Etapa 292b.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, Rc este acetil, R este -*
2 *CH₂-CH=CH-(5-(3-izoxatolil)-2-tiofenil)*

3 O țeavă de presiune echipată cu agitator s-a încărcat cu 100 mg (0,138 mmol) din
4 compusul rezultat de la etapa 292s, carbonat de potasiu (42 mg, 0,3 mmol), 2-bromo-5-
5 (izoxazol-3-il)tiofen (48 mg, 0,21 mmol), acetat de paladiu(II) (0,15 mg, 0,7 mmol), 0,75 ml
6 acetonă și 0,75 ml apă. Pentru a degaza reacția, s-au realizat două cicluri înghețare-pompare-
7 dezghețare. Țeava pentru reacție s-a etanșat apoi sub azot și s-a încălzit la 65°C timp de 2 h.
8 Amestecul s-au diluat cu acetat de etil și s-a spălat succesiv cu apă, apoi cu saramură.
9 Extractele organice s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au concentrat în vid și s-au uscat până
10 la greutate constantă cu vid ridicat pentru a asigura 140 mg produs brut.

11 **Etapa 292c.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂-CH=CH-(5-(3-*
12 *izoxatolil)-2-tiofenil)*

13 Compusul rezultat de la etapa 292b (140 mg) s-a dizolvat în 5 ml metanol și soluția s-a
14 agitată la temperatura ambiantă timp de 20 h. Soluția s-a concentrat în vid și s-a uscat până la
15 greutate constantă. Produsul brut s-a purificat cu cromatografie pe silica gel eluând cu 98:1:1
16 diclorometan/metanol/hidroxid de amoniu pentru a da 34 mg compus titlu.

17 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₄₀H₅₈N₃O₁₁S: 788,3792 Observat
18 788,3809.

19 **Exemplul 293.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-*
20 *(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-pirimidinil)*

21 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 292, cu excepția înlocuirii 2-
22 bromo-5-(izoxazol-3-il)tiofenului cu 5-bromo-1,3-dimetiluracil.

23 MS FAB de înaltă rezoluție: m/e calculat pentru (M+H)⁺: C₃₉H₆₁N₄O₁₂: 777,4286 Observat
24 777,4291.

25 **Exemplul 294.** *Compusul cu formula IX: L este CO, T este NH, R este -CH₂CH=CH-(5-*
26 *(2-piridil)aminocarbonil-2-furanil)*

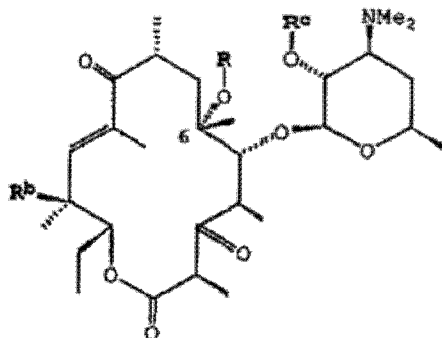
27 Compusul titlu s-a preparat urmând procedura exemplului 292, cu excepția înlocuirii 2-
28 bromo-5-(izoxazol-3-il)tiofenului cu piridin-2-il-amida acidului 5-bromo-furan-2-carboxilic.

29 MS (ESI)⁺: (M+H)⁺ @ m/e 825.

RO 123591 B1

Revendicări

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



(V)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,

în care

R^b este selectat din grupul care constă din hidroxi; $-O-C(O)-NH_2$ și $-O-C(O)$ -imidazolil;

R^p este hidrogen sau o grupare hidroxi protectoare;

R este selectat din grupul constând din

(1) metil substituit cu un fragment selectat din grupul constând din

(a) CN,

(b) F,

(c) $-CO_2R^{10}$ în care R^{10} este C_1-C_3 -alchil sau C_1-C_3 -alchil substituit cu aril sau C_1-C_3 -alchil substituit cu heteroaril,

(d) $S(O)^{R^{10}}$ unde n este 0, 1 sau 2 și R^{10} este așa cum s-a definit anterior,

(e) $NHC(O)R^{10}$ unde R^{10} este așa cum s-a definit mai sus,

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

(g) aril,

(h) aril substituit,

(i) heteroaril

(j) heteroaril substituit,

(2) C_2-C_{10} -alchil substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din

(a) halogen,

(b) hidroxi,

(c) C_1-C_3 -alcoxi,

(d) C_1-C_3 -alcoxi- C_1-C_3 -alcoxi,

(e) oxo,

(f) $-N_3$,

(g) $-CHO$,

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

(i) $-NR^{13}R^{14}$ în care R^{13} și R^{14} sunt selectați din grupul constând din

(i) hidrogen,

(ii) C_1-C_{12} -alchil,

(iii) C_1-C_{12} -alchil substituit,

(iv) C_1-C_{12} -alchenil,

(v) C_1-C_{12} -alchenil substituit,

RO 123591 B1

- 1 (vi) C₁-C₁₂-alchilul,
2 (vii) C₁-C₁₂-alchilul substituit,
3 (viii) aril,
4 (ix) C₃-C₈-cicloalchil,
5 (x) C₃-C₈-cicloalchil substituit,
6 (xi) aril substituit,
7 (xii) heterocicloalchil,
8 (xiii) heterocicloalchil substituit,
9 (xiv) C₁-C₁₂-alchil substituit cu aril,
10 (xv) C₁-C₁₂-alchil substituit cu aril substituit
11 (xvi) C₁-C₁₂-alchil substituit cu heterocicloalchil,
12 (xvii) C₁-C₁₂-alchil substituit cu heterocicloalchil substituit,
13 (xviii) C₁-C₁₂-alchil substituit cu C₃-C₈-cicloalchil,
14 (xix) C₁-C₁₂-alchil substituit cu C₃-C₅-cicloalchil substituit,
15 (xx) heteroaril,
16 (xxi) heteroaril substituit,
17 (xxii) C₁-C₁₂-alchil substituit cu heteroaril, și
18 (xxiii) C₁-C₁₂-alchil substituit cu heteroaril, sau
19 R₁₃ și R₁₄ luați împreună cu atomul la care ei sunt atașați formează un inel heterociclo-
20 alchil cu 3-10 membri, care poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți independent
21 selectați din grupul constând din
22 (i) halogen,
23 (ii) hidroxil,
24 (iii) C₁-C₃-alcoxi,
25 (iv) C₁-C₃-alcoxi-C₁-C₃-alcoxi,
26 (v) oxo,
27 (vi) C₁-C₃-alchil,
28 (vii) halo-C₁-C₃-alchil,
29 (viii) C₁-C₃-alcoxi-C₁-C₃-alchil,
30 (j) -COR¹⁰ în care R¹⁰ s-a definit anterior,
31 (k) -C(O)NR¹¹R¹² în care R¹⁰ și R¹² sunt așa cum s-au definit anterior,
32 (l) =N-O-R¹⁰ în care R¹⁰ este cum s-a definit anterior,
33 (m) -CN,
34 (n) O-S(O)R¹⁰ în care n este 0, 1 sau 2 și R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,
35 (o) aril,
36 (p) aril substituit,
37 (q) heteroaril,
38 (r) heteroaril substituit,
39 (s) C₃-C₈-cicloalchil
40 (t) C₃-C₈-cicloalchil substituit,
41 (u) C₁-C₁₂-alchil substituit cu heteroaril,
42 (v) heterocicloalchil,
43 (w) heterocicloalchil substituit,
44 (x) NHC(O)R¹⁰ unde R¹⁰ este cum s-a definit anterior,
45 (y) NHC(O)NR¹¹R¹² în care R¹¹ și R¹² sunt cum s-au definit anterior,

RO 123591 B1

	(z) =N-NR ¹³ R ¹⁴ în care R ¹³ și R ¹⁴ sunt cum s-au definit anterior,	1
	(aa) =N-R ⁹ în care R ⁹ este selectat din grupul costând din,	
constând	(i) C ₁ -C ₆ -alchil, opțional substituit cu un substituent selectat din grupul	3
	(aa) aril,	5
	(bb) aril substituit,	
	(cc) heteroaril și	7
	(dd) heteroaril substituit,	
	(ii) aril,	9
	(iii) aril substituit,	
	(iv) heteroaril,	11
	(v) heteroaril substituit, și	
	(vi) heterocicloalchil	13
	(bb) =N-NHC(Q)R ¹⁰ în care R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior, și	
	(cc) =N-NHC(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	15
(3)	C ₃ -alchenil substituit cu un fragment selectat din grupul constând din	
	(a) halogen,	17
	(b) -CHO,	
	(c) -CO ₂ R ¹⁰ unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	19
	(d) -C(O)-R ⁹ unde R ⁹ este așa cum s-a definit anterior,	
	(e) -C(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt cum s-au definit anterior,	21
	(f) -CN,	
	(g) aril,	23
	(h) aril substituit,	
	(i) heteroaril,	25
	(j) heteroaril substituit,	
	(k) C ₃ -C ₇ -cicloalchil, și	27
	(l) C ₁ -C ₁₂ -alchil substituit cu heteroaril,	
(4)	C ₄ -C ₁₀ -alchenil;	29
(5)	C ₄ -C ₁₀ -alchenil substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din	
grupul constând din		31
	(a) halogen,	
	(b) C ₁ -C ₃ -alcoxi,	33
	(c) oxo,	
	(d) -CHO,	35
	(e) -CO ₂ R ¹⁰ unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	
	(f) -C(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	37
	(g) -NR ¹³ R ¹⁴ în care R ¹³ și R ¹⁴ sunt așa cum s-au definit anterior,	
	(h) =N-O-R ¹⁰ unde R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	39
	(i) -CN,	
	(j) O-S(O)R ¹⁰ unde n este 0, 1 sau 2 și R ¹⁰ este așa cum s-a definit anterior,	41
	(k) aril,	
	(l) aril substituit,	43
	(m) heteroaril,	
	(n) heteroaril substituit,	45
	(o) C ₃ -C ₇ -cicloalchil,	
	(p) C ₁ -C ₁₂ -alchil substituit cu heteroaril,	47
	(q) NHC(O)R ¹⁰ unde R ¹⁰ este cum s-a definit anterior,	
	(r) NHC(O)NR ¹¹ R ¹² în care R ¹¹ și R ¹² sunt așa cum s-au definit anterior,	49

RO 123591 B1

- 1 (s) =N-NR¹³R¹⁴ în care R¹³ și R¹⁴ sunt așa cum s-au definit anterior,
2 (t) =N-R⁹ în care R⁹ este așa cum s-a definit anterior,
3 (u) =N-NHC(O)R¹⁰ unde R¹⁰ este așa cum s-a definit anterior, și
4 (v) =N-NHC(O)NR¹¹R¹² în care R¹¹ și R¹² sunt așa cum s-au definit anterior,

5 (6) C₃-C₁₀-alchinil; și

6 (7) C₃-C₁₀-alchinil substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați din
7 grupul constând din

- 8 (a) trialchilsilil,
9 (b) aril,
10 (c) aril substituit,
11 (d) heteroaril,
12 (e) heteroaril substituit;

13 2. Compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus
14 conform revendicării 1, în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic.

15 3. Utilizare a unui compus în conformitate cu revendicarea 1, pentru prepararea unui
16 medicament pentru controlul infecției bacteriene la un mamifer.

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

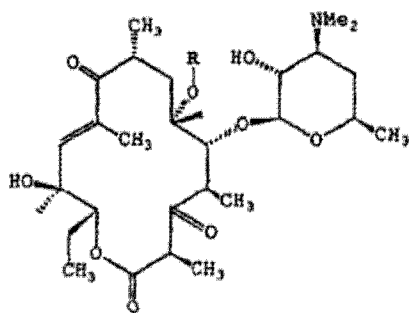
19

21

23

25

27



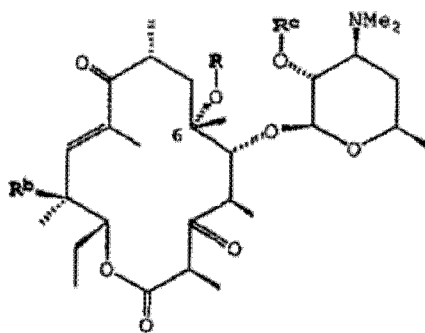
(VI)

29 în care R este definit ca mai sus.

30 5. Derivat de macrolidă 6-O-substituită conform revendicării 4, care s-a ales din grupul
31 constând din:

- 32 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH₂CH₃,
33 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH=CH,
34 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH=CH-fenil
35 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH₂CH₂-fenil;
36 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CHNOH,
37 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH₂NH₂,
38 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH₂NHCH₂-fenil,
39 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH₂NHCH₂-(4-piridil),
40 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH₂NHCH₂-(4-chinolil),
41 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH(OH)CN,
42 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-fenil,
43 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CN,
44 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CHCH-(4-metoxifenil),
45 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH=CH-(4-clorofenil),
46 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH=CH-(4-fluorofenil),
47 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH=CH-(3-chinolil),
48 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH=CH-(8-chinolil) și
49 - compusul cu formula VI: R este -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-(2-clorofenil).

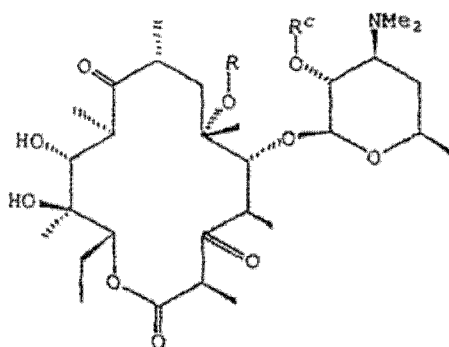
6. Procedeu pentru prepararea unui compus având formula:



(V)

în care R^b, R și P sunt așa cum s-au definit anterior, metoda cuprinzând:

(a) tratarea unui compus având formula:



în care R^c este o grupare hidroxi protectoare și R este așa cum s-a definit mai sus, cu o combinație de reactivi selectați dintre:

(1) o hidrură de metal alcalin și un reactiv fosgen selectat dintre fosgen, difosgen și trifosgen în condiții anhidre, urmată de decarboxilarea catalizată de bază apoasă și

(2) reacția cu anhidridă metansulfonică în piridină, urmată de tratamentul cu o bază amină,

pentru a da compusul cu formula V, în care R^b este hidroxi;

(b) tratarea opțională a compusului cu formula V al etapei a, în care R^b este hidroxi cu o bază hidrură de metal alcalin și carbonildiimidazol, pentru a da compusul cu formula V, în care R^b este -O-C(O)-imidazolil;

(c) tratarea opțională a compusului cu formula V al etapei b, în care R^b este -O-C(O)-imidazolil cu o amină pentru a da compusul de formula V, în care R^b este -O-C(O)-NH₂ și

(d) deprotejarea opțională și izolarea compusului dorit.

