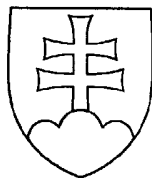


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **862-93**
 (22) Dátum podania prihlášky: **10. 8. 1993**
 (24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 8. 2001**
 Vestník ÚPV SR č.: **08/2001**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **07/928,578**
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **13. 8. 1992**
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 5. 1994**
 Vestník ÚPV SR č.: **05/1994**
 (47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **25. 6. 2001**
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(11) Číslo dokumentu:

281 866(13) Druh dokumentu: **B6**(51) Int. Cl.⁷:

C07C 237/26
C07D 295/14
C07C 309/39
C07C 239/20
C07D 205/04
C07D 471/08
C07D 213/56
C07D 231/12

(73) Majiteľ: **American Cyanamid Company, Wayne, NJ, US;**

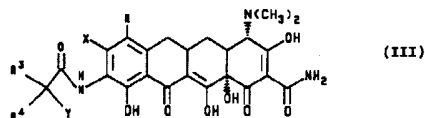
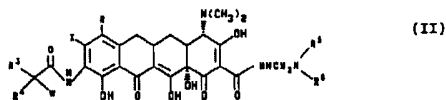
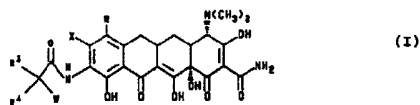
(72) Pôvodca: **Sum Phaik-Eng, Pomona, NY, US;**
Lee Ving J., Monsey, NY, US;
Hlavka Joseph J., Tuxedo Park, NY, US;
Testa Raymond T., Cedar Grove, NJ, US;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **7-(Substituované)-8-(substituované)-9-[(substituovaný glycy) amido]-6-demetyl-6-deoxytetracyklíny, medziprodukt a spôsob ich výroby**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R, R³, R⁴, X a W majú význam uvedený v opise. Opísaný je aj spôsob ich výroby reakciami zlúčenín všeobecného vzorca (III) s nukleofilnou zlúčeninou všeobecného vzorca HW, kde všeobecného symboly majú význam uvedený v opise. Uvedené zlúčeniny sú obsiahnuté vo farmaceutických a veterinárnych prípadoch, používajú sa pri liečbe alebo potlačovaní bakteriálnych infekcií teplokrvných živočíchov, ktoré sú spôsobené baktériami majúcimi determinanty TetM a TetK rezistencie.



Oblasť techniky

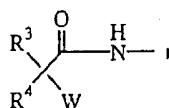
Vynález sa týka [4S-(4alfa,12aalfa)]-4-(dimetylamino)-7-(substituovaných)-8-(substituovaných)-9-[(substituovaný amino)substituovanýamino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidov, ktoré sú v ďalšom texte označované názvom 7-(substituované)-8-(substituované)-9-[(substituovaný glycyloamido]-6-demetyl-6-deoxytetracyklíny. Tieto zlúčeniny majú antibiotickú účinnosť proti širokému spektru organizmov vrátane organizmov, ktoré sú rezistentné proti tetracyklínom. Z tohto dôvodu sú tieto látky užitočné ako antibiotiká.

Vynález sa tiež týka 9-[(halogénacyl)amido]-7-(substituovaných)-8-(substituovaných)-6-demetyl-6-deoxytetracyklínov, ktoré sú užitočné medziprodukty na výrobu nových zlúčenín podľa tohto vynálezu. Vynález sa tiež týka spôsobu výroby cieľových zlúčenín a medziproduktov.

Doterajší stav techniky

Ako najbližšie známe riešenie je možné označiť riešenie opísané v US patente č. 3 829 453 (Conover et al.). V tomto patente sú opísané tetracyklíny všeobecného vzorca (XV) a (XVIII), ktoré obsahujú na kruhu D substituenty X, X¹ a X². Na rozdiel od zlúčenín podľa vynálezu, v ktorých sú substituenty na kruhu D lokalizované do polôh 7, 8, 9 a 10, v citovanom patente nie je presné umiestnenie substituentov uvedené.

Okrem toho, zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú v polohe 9 skupinu všeobecného vzorca



ktorá nie je zverejnená ani navrhnutá v US 3 829 453.

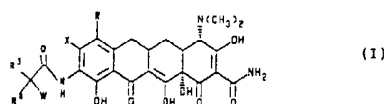
Zlúčeniny podľa vynálezu sú ďalej charakterizované svojou účinnosťou proti organizmom, ktoré sú rezistentné proti tetracyklínom. Taká účinnosť sa v US 3 829 453 neuvádza.

Z iných patentov predstavujúcich stav techniky vzhľadom na navrhované riešenie je možné uviesť US patenty č. 5 420 272, 5 386 041, 5 457 096 a 5 495 032.

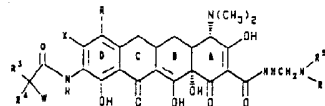
Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú 7-(substituované)-8-(substituované)-9-[(substituovaný glycyloamido]-6-demetyl-6-deoxytetracyklíny všeobecného vzorca (I) a (II), ktoré majú antibakteriálnu účinnosť. Vynález sa tiež týka liečby infekčných chorôb teplokrvných živočíchov pri použití týchto nových zlúčenín, farmaceutických prípravkov na báze týchto zlúčenín, medziproduktov na výrobu cieľových zlúčenín podľa vynálezu a spôsobov výroby všetkých týchto zlúčenín. Predmetom vynálezu sú konkrétne zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a (II), ktoré majú zvýšenú antibiotickú účinnosť proti kmeňom, ktoré sú rezistentné proti tetracyklínu a ktoré majú vysokú úroveň účinnosti proti kmeňom, ktoré sú proti tetracyklínom normálne citlivé.

Podľa prvého aspektu sú preto predmetom tohto vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II)



(I)



(II)

kde

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód alebo trifluórmetánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca -NR¹R²,

pričom keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca -NR¹R² a R¹ predstavuje atóm vodíka,

R² predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl alebo 1,1-dimetyletyl;

keď R¹ predstavuje metyl alebo etyl,

R² predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R¹ predstavuje n-propyl,

R² predstavuje n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R¹ predstavuje 1-metyletyl

R² predstavuje n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R¹ predstavuje n-butyl

R² predstavuje n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

a keď R¹ predstavuje 1-metylpropyl,

R² predstavuje 2-metylpropyl;

R³ predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, heptyl a oktyl; α-merkaptalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho merkaptometyl, α-merkaptocetyl, α-merkaptometyletyl, α-merkaptopropyl a α-merkaptobutyl; α-hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho hydroxymetyl, α-hydroxyetyl, α-hydroxy-1-metyletyl, α-hydroxypropyl a α-hydroxybutyl; karboxyalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho hydroxy, halogén, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, trihalogénalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, nitro, amino, kyano, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylamino s 1 až 3 atómami uhlíka a karboxy]; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl; substituovanú aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, nitro, hydroxy, amino, mono- alebo dialkylamino s 1 až 4 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonyl s 1 až 4 atómami uhlíka, kyano a karboxy];

R⁴ predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl a hexyl; pričom, keď má symbol R³ iný význam ako symbol R⁴, je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemat) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry); W predstavuje aminoskupinu; hydroxyaminoskupinu; monoalkylaminoskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka a priamym alebo rozvetveným alkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl, 1-metyl- etyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3-metylpentyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 1-metyl-1-etylpropyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl a dodecyl a diastereoméry a enantioméry týchto rozvetvených monoalkylaminoskupín; monocykloalkylaminoskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka s cykloalkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho cyklopropyl, trans-1,2-dimetylcyklopropyl, cis-1,2-dimetylcyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, bicyklo[2.2.1]hept-2-yl a bicyklo[2.2.2]okt-2-yl a diastereoméry a enantioméry týchto monocykloalkylaminoskupín s 3 až 8 atómami uhlíka; mono[(cykloalkyl)-alkyl]aminoskupinu so 4 až 10 atómami uhlíka v cykloalkyllovom zvyšku s (cykloalkyl)alkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho (cyklopropyl)metyl, (cyklopropyl)etyl, (cyklobutyl)metyl, (trans-2-metylcyklopropyl)metyl a (cis-2-metylcyklobutyl)metyl; monoalkenylaminoskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovom zvyšku s alkenylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho alyl, 3-butenyl, 2-butenyl (cis alebo trans), 2-pentenyl, 4-oktenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 2-cyklopentenyl a 2-cyklohexenyl; monoarylamínoskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka s arylovým zvyškom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho fenyl a naftyl; aralkylaminoskupinu so 7 až 10 atómami uhlíka s aralkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 2-fenyletyl, 1-fenyletyl, 2-(naftyl)metyl, 1-(naftyl)metyl a fenylpropyl; monoarylamínoskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, ktorej arylový zvyšok je substituovaný substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho acyl s 1 až 5 atómami uhlíka, acylamino s 1 až 5 atómami uhlíka, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, monoalkylamino alebo dialkylamino s 1 až 8 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylsulfonyl s 1 až 4 atómami uhlíka, amino, karboxy, kyano, halogén, hydroxy, nitro a trihalogénalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka; symetrickú dialkylaminoskupinu s priamymi alebo rozvetvenými alkylovými zvyškami s 2 až 14 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho dimetyl-, dietyl-, diizopropyl-, di-n-propyl-, dibutyl- a diizobutylaminoskupinu; symetrickú dicykloalkylaminoskupinu s cykloalkylovými zvyškami s 3 až 14 atómami uhlíka, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho dicyklopropyl-, dicyklobutyl-, dicyklopentyl-, dicyklohexyl- a dicykloheptylamínoskupinu; nesymetrickú dialkylaminoskupinu s priamymi alebo rozvetvenými alkylovými zvyškami s 3 až 14 atómami uhlíka, pričom celkový počet atómov uhlíka v oboch substituentoch nie je vyšší ako 14; nesymetrickú dicykloalkylaminoskupinu s cykloalkylovými zvyškami so 4 až 14 atómami uhlíka, pričom celkový počet atómov uhlíka v oboch substituentoch nie je vyšší ako 14; azacykloalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka a substituovanú azacykloalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho aziridín, azetidín, pyrrolidín, pi-

peridín, 4-metylperidín, 2-metylpyrolidín, cis-3,4-dimetylpyrolidín, trans-3,4-dimetylpyrolidín, 2-azabicyklo[2.1.1]hex-2-yl, 5-azabicyklo[2.1.1]hex-5-yl, 2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 7-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl a 2-azabicyklo[2.2.2]okt-2-yl a diastereoméry a enantioméry týchto azacykloalkylových a substituovaných azacykloalkylových skupín s 2 až 8 atómami uhlíka; 1-azaoxacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho morfolín a 1-aza-5-oxocykloheptyl; substituovanú 1-azaoxacykloalkylskou skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2-alkylmorfolín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovom zvyšku, 3-alkylizoxazolidín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovom zvyšku, tetrahydrooxazín a 3,4-dihydrooxazín; [1,n]-diazacykloalkylskupinu a substituovanú [1,n]-diazacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho piperazín, 2-alkylpiperazín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti, 4-alkylpiperazín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti, 2,4-dimetyl-piperazín, 4-alkoxy-piperazín s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 4-aryloxy-piperazín so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovej časti, 4-hydroxypiperazín, 2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 2,5-diaza-5-metylbicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 2,3-diaza-3-metylbicyklo[2.2.2]okt-2-yl, 2,5-diaza-5,7-dimetylbicyklo[2.2.2]okt-2-yl a diastereoméry alebo enantioméry tejto [1,n]-diazacykloalkylskupiny a substituované [1,n]-diazacykloalkylskupiny; 1-azatiacykloalkylskupinu a substituovanú 1-azatiacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho tiomorfolín, 2-alkyltiomorfolín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti a 3-cykloalkyltiomorfolín s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkyllovej časti; N-azolylskupinu a substituovanú N-azolylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 1-imidazolyl, 2-alkyl-1-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti, 3-alkyl-1-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti, 1-pyrolyl, 2-alkyl-1-pyrolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti, 3-alkyl-1-pyrazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti, indolyl, 1-(1,2,3-triazolyl), 4-alkyl-1-(1,2,3-triazolyl) s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti, 5-alkyl-1-(1,2,3-triazolyl) s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti, 4-(1,2,4-triazolyl), 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl a benzimidazolyl; (heterocyklyl)aminoskupinu, v ktorej je heterocyklický zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho 2- alebo 3-furanyl, 2- alebo 3-tienyl, 2-, 3- alebo 4-pyridyl, 2- alebo 5-pyridazín, 2-pyrazín, 2-imidazolyl, benzimidazolyl a benzotiazolyl a substituovanú (heterocyklyl)aminoskupinu (v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho priame a rozvetvené alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; (heterocyklyl)metylaminoskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2- alebo 3-furylmetylamin, 2- alebo 3-tienylmetylamin, 2-, 3 alebo 4-pyridylmetylamin, 2- alebo 5-pyridazílmetylamin, 2-pyrazílmetylamin, 2-(imidazolyl)metylamin (benzimidazolyl)metylamin a (benzotiazolyl)metylamin a substituovanú (heterocyklyl)metylaminoskupinu, definovanú (v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho priame a rozvetvené alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; karboxyalkylaminoskupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkyllovej časti zvolenú zo zvyškov kyseliny aminoctovej, kyseliny α -aminopropiónovej, kyseliny β -aminopropiónovej, kyseliny α -aminomaslovej a kyseliny β -aminomaslovej a enantioméry týchto karboxyalkylaminoskupín s 2 až 4 atómami uhlíka v alkyllovej časti; alkoxykarbonylamínoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku zvolenom zo súboru zahŕňajúceho metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, alyloxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, 1,1-dimetyloxykarbonyl, n-butoxykarbonyl a 2-metylpropoxykarbonyl; alkoxyaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (v ktorej sú alkoxylové substituenty zvolené zo súboru zahŕ-

ňajúceho metoxy, etoxy, n-propoxy, 1-metyloxy, n-butoxy, 2-metylpropoxy a 1,1-dimetyloxy; cykloalkoxyaminoskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka obsahujúce cykloalkoxylové zvyšky, ktoré sú zvolené zo súboru zahŕňajúceho cyklopropoxy, trans-1,2-dimetylcyklopropoxy, cis-1,2-dimetylcyklopropoxy, cyklobutoxy, cyklopentoxy, cyklohexoxy, cykloheptoxy, cyklooktoxy, bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy, bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy a diastereoméry a enantioméry týchto cykloalkoxyaminoskupín s 3 až 8 atómami uhlíka; aryloxyaminoskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenoxymino, 1-naftyl-oxymino a 2-naftyl-oxymino; arylalkoxyaminoskupinu so 7 až 11 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyloxyamino, 2-fenyletoxyamino, 1-fenyletoxyamino, 2-(naftyl)metoxyamino, 1-(naftyl)metoxyamino a fenylpropoxyamino;

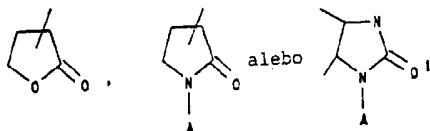
R⁵ predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α-naftyl a β-naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka, ako je benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo fenylpropyl; heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým alebo nasýteným kruhom obsahujúce 1 heteroatóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina všeobecného vzorca



kde Z predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je pyrolyl, N-metylindolyl, indolyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-pyrolinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, benzofuranyl, tetrahydrotienyl, tienyl, benzotienyl alebo selénazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina všeobecného vzorca



kde každý zo symbolov Z a Z' predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je imidazolyl, pyrazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, tiazolyl, benzotiazolyl, 3-alkyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridyl alebo pyridylimidazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm všeobecného vzorca



[kde A predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; arylskupinu so 6 atómami uhlíka; substituovanú arylskupinu so 6 atómami uhlíka (v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trihalogénalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylskupinu

s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a karboxyskupinu); aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl], ako sú zvyšky gama-butyrolaktámu, gama-butyrolaktónu, imidazolidínou alebo N-aminoimidazolidínou, šesťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce 1 až 3 heteroatómy dusíka, ako je pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, sym-triazinyl, nesym-triazinyl, pyrimidinyl alebo alkyltiopyridazinyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a šesťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm, ako je 2,3-dioxo-1-piperazinyl, 4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl, 4-metyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl, 4-cyklopropyl-2-dioxo-1-piperazinyl, 2-dioxomorfolinyl alebo 2-dioxotiomorfolinyl; skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nCOOR^7$, kde n predstavuje číslo 0 až 4 a R⁷ predstavuje zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α-naftyl a β-naftyl;

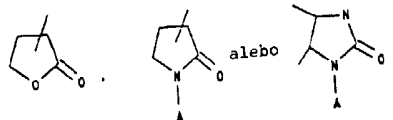
R⁶ predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α-naftyl a β-naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka, ako je benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo fenylpropyl; heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým alebo nasýteným kruhom obsahujúce 1 heteroatóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina všeobecného vzorca



kde Z predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je pyrolyl, N-metylindolyl, indolyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-pyrolinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, benzofuranyl, tetrahydrotienyl, tienyl, benzotienyl alebo selénazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina všeobecného vzorca



kde každý zo symbolov Z a Z' predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je imidazolyl, pyrazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, tiazolyl, benzotiazolyl, 3-alkyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridyl alebo pyridylimidazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm všeobecného vzorca



[kde A predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; arylskupinu s 6 ató-

mami uhlíka; substituovanú arylskupinu s 6 atómami uhlíka (v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trihalogénalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a karboxyskupinu); aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl, ako sú zvyšky gama-butyrolaktámu, gama-butyrolaktónu, imidazolidínou alebo N-aminoimidazolidínou, šesťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce 1 až 3 heteroatómy dusíka, ako je pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, sym-triazinyl, nesym-triazinyl, pyrimidinyl alebo alkyltiopyridazyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a šesťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm, ako je 2,3-dioxo-1-piperazyl, 4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazyl, 4-metyl-2,3-dioxo-1-piperazyl, 4-cyklopropyl-2-dioxo-1-piperazyl, 2-dioxomorfolinyl alebo 2-dioxotiomorfolinyl; skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nCOOR^7$, kde n predstavuje číslo 0 až 4 a R^7 predstavuje zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; pričom obidva symboly R^5 a R^6 nepredstavujú súčasne atómy vodíka; alebo

R^5 a R^6 dohromady predstavujú skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_2B(CH_2)_2-$, kde B predstavuje skupinu $(CH_2)_n$, v ktorej n znamená číslo 0 až 1, skupinu -NH-, -N-alkyl [v ktorej je alkyl priamy alebo rozvetvený a obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka], -N-alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm kyslíka, atóm síry alebo ich substituované analógy zvolené zo súboru zahŕňajúceho zvyšky (L alebo D)prolinu, etyl(L alebo D)prolinátu, morfolinu, pyrrolidinu alebo piperidinu; a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplexmi s kovmi.

Prednostnými zlúčeninami podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II), kde X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód alebo trifluórmétánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R^1 predstavuje atóm vodíka,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R^1 predstavuje metyl alebo etyl,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

R^3 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, heptyl a oktyl; α -hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho hydroxymetyl, α -hydroxyetyl, α -hydroxy-1-metyletyl, α -hydroxypropyl a α -hydroxybutyl; karboxyalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; substituovanú arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho hydroxy, halogén, alkoxy s 1 až 4 atómami

uhlíka, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku a karboxy]; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl; substituovanú aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonyl s 1 až 4 atómami uhlíka, kyano a karboxy];

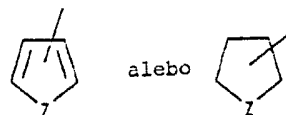
R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl a izobutyl;

pričom, keď má symbol R^3 iný význam ako symbol R^4 , je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemát) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry);

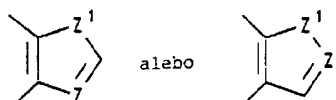
W predstavuje aminoskupinu; hydroxyaminoskupinu; monoalkylaminoskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka a priamym alebo rozvetveným alkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3-metylpentyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 1-metyl-1-etylpropyl, heptyl, oktyl, nonyl a decyl a diastereoméry a enantioméry týchto rozvetvených monoalkylaminoskupín; monocykloalkylaminoskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka s cykloalkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho cyklopropyl, trans-1,2-dimetylcyklopropyl, cis-1,2-dimetylcyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl a diastereoméry a enantioméry týchto monocykloalkylaminoskupín s 3 až 8 atómami uhlíka; mono[(cykloalkyl)alkyl]-aminoskupinu s 4 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku s (cykloalkyl)alkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho (cyklopropyl)metyl, (cyklopropyl)etyl, (cyklobutyl)metyl, (trans-2-metylcyklopropyl)metyl a (cis-2-metylcyklobutyl)metyl; monoalkenylaminoskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovom zvyšku s alkenylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho alyl, 3-butenyl, 2-butenyl (cis alebo trans), 2-pentenyl, 4-oktenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 2-cyklopentenyl a 2-cyklohexenyl; aralkylaminoskupinu so 7 až 10 atómami uhlíka s aralkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 2-fenyletyl, 1-fenyletyl, 2-(naftyl)metyl, 1-(naftyl)metyl a fenylpropyl; symetrickú dialkylaminoskupinu s priamymi alebo rozvetvenými alkylovými zvyškami s 2 až 14 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho dimetyl-, dietyl-, diizopropyl-, di-n-propyl-, dibutyl a diizobutylaminoskupinu; symetrickú dicykloalkylaminoskupinu s cykloalkylovými zvyškami s 3 až 14 atómami uhlíka, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho dicyklopropyl-, dicyklobutyl-, dicyklopentyl-, dicyklohexyl- a dicykloheptylaminoskupinu; nesymetrickú dialkylaminoskupinu s priamymi alebo rozvetvenými alkylovými zvyškami s 3 až 14 atómami uhlíka, pričom celkový počet atómov uhlíka v obidvoch substituentoch nie je vyšší ako 14; nesymetrickú dicykloalkylaminoskupinu s cykloalkylovými zvyškami so 4 až 14 atómami uhlíka, pričom celkový počet atómov uhlíka v obidvoch substituentoch nie je vyšší ako 14; azacykloalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka a substituovanú azacykloalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho aziridinyl, azetidín, pyrrolidinyl, piperidinyl, 4-metylpyrrolidinyl, 2-metylpyrrolidinyl, cis-3,4-dimetylpyrrolidinyl, trans-3,4-dimetylpyrrolidinyl, 2-azabicyklo[2.1.1]hex-2-yl, 5-azabicyklo[2.1.1]hex5-yl, 2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 7-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl a 2-azabicyklo[2.2.2]okt-2-yl a diastereoméry a enantioméry týchto aza-

cykloalkylových a substituovaných azacykloalkylových skupín s 2 až 8 atómami uhlíka; 1-azaacykloalkylovú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho morfolín a 1-aza-5-oxocykloheptyl; substituovanú 1-azaacykloalkylovú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2-alkylmorfolín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, 3-alkylizoxazolidín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, tetrahydrooxazín a 3,4-dihydrooxazín; [1,n]-diazacykloalkylovú skupinu a substituovanú [1,n]-diazacykloalkylovú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho piperazín, 2-alkylpiperazín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 4-alkylpiperazín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2,4-dimetyl-piperazín, 4-alkoxypiperazín s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2,5-diazabicyklo[2.2.1]-hept-2-yl, 2,5-diaza-5-metylbicyklo[2.2.1]-hept-2-yl a 2,3-diaza-3-metylbicyklo[2.2.2]okt-2-yl a diastereoméry alebo enantioméry tejto [1,n]diazacykloalkylovú skupinu a substituovanú [1,n]diazacykloalkylovú skupinu; 1-aziatyacykloalkylovú skupinu a substituovanú 1-aziatyacykloalkylovú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho tiomorfolín, 2-alkyltiomorfolín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a 3-cykloalkyltiomorfolín s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti; N-azolylovú skupinu a substituovanú N-azolylovú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 1-imidazolyl, 2-alkyl-1-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 3-alkyl-1-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 1-pyrol, 2-alkyl-1-pyrol s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 3-alkyl-1-pyrazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, indolyl, 1-(1,2,3-triazolyl), 4-alkyl-1-(1,2,3-triazolyl) s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 5-alkyl-1-(1,2,3-triazolyl) s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a 4-(1,2, 4-triazolyl); (heterocyklyl)metylamínoskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2- alebo 3-furylmetylamín, 2- alebo 3-tienylmetylamín, 2-, 3- alebo 4-pyridylmetylamín, 2- alebo 5-pyridazylmetylamín, 2-pyrazylmetylamín, 2-(imidazolyl)metylamín (benzimidazolyl)metylamín a (benzotiazolyl)metylamín a substituovanú (heterocyklyl)metylamínoskupinu, definovanú (v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho priame a rozvetvené alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; karboxyalkylaminoskupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zvolenú zo zvyškov kyseliny aminooctovej, kyseliny α -aminopropiónovej, kyseliny β -aminopropiónovej, kyseliny α -aminomaslovej a kyseliny β -aminomaslovej a enantioméry týchto karboxyalkylaminoskupín s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti: alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku zvolenom zo súboru zahŕňajúceho metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, alyloxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, 1,1-dimyletoxykarbonyl, n-butoxykarbonyl a 2-metylpropoxykarbonyl; alkoxyaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (v ktorej sú alkoxylové substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho metoxy, etoxy, n-propoxy, 1-myletoxy, n-butoxy, 2-metylpropoxy a 1,1-dimyletoxy; cykloalkoxyaminoskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka obsahujúce cykloalkoxylové zvyšky, ktoré sú zvolené zo súboru zahŕňajúceho cyklopropoxy, trans-1,2-dimetylcyklopropoxy, cis-1,2-dimetylcyklopropoxy, cyklobutoxy, cyklopentoxy, cyklohexoxy, cykloheptoxy, cyklooktoxy, bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy, bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy a diastereoméry a enantioméry týchto cykloalkoxyaminoskupín s 3 až 8 atómami uhlíka; arylalkoxyaminoskupinu so 7 až 11 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyloxyamín, 2-fenyletoxyamín, 1-fenyletoxyamín, 2-(naftyl)metyloxyamín, 1-(naftyl)metyloxyamín a fenylpropoxyamín;

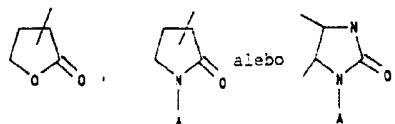
R⁵ predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka, ako je benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo fenylpropyl; heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým alebo nasýteným kruhom obsahujúce 1 heteroatóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonzenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina všeobecného vzorca



kde Z predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je pyrol, N-metylmetylindol, indol, 2-pyrolidín, 3-pyrolidín, 2-pyrolín, tetrahydrofuran, furan, benzofuran, tetrahydrotien, tien, benzotien alebo selénazol, päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonzenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina všeobecného vzorca



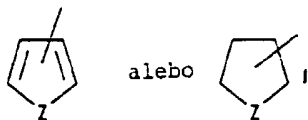
kde každý zo symbolov Z a Z¹ predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je imidazol, pyrazol, benzimidazol, oxazol, benzoxazol, indazol, tiazol, benzotiazol, 3-alkyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridyl alebo pyridylimidazol, päťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm všeobecného vzorca



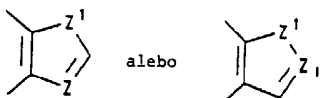
[kde A predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; arylskupinu so 6 atómami uhlíka; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl], ako sú zvyšky gama-butyrolaktámu, gama-butyrolaktónu, imidazolidínu alebo N-aminoimidazolidínu, šesťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce 1 až 3 heteroatómy dusíka, ako je pyridyl, pyridazín, pyrazín, sym-triazín, nesym-triazín, pyrimidín alebo alkyltiopyridazín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti; skupinu všeobecného vzoru $-(CH_2)_nCOOR^7$, kde n predstavuje číslo 0 až 4 a R⁷ predstavuje zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; aryl skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl;

R⁶ predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami

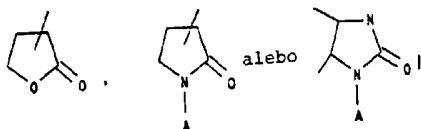
uhlíka, ako je benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo fenylpropyl; heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým alebo nasýteným kruhom obsahujúce 1 heteroatóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina všeobecného vzorca



kde Z predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je pyrrol, N-metylpindolyl, indolyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, benzofuranyl, tetrahydrotietyl, tienyl, benzotienyl alebo selénazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina všeobecného vzorca



kde každý zo symbolov Z a Z¹ predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je imidazolyl, pyrazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, tiazolyl, benzotiazolyl, 3-alkyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridyl alebo pyridylimidazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm všeobecného vzorca



[kde A predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; arylskupinu s 6 atómami uhlíka; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl], ako sú zvyšky gama-butyrolaktámu, gama-butyrolaktónu, imidazolidínou alebo N-aminoimidazolidínou, šesťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce 1 až 3 heteroatómy dusíka, ako je pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, sym-triazinyl, nesym-triazinyl, pyrimidinyl alebo alkyltiopyridazinyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti; skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nCOOR^7$, kde n predstavuje číslo 0 až 4 a R⁷ predstavuje zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl;

pričom obidva symboly R⁵ a R⁶ nepredstavujú súčasne atómy vodíka; alebo

R⁵ a R⁶ dohromady predstavujú skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nB(CH_2)_m$, kde B predstavuje skupinu $(CH_2)_n$, v ktorej n znamená číslo 0 až 1, skupinu -NH-, -N-alkyl [v ktorej je alkyl priamy alebo rozvetvený a obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka], -N-alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm kyslíka, atóm síry alebo ich substituované analógy zvolené

zo súboru zahŕňajúceho zvyšky (L alebo D)prolínu, etyl(L alebo D)prolinátu, morfolínu, pyrrolidínu alebo piperidínu; a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplexy s kovmi.

Osobitne prednostnými zlúčeninami podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II), kde

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód alebo trifluórmétansulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R¹ predstavuje atóm vodíka,

R² predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl alebo 1,1-dimetyletyl,

keď R¹ predstavuje metyl alebo etyl,

R² predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

R³ predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl a hexyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl; R⁴ predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl a izobutyl;

pričom, keď má symbol R³ iný význam ako symbol R⁴, je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemat) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry);

W predstavuje aminoskupinu; monoalkylaminoskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka a priamym alebo rozvetveným alkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3-metylpentyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3dimetylbutyl, 1-metyl-1-etylpropyl a diastereoméry a enantioméry týchto rozvetvených monoalkylaminoskupín; monocykloalkylaminoskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka s cykloalkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho cyklopropyl, trans-1,2-dimetylcyklopropyl, cis-1,2-dimetylcyklopropyl a cyklobutyl, a diastereoméry a enantioméry týchto monocykloalkylaminoskupín s 3 až 5 atómami uhlíka; mono[(cykloalkyl)alkyl]-aminoskupinu s 4 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku s (cykloalkyl)alkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho (cyklopropyl)metyl, (cyklopropyl)etyl a (cyklobutyl)metyl; monoalkenylaminoskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovom zvyšku s alkenylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho alyl, 3-butenyl, 2-butenyl (cis alebo trans), 2-pentenyl, 4-oktenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 2-cyklopentenyl a 2-cyklohexenyl; aralkylaminoskupinu so 7 až 10 atómami uhlíka s aralkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 2-fenyletyl, 1-fenyletyl, 2-(naftyl)metyl, 1-(naftyl)metyl a fenylpropyl; symetrickú dialkylaminoskupinu s priamymi alebo rozvetvenými alkylovými zvyškami s 2 až 14 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho dimetyl-, dietyl-, diizopropyl- a di-n-propylaminoskupinu; nesymetrickú dialkylaminoskupinu s priamymi alebo rozvetvenými alkylovými zvyškami s 3 až 14 atómami uhlíka, pričom celkový počet atómov uhlíka v obidvoch substituentoch nie je vyšší ako 14; nesymetrickú dicykloalkyl-

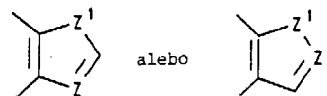
aminoskupinu s cykloalkylovými zvyškami s 4 až 14 atómami uhlíka, pričom celkový počet atómov uhlíka v oboch substituentoch nie je vyšší ako 14; azacykloalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka a substituovanú azacykloalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, 4-metylpiperidiny, 2-metylpyrrolidiny, cis-3,4-dimetylpyrrolidiny, trans-3,4-dimetylpyrrolidiny a diastereoméry a enantioméry týchto azacykloalkylových a substituovaných azacykloalkylových skupín s 2 až 8 atómami uhlíka; 1-azaoxacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho morfoliny a 1-aza-5-oxocycloheptyl; substituovanú 1-azaoxacykloalkylovou skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2-alkylmorfoliny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, 3-alkylizoxazolidiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku a tetrahydrooxaziny; [1,n]diazacykloalkylskupinu a substituovanú [1,n]diazacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho piperaziny, 2-alkylpiperaziny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 4-alkylpiperaziny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2,4-dimetylpipeziny, 2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 2,5-diaza-5-metylbicyklo[2.2.1]hept-2-yl a 2,3-diaza-3-metylbicyklo[2.2.2]okt-2-yl a diastereoméry alebo enantioméry tejto [1,n]diazacykloalkylskupiny a substituované [1,n]diazacykloalkylskupiny; 1-azatiacykloalkylskupinu a substituovanú 1-azatiacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho tiomorfoliny a 2-alkyltiomorfoliny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti; N-azoly skupinu a substituovanú N-azoly skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 1-imidazoly, indoly, 1-(1,2,3-triazoly) a 4-(1,2,4-triazoly); (heterocyklyl)metylaminskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2- alebo 3-furylmetylamino, 2- alebo 3-tienylmetylamino a 2-, 3- alebo 4-pyridylmetylamino; alkoxykarbonylaminskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, alkyloxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, 1,1-dimetyloxykarbonyl, n-butoxykarbonyl a 2-metylpropoxykarbonyl; alkoxyaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (v ktorej sú alkoxylové substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho metoxy, etoxy, n-propoxy, 1-metyloxy, n-butoxy, 2-metylpropoxy a 1,1-dimetyloxy; arylalkoxyaminoskupinu so 7 až 11 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyloxyamino, 2-fenyletoxyamino, 1-fenyletoxyamino, 2-(naftyl)-metoxyamino, 1-(naftyl)metoxyamino a fenylpropoxyamino;

R^5 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka, ako je benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo fenylpropyl; heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým alebo nasýteným kruhom obsahujúce 1 heteroatóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikon-denzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina, všeobecného vzorca



kde Z predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je pyrrol, N-metylpindolyl, indolyl, 2-pyrrolidiny, 3-pyrrolidiny, 2-pyrroliny, tetrahydrofuranyl, furanyl, benzofuranyl, tetrahydrotienyl, tienyl, benzotienyl alebo selén-

azolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikon-denzovaná benzo-skupina alebo pyridoskupina, všeobecného vzorca



kde každý zo symbolov Z a Z^1 predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je imidazolyl, pyrazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, tiazolyl, benzotiazolyl, 3-alkyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridyl alebo pyridylimidazolyl, skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nCOOR^7$, kde n predstavuje číslo 0 až 4 a R^7 predstavuje zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl alebo arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl;

R^6 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka, ako je benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo fenylpropyl; heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým alebo nasýteným kruhom obsahujúce 1 heteroatóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikon-denzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina, všeobecného vzorca



kde Z predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je pyrrol, N-metylpindolyl, indolyl, 2-pyrrolidiny, 3-pyrrolidiny, 2-pyrroliny, tetrahydrofuranyl, furanyl, benzofuranyl, tetrahydrotienyl, tienyl, benzotienyl alebo selénazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikon-denzovaná benzo-skupina alebo pyridoskupina, všeobecného vzorca



kde každý zo symbolov Z a Z^1 predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je imidazolyl, pyrazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, tiazolyl, benzotiazolyl, 3-alkyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridyl alebo pyridylimidazolyl, skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nCOOR^7$, kde n predstavuje číslo 0 až 4 a R^7 predstavuje zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl alebo arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; pričom obidva symboly R^5 a R^6 nepredstavujú súčasne atómy vodíka; alebo

R^2 a R^6 dohromady predstavujú skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_2B(CH_2)_2-$, kde B predstavuje skupinu $(CH_2)_n$, v ktorej n znamená číslo 0 až 1, skupinu -NH-, -N-alkyl [v ktorej je alkyl priamy alebo rozvetvený a obsahuje 1 až 3

atómy uhlíka], -N-alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm kyslíka, atóm síry alebo ich substituované analógy zvolené zo súboru zahŕňajúceho zvyšky (L alebo D)prolinu, etyl(L alebo D)prolinátu, morfolínu, pyrrolidínu alebo piperidínu; a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplexy s kovmi.

Osobitný záujem je venovaný zlúčeninám všeobecného vzorca (I) alebo (II), v ktorých

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho chlór a fluór, alebo trifluórmétánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho chlór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom, keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R^1 predstavuje metyl alebo etyl,

R^2 predstavuje metyl alebo etyl;

R^3 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl a etyl;

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl a etyl;

pričom, keď má symbol R^3 iný význam ako symbol R^4 , je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemat) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry); W predstavuje aminoskupinu; monoalkylaminoskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka a priamym alebo rozvetveným alkylom reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl a 1-metylpropyl; monocykloalkylaminoskupinu s 3 až 4 atómami uhlíka s cykloalkylom reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho cyklopropyl a cyklobutyl; azacykloalkylskupinu s 4 až 5 atómami uhlíka a substituovanú azacykloalkylskupinu s 4 až 5 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho pyrrolidín, piperidín a 4-metyl-piperidín; 1-azaocykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho morfolín; [1,n]-diazacykloalkylskupinu a substituovanú [1,n]-diazacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho piperazín a 4-alkylpiperazín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovej časti; N-azolylskupinu a substituovanou N-azolylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 1-imidazolyl, 2-alkyl-1-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovom zvyšku a 3-alkyl-1-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkyllovom zvyšku; (heterocyklyl)metylaminoskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2-, 3- alebo 4-pyridylmetylamin; karboxyalkylaminoskupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkyllovom zvyšku zvolenú zo súboru zahŕňajúceho zvyšok kyseliny aminoocetovej, kyseliny α -aminopropiónovej, kyseliny β -aminopropiónovej, kyseliny α -aminomaslovej a kyseliny β -aminomaslovej a enantioméry týchto karboxyalkylaminoskupín s 2 až 4 atómami uhlíka v alkyllovom zvyšku;

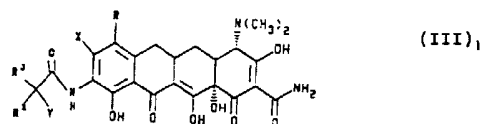
R^5 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl;

R^6 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; pričom obidva symboly R^5 a R^6 nepredstavujú súčasne atómy vodíka; alebo

R^5 a R^6 dohromady predstavujú skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nB(CH_2)_m$, kde B predstavuje skupinu $(CH_2)_n$, v ktorej n znamená číslo 0 až 1, skupinu -NH-, -N-alkyl [v ktorej je alkyl priamy alebo rozvetvený a obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka], -N-alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm

kyslíka, atóm síry alebo ich substituované analógy zvolené zo súboru zahŕňajúceho zvyšky (L alebo D)prolinu, etyl(L alebo D)prolinátu, morfolínu, pyrrolidínu alebo piperidínu; a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplexy s kovmi.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu tiež zlúčeniny, ktoré sú užitočné ako medziprodukty na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca (I) a (II), t. j. zlúčeniny všeobecného vzorca (III)



kde

Y predstavuje skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_nX'$, kde n predstavuje číslo s hodnotou 0 až 5 a X' predstavuje halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód;

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód, alebo trifluórmétánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R^1 predstavuje atóm vodíka,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl alebo 1,1-dimetyletyl;

keď R^1 predstavuje metyl alebo etyl,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R^1 predstavuje n-propyl,

R^2 predstavuje n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R^1 predstavuje 1-metyletyl

R^2 predstavuje n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R^1 predstavuje n-butyl

R^2 predstavuje n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

a keď R^1 predstavuje 1-metylpropyl,

R^2 predstavuje 2-metylpropyl;

R^3 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, heptyl a oktyl; α -merkaptalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho merkaptometyl, α -merkaptometyl, α -merkaptometyl, α -merkaptopropyl a α -merkaptobutyl; α -hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho hydroxymetyl, α -hydroxyetyl, α -hydroxy-1-metyletyl, α -hydroxypropyl a α -hydroxybutyl; karboxyalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkyllovom zvyšku; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; substituovanú arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho hydroxy, halogén, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, trihalogénalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, nitro, amino, kyano, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylamino s 1 až 3 atómami uhlíka a karboxy]; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl; substituovanú aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, nitro, hydroxy, amino, mono- alebo dialkylamino s 1 až 4 atómami uhlíka v každom z alkyllových zvyškov, alkoxy s 1 až

4 atómami uhlíka, alkylsulfonfyl s 1 až 4 atómami uhlíka, kyano a karboxyl];

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl a hexyl; pričom, keď má symbol R^3 iný význam ako symbol R^4 , je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemát) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry); a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplex s kovmi.

Prednostnými zlúčeninami podľa vynálezu všeobecného vzorca (III) sú zlúčeniny, kde

Y predstavuje skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_nX'$, kde n predstavuje číslo s hodnotou 0 až 5 a X' predstavuje halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód;

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód, alebo trifluórmétánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom, keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R^1 predstavuje atóm vodíka,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R^1 predstavuje metyl alebo etyl,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

R^3 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, heptyl a oktyl; α -hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho hydroxymetyl, α -hydroxyetyl, α -hydroxy-1-metyletyl, α -hydroxypropyl a α -hydroxybutyl; karboxyalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; substituovanú arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho hydroxy, halogén, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku a karboxyl]; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl; substituovanú aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonfyl s 1 až 4 atómami uhlíka, kyano a karboxyl];

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl a izobutyl;

pričom, keď má symbol R^3 iný význam ako symbol R^4 , je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemát) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry); a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplex s kovmi.

Osobitne prednostnými zlúčeninami podľa vynálezu všeobecného vzorca (III) sú zlúčeniny, kde

Y predstavuje skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_nX'$, kde n predstavuje číslo s hodnotou 0 až 5 a X' predstavuje halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód;

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód, alebo trifluórmétánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom, keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R^1 predstavuje atóm vodíka,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl alebo 1,1-dimetyletyl,

keď R^1 predstavuje metyl alebo etyl,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

R^3 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl a hexyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl; R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl a izobutyl;

pričom, keď má symbol R^3 iný význam ako symbol R^4 , je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemát) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry); a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplex s kovmi.

Osobitná pozornosť je zo zlúčenín podľa vynálezu všeobecného vzorca (III) zameraná na zlúčeniny, kde

Y predstavuje skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_nX'$, kde n predstavuje číslo s hodnotou 0 až 5 a X' predstavuje halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód;

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho chlór a fluór, alebo trifluórmétánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho chlór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom, keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R^1 predstavuje metyl alebo etyl,

R^2 predstavuje metyl alebo etyl;

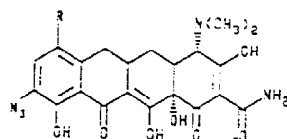
R^3 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl a etyl;

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl a etyl;

pričom keď má symbol R^3 iný význam ako symbol R^4 , je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemát) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry); a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplex s kovmi.

Nové zlúčeniny podľa tohto vynálezu je možné ľahko vyrábať spôsobmi znázornenými v nasledujúcich schémach.

Schéma 2

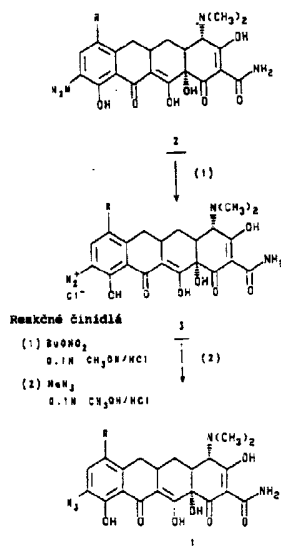


(1)

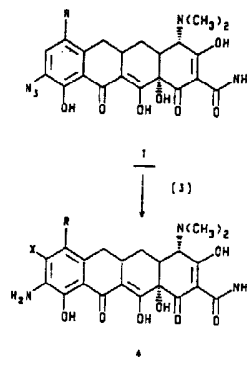
- 1a. $R = NR^2R^3$, R^2 je totožný s R^3
 1b. $R = NR^2R^3$, R^2 je rozdielny od R^3
 1c. $R = X$, X = halogén, vodík

Východiskový 9-azido-7-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **1**, ktorý je opísaný všeobecným vzorcom (I), sa pripravuje podľa schémy 1.

Schéma 1



Pri spôsobe znázornenom v schéme 1 sa 9-amino-7-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **2** alebo jeho soľ s minerálnou kyselinou, ako je halogenid, rozpustí v 0,1 N metanolicom chlorovodíku a na vzniknutý roztok sa 5 minút až 8 hodín pôsobí pri -20 až 45 °C nadbytkom n-butylnitritu. Tak sa získa 9-diazónium-7-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **3** alebo jeho soľ s minerálnou kyselinou, ako napríklad halogenid. Vzniknutá diazoniová soľ **3** alebo jej soľ s minerálnou kyselinou, ako napríklad halogenid, sa rozpustí v 0,1N metanolicom chlorovodíku a na vzniknutý roztok sa 5 minút až 8 hodín pôsobí pri -5 až 50 °C jedným ekvivalentom azidu sodného. Tak sa získa zodpovedajúci 9-azido-7-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **1** alebo jeho soľ s minerálnou kyselinou, ako je halogenid.



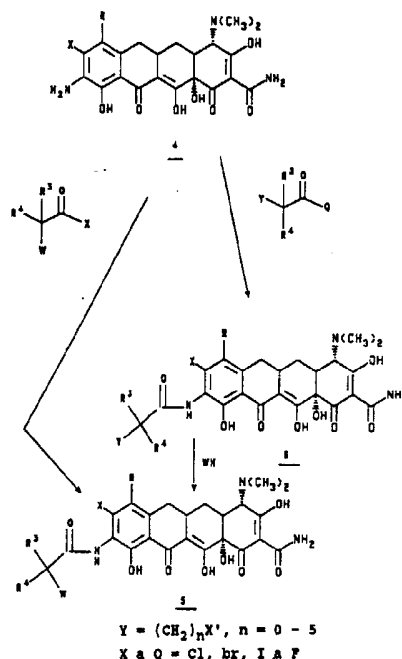
3. silná kyselina

(HCl , H_2SO_4 , CF_3SO_3H , CH_3SO_3H ,
 HI , HBr a HNO_3)

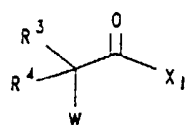
Pri postupe znázornenom v schéme 2 sa 9-azido-7-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **1** alebo jeho soľ s minerálnou kyselinou, ako je halogenid, nechá reagovať počas 5 minút až 12 hodín pri -5 až 40 °C so silnou kyselinou, ako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina metánsulfónová, kyselina trifluórmetánsulfónová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková alebo fluorovodík. Tak sa získa 9-amino-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **4** alebo jeho soľ s minerálnou kyselinou, ako je halogenid.

9-Amino-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **4** alebo jeho soľ s minerálnou kyselinou, ako je halogenid sa môže podrobiť ďalším reakciám, ktoré sú znázornené v schéme 3.

Schéma 3



Pri postupe znázornenom v schéme 3 sa na 9-amino-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **4** alebo jeho soľ s minerálnou kyselinou, ako je halogenid, pôsobí pri teplote miestnosti počas 0,5 až 2 hodín chloridom kyseliny všeobecného vzorca

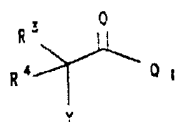


kde R^3 , R^4 , W a X majú uvedený význam, v prítomnosti vhodného činidla viažuceho kyseliny, vo vhodnom rozpúšťadle, za vzniku zodpovedajúceho 9-[(substituovaný glycyloamido)-7-(substituovaného)-8-(substituovaného)-6-demetyl-6-deoxytetracyklínu **5** alebo jeho soli s minerálnou kyselinou, ako je halogenid.

Činidlo viažuce kyselinu sa volí zo súboru zahŕňajúceho hydrogenuhlčitan sodný, octan sodný, pyridín, trietylamín, N,O-bis(trimetylsilyl)acetamid, N,O-bis(trimetylsilyl)trifluoacetamid, uhličitan draselný, zásadké ionexové živice a ich ekvivalenty.

Rozpúšťadlá sa volia zo súboru zahŕňajúceho vodu, tetrahydrofurán, N-metylpyrolidón, 1,3-dimetyl-2-imidazolidín, hexametylfosforamid, 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon, 1,2-dimetoxyetán a ich ekvivalenty.

Alternatívne sa podľa schémy 3 na 9-amino-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **4** alebo jeho soľ s minerálnou kyselinou, ako je halogenid, pôsobí α -halogénacylhalogenidom s priamym alebo rozvetveným reťazcom všeobecného vzorca



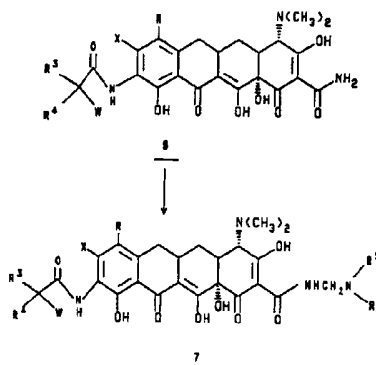
kde R^3 , R^4 a Y majú uvedený význam a Q predstavuje halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód, ako je brómacylbromid, chlóracylchlorid, 2-brómpropionylbromid alebo ich ekvivalenty, za prítomnosti vhodného činidla, viažuceho kyseliny, vo vhodnom rozpúšťadle, za vzniku zodpovedajúceho 9-[(halogénacyl)amido]-7-(substituovaného)-8-(substituovaného)-6-demetyl-6-deoxytetracyklínu **6** alebo jeho soli s minerálnou kyselinou, ako je halogenid.

Halogén predstavovaný symbolom Y a halogenidový halogén predstavovaný symbolom Q v halogénacylhalogenidu môžu byť rovnaké alebo rozdielne a sú zvolené zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, jód a fluór. Y predstavuje skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_nX'$, kde n predstavuje číslo s hodnotou 0 až 5 a X' predstavuje halogén.

Vhodné činidlo, viažuce kyseliny a vhodné rozpúšťadlo bolo definované.

Na 9-[(halogénacyl)amido]-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín **6** alebo jeho soľ s minerálnou kyselinou, ako je halogenid, sa pôsobí pod inertnou atmosférou dusíka, argónu alebo hélia nukleofilnou zlúčeninou všeobecného vzorca WH , kde symbol W je definovaný, ako je amín alebo substituovaný amín alebo jeho ekvivalent, vo vhodnom rozpúšťadle, za vzniku zodpovedajúceho 9-[(substituovaný glycyloamido)-7-(substituovaného)-8-(substituovaného)-6-demetyl-6-deoxytetracyklínu **5** alebo jeho soli s minerálnou kyselinou, ako halogenidu.

Schéma 4



Pri postupe podľa schémy 4 sa zlúčenina **5** selektívne N-alkyluje za prítomnosti formaldehydu a buď primárneho amínu všeobecného vzorca R^5NH_2 , ako je metylamín, etylamín, benzylamín, metylglycinát, (L alebo D)alanín, (L alebo D)lyzín alebo ich substituované analógy, alebo sekundárneho amínu všeobecného vzorca R^5R^6NH , ako je morfolín, pyrolidín, piperidín alebo ich substituované analógy, za vzniku zodpovedajúceho aduktu typu Mannichovej bázy **7**.

9-[(Substituovaný glycyloamido)-7-(substituovaného)-8-(substituovaného)-6-demetyl-6-deoxytetracyklínu sa môžu získať vo forme komplexov s kovmi, ako je hliník, vápnik, železo, horčík, mangán alebo vo forme komplexných solí, vo forme solí s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo vo forme zodpovedajúcich aduktov typu Mannichových báz pri použití postupov, ktoré sú špecialistom v tomto odbore známe (Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers 411 - 415, 1989). Prednostne sa 7-(substituované)-8-(substituované)-6-demetyl-6-deoxytetracyklíny získavajú vo forme anorganických solí, ako sú soli kyseliny chlorovodíkovej, bromovodíkovej, jodovodíkovej, fosforečnej, dusičnej alebo sírovej alebo vo forme organických solí, ako vo forme acetátov, benzoátov, citrátov, solí cysteínu alebo iných aminokyselín, fumarátov, glykolátov, maleátov, sukcinátov, tartrátov, alkylsulfonátov alebo arylsulfonátov. V závislosti od stochiometrie použitých kyselín dochádza k tvorbe soli na C(4)-dimetylamínoskupine (pri použití jedného ekvivalentu kyseliny) alebo tak na C(4)-dimetylamínoskupine, ako aj na substituent W (pri použití dvoch ekvivalentov kyseliny). Soliam sa venuje prednosť pri orálnom alebo parenterálnom podávaní.

Niektoré zo zlúčenín v uvedených schémach obsahujú na atóme uhlíka nesúcom substituent W asymetrické centrá. Tieto zlúčeniny sa preto môžu vyskytovať prinajmenšom v dvoch stereoizomerných formách. Do rozsahu tohto vynálezu patrí spôsob výroby všetkých stereoizomérov týchto zlúčenín, či už sú zbavené iných stereoizomérov alebo sú s týmito stereoizomermi zmiešané v akomkoľvek enantiomernom pomere. Absolútna konfigurácia všetkých týchto zlúčenín sa môže stanoviť konvenčnou röntgenovou kryštalografiou.

V priebehu reakčných sekvencií zostáva stereochemia na centoch tetracyklínovej jednotky (t. j. C-4, C-4a, C-5a a C-12a) nedotknutá.

Biologická účinnosť

Spôsoby vyhodnocovania antibakteriálnej účinnosti in vitro (tabuľka I)

Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC), t. j. najnižšia koncentrácia antibiotika, ktorá inhibuje rast skúšobného mikroorganizmu, sa stanovuje zriedňovacou metódou, pri

použití 0,1 ml Muller-Hinton II agaru (Baltimore Biological Laboratories) na jamku. Používa sa koncentrácia inokula 1 až 5×10^5 CFU/ml a rozmedzí koncentrácie antibiotika 32 - 0,004 $\mu\text{g/ml}$. MIC sa stanovuje po 18-hodinovej inkubácii pri 35 °C v inkubátore s núteným obchom vzduchu. Ako skúšobné mikroorganizmy sa používajú geneticky definované kmene, ktoré sú citlivé na tetracyklín a geneticky definované kmene, ktoré sú rezistentné proti tetracyklínu, buď z dôvodu, že zabrahujú antibiotiku pôsobiť na bakteriálne ribozómy (tetM) alebo v dôsledku pôsobení tetK kódovaného membránového proteínu, ktorý dodáva rezistenciu proti tetracyklínu prostredníctvom výtoku antibiotika z bunky, ktorý je závislý od energie.

Výsledky skúšok

Nárokované zlúčeniny majú antibakteriálnu účinnosť proti širokému spektru tetracyklín-senzitívnych a rezistentných Gram-pozitívnych a Gram-negatívnych baktérií, najmä proti kmeňom *E. coli*, *S. aureus* a *E. faecalis*, obsahujúcim determinanty rezistencie tetM (tabuľka I). Ako je zrejme z tabuľky I, pozoruhodný je najmä 8-chlór-9-(N,N-dimetylglucylamido)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín, ktorý má výbornú účinnosť in vitro proti tetracyklín-rezistentným kmeňom obsahujúcim determinant rezistencie tetM (ako je *S. aureus* UBMS 88 - 5, *S. aureus* UBMS 90-1 a 90-2, *E. coli* UBMS 89 - 1 a 90 - 4) a je rovnako účinný ako minocyklín proti susceptibilným kmeňom.

Najdôležitejšie je, že tieto zlúčeniny tiež majú antibakteriálnu účinnosť proti baktériám, ktoré majú mechanizmus rezistencie na základe aktívneho výtoku, ako je tomu u tetA, tetB alebo tetK (t. j. E. coli UBMS 88-1, E. coli PRPI tetA, E. coli Me4100 TN10-teta a S. aureus UBMS 88-7 tetK).

Ako je zrejme z tabuľky I, zlúčeniny podľa tohto vý-
nálezu sa môžu používať na prevenciu a potlačovanie dôle-
žitých chorôb cicavcov vrátane veterinárnych chorôb, ako
je diarhea, infekcia močového traktu, infekcia kože a kož-
ných štruktúr, infekcia ucha, nosu či nozdier a hrdla, infek-
cia rán, mastitidy a pod.

Označenie zlúčenín v tabuľke I

A disulfát [4S-(4alfa,12aalfa)-8-chlór-4-(dimetilamino)-9-[[[(dimetilamino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

B [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4,7-(dimetyl-amino)-9-[[[(dimetyl-amino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacén-karboxamid

C [4S-(4 α fa,12a α fa)]-8-chlór-4-(dimetyl-amino)-9-[[dimetyl(amino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacén-karboxamid

D dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[[[butylamino)-acetyl]amino-8-chlór-4-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

**E dihydrochlorid [7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbo-
nyl)-3-chlor-7-(dimethylamino)-5,5a,6,6a,7, 10,10a,12-okta-
hydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-1-
pyrolidinacetamidu**

F dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetyl-amino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[propylamino)acetyl]amino]-2-naf-tacénkarboxamidu

G dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-9-(cyklopropylmetylamin)acetyl[amino]-4-dimetylamin)-1,4,4a,

5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

H dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetyl-amino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[pentylamino)acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamidu

I dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetyl-amino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[[metylamino]acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamidu

J dihydrochlorid [7S-(7alfa,10aalfa)]-3-chlór-7-(dimetyl-amino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro1,8,10a,11-tetrahydroxv-10,12-dioxo-2-naftacenvl]-1-piperidinacetamidu

Kyselý hydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(chloracetylami-
no)-8-chlor-4-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6, 11,12a-oktahy-
dro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkar-
boxamidu]

L minocyklín

M tetracyklín

Tabul'ka I

Antibakteriálna účinnosť 8-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demetyl-6-deoxytetracyklínov
MIC (µg/ml)

[illegible]

Tabuľka I - pokračovanie Antibakteriálna účinnosť 8-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demetyl-6-deoxytetracyklínov MIC (µg/ml)

Organismus	Glutaminsäure (µg/ml)												
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	
1. <i>Micrococcus LUTS 01-4</i>	0,12	0,25	0,12	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,12	0,25
2. <i>Micrococcus LUTS 01-5</i>	0,25	0,25	2	1	0,25	0,5	0,5	1	0,5	1	1	1	>32
3. <i>Micrococcus LUTS 01-7</i>	1	2	0,25	2	2	2	2	2	>32	2	4	0,25	>32
4. <i>Micrococcus LUTS 01-1</i>	0,5	0,5	4	2	0,25	0,5	2	2	0,5	2	1	0	>32
5. <i>Micrococcus LUTS 01-9</i>	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,5	0,12	0,25	0,5	0,25	0,25	0,06	0,25
6. <i>Micrococcus LUTS 01-3</i>	0,5	0,25	1	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	4	32	
7. <i>Micrococcus LUTS 01-2</i>	1	1	1	16	1	16	16	16	16	16	16	16	>32
8. <i>Micrococcus LUTS 01-6</i>	16	1	1	16	1	16	16	16	16	16	16	16	>32
9. <i>Micrococcus LUTS 01-8</i>	0,25	0,12	0,12	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,12	0,25
10. <i>Micrococcus LUTS 01-10</i>	4	4	4	4	4	4	16	4	>32	4	4	4	>32
11. <i>Micrococcus LUTS 01-11</i>	0,40	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,12	0,12	0,25
12. <i>Micrococcus LUTS 01-12</i>	1	0,5	0,5	8	2	6	0,25	4	4	2	4	0,25	1
Enterobacter 1020	0,25	0,12	4	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	2	8	>32	
14. <i>Enterobacter 1012</i>	0,12	0,12	0,5	0,25	0,12	0,12	0,25	0,12	0,25	0,25	0,5	4	16

Keď sa zlúčeniny podľa výsledku používajú ako antibakteriálne činidlá, môžu sa kombinovať s jedným alebo viacerými farmaceuticky vhodnými nosičmi, napríklad rozpúšťadlami, riedidlami a pod. a môžu sa podávať orálne v takých formách, ako sú tablety, kapsuly, dispergovateľné prášky, granuláty alebo suspenzie, ktoré napríklad obsahujú asi 0,05 až 5 % suspenzného činidla, sirupy, obsahujúce napríklad asi 10 až 50 % cukru a elixiry, obsahujúce napríklad asi 20 až 50 % etanolu a pod. Tiež sa môžu podávať parenterálne vo forme sterilných injekčných roztokov alebo suspenzií, obsahujúcich od asi 0,05 do asi 5 % suspenzného činidla v izotonickom médiu. Také farmaceutické prípravky môžu napríklad obsahovať asi 25 až asi 90 % účinnej prísady v kombinácii s nosičom. Častejšie je obsah účinnej prísady asi 5 až 60 % hmotnostných.

Účinné množstvo zlúčeniny v rozmedzí od 2,0 do 100,0 mg/kg telesnej hmotnosti sa má podávať raz až päťkrát denne akýmkoľvek obvyklým spôsobom podávania. Ako vhodné spôsoby podávania, na ktoré sa však vynález neobmedzuje, je možné uviesť orálne podávanie, parenterálne podávanie (vrátane subkutánnych, intravenózných, intramuskulárnych, intrasternálnych injekcií alebo infúzií), topické alebo rektálne podávanie v jednotkových dávkovacích formách, ktoré obsahujú konvenčné netoxické farmaceuticky vhodné nosiče, adjuvanty a vehikulá. Je samozrejmé, že konkrétna úroveň dávkovania a frekvencie dávok sa môže u každého konkrétného pacienta meniť v závislosti od rôznych faktorov, ako je účinnosť konkrétnej použitej zlúčeniny, jej metabolická stabilita a dĺžka účinnosti, vek, telesná hmotnosť, celkový zdravotný stav, pohlavie, strava, čas a spôsob podávania, rýchlosť vylučovania, kombinácie podávaných liečiv, závažnosť ošetrovanej choroby a pod.

Účinné zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť podávané tak orálne, ako aj intravenóznou, intramuskulárnou a subkutánnou cestou. Ako pevné nosiče je možné uviesť škrob, laktózu, dikalciumfosfát, mikrokryštalickú celulózu, sacharózu a kaolín. Z kvapalných nosičov je možné uviesť sterilnú vodu, polyetylén glykoly, neiónové povrchové aktívne látky a jedlé oleje, ako je kukuričný, arašidový a sezamový olej, podľa toho, akú povahu má účinná prísada a aká konkrétna metóda podávania bola zvolená. Ako pomocné prísady (adjuvans), ktoré sa obvyčajne používajú na výrobu farmaceutických prípravkov, je možné výhodne uviesť ochutňovadlá, farbivé prísady, konzervačné prísady a antioxidanty, ako je napríklad vitamín E, kyselina askorbová, BHT a BHA.

Z hľadiska ľahkosti výroby a jednoduchosti podávania sú prednostnými farmaceutickými prípravkami pevné prípravky, najmä tablety, tvrdé kapsuly a mäkké kapsuly s kvapalnou náplňou. Orálne podávanie zlúčenín podľa vynálezu má prednosť.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu podávať parenterálne alebo intraperitoneálne. Roztoky alebo suspenzie účinných zlúčenín vo forme voľných báz alebo vo forme farmakologicky vhodných solí sa môžu pripravovať vo vode, ku ktorej sa účelne pridáva prísada povrchovej aktívnej látky, ako je hydroxypropylcelulóza. Disperzie sa dajú tiež vyrábať v glycerole, kvapalných polyetylén glykoloch a ich zmesiach v olejoch. V obvyklých podmienkach skladovania a používania sa k týmto prípravkom pridávajú konzervačné prísady, ktoré zabraňujú rastu mikroorganizmov.

Z farmaceutických foriem, ktoré sa hodia na injekčné použitie, je možné uviesť sterilné vodné roztoky alebo disperzie a sterilné prášky, ktoré slúžia na neskorú prípravu sterilných injekčných roztokov alebo disperzií. Vo všetkých prípadoch musí byť zvolená forma sterilná a dostatočne tekutá, aby umožňovala ľahké podávanie injekčnou striekačkou. Lieková forma musí byť stála v podmienkach výroby a skladovania a musí byť konzervovaná proti kontaminačnému pôsobeniu mikroorganizmov, ako sú baktérie a huby. Nosičom môže byť rozpúšťadlo alebo disperzné médium, ktoré napríklad obsahuje vodu, etanol, polyol (napríklad glycerol, propylén glykol a kvapalné polyetylén glykoly), ich vhodné zmesi a rastlinné oleje.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch vykonávania. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Sulfát (1 : 1) [7S-(7alfa,10aalfa))-9-(aminokarbonyl)-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacéndiazoniumchloridu

K roztoku s teplotou 0 °C, ktorý sa skladá z 3,0 g sulfátu 9-amino-4,7-bis-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu, rozpúšťaného v 100 ml 0,1 N metanolickeho chlorovodíka, sa prekvapká 6,6 ml butylinitritu. Reakčná zmes s 1 hodinu mieša pri 0 °C, naleje sa do 400 ml dietyléteru a produkt sa oddelí a vysuší. Získa sa 2,64 g titulnej zlúčeniny.

MS(FAB): m/z 484 (M+H)⁺.

Príklad 2

Hydrochlorid (1 : 1) [4S-(4alfa,12aalfa))-9-azido-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

K roztoku s teplotou miestnosti, ktorý sa skladá z 2,64 g produktu z príkladu 1, rozpusteného v 84 ml 0,1N metanolickeho chlorovodíka, sa pridá 0,353 g azidu sodného. Zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti, naleje sa do 500 ml dietyléteru a produkt sa oddelí. Získa sa 2,5 g žiaduceho produktu.

IC(KBr): 2080 cm⁻¹.

Príklad 3

Sulfát 9-amino-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

1 g produktu z príkladu 2 sa pridá k 10 ml koncentrovanej kyseliny sírovej s teplotou 0 °C. Reakčná zmes sa 1,5 hodiny mieša pri 0 °C, naleje sa do 500 ml dietyléteru a produkt sa oddelí a vysuší. Získa sa 1,1 g žiaduceho produktu.

MS (FAB): m/z 507 (M+H).

Príklad 4

[4S-(4alfa,12aalfa))-9-Amino-4,7-bis(dimetylamino)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 3 pri použití produktu z príkladu 2 a kvapalného fluorovodíka.

Príklad 5

Hydrochlorid (1 : 1) 9-amino-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

K 10 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej s teplotou 0 °C sa pridá 0,20 g hydrochloridu 9-azido-6-demetyl-6-deoxytetracyklínu, pripraveného spôsobom opísaným v J. Am. Chem. Soc., 84: 1426 až 1430. Reakčná zmes sa 1,5 hodiny mieša pri 0 °C a potom sa za vákuu koncentruje. Získa sa 0,195 g žiaduceho produktu.

MS (FAB): m/z 464 (M+H).

Príklad 6

[4S-(4alfa,12aalfa))-9-Amino-4-(dimetylamino)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 3 pri použití 9-azido-6-demetyl-6-deoxytetracyklínu a kvapalného fluorovodíka.

Príklad 7

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-Amino-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-8-[[trifluórmetyl]sulfonyl]oxy]-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 3 pri použití 9-azido-4,7-bis(dimetylamino)-6-demetyl-6-deoxytetracyklínu a kyseliny trifluórmétánsulfónovej.

Príklad 8

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-Amino-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-8-[[trifluórmetyl]sulfonyl]oxy]-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 3 pri použití 9-azido-4-(dimetylamino)-6-demetyl-6-deoxytetracyklínu a kyseliny trifluórmétánsulfónovej.

Príklad 9

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(Chlóracetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

K dobre miešanému chladnému roztoku 1,0 g produktu z príkladu 3 a 1,0 g hydrogenuhlčitanu sodného v 2 ml 1,3-dimetyl-2-imidazolidínou sa pridá 0,30 ml chlóracylchloridu. Vzniknutý roztok sa 30 minút mieša pri 25 °C, prefiltruje sa a filtrát sa prekvapká k 500 ml dietyléteru. Získa sa 1,0 g žltého produktu.

Príklad 10

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(Brómacetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

K dobre miešanému chladnému roztoku 1,0 g produktu z príkladu 3 a 1,0 g hydrogenuhlčitanu sodného v 2 ml 1,3-dimetyl-2-imidazolidínou sa pridá 0,36 ml brómacetyl-bromidu. Vzniknutý roztok sa 30 minút mieša pri 25 °C, prefiltruje sa a filtrát sa prikvpá k 500 ml dietyléteru. Získa sa 0,7 g žltého produktu.

Príklad 11

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-Brómpropionyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

K dobre miešanému chladnému roztoku 1,0 g produktu z príkladu 3 a 1,0 g hydrogenuhlčitanu sodného v 2 ml 1,3-dimetyl-2-imidazolidínou sa pridá 0,42 ml brómpropionylbromidu. Vzniknutý roztok sa 30 minút mieša pri 25 °C, prefiltruje sa a filtrát sa prikvpá k 500 ml dietyléteru. Získa sa 1,0 g žltého produktu.

Spôsobom podrobne opísaným v príklade 10 sa dajú tiež získať nasledujúce zlúčeniny podľa vynálezu uvedené v príkladoch 12 až 19.

Príklad 12

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-Brómcyklobutylacetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 13

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-Brómfenylacetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

dro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 14

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-Bróm- α -cyklopropylpropionyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 15

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-Bróm-2,2-dimetylbutyryl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 16

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-Bróm-2,4-difluórfenylacetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 17

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-Bróm-2-furylpropionyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 18

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-Bróm-(3-metoxycarbonylpropionyl)amino)-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 19

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-Bróm-(4-metoxycarbonylbutyryl)amino)-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 20

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(Brómacetyl)amino]-4,7-bis(dimetylamino)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa získa spôsobom opísaným v príklade 10 pri použití produktu z príkladu 4.

Príklad 21

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(Brómacetyl)amino]-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-8-[[trifluórmetyl]sulfonyl]oxy]-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa získa spôsobom opísaným v príklade 10 pri použití produktu z príkladu 7.

Príklad 22

Hydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(chlóracyl)amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

K roztoku s teplotou 25 °C, ktorý sa skladá z 1,247 g produktu z príkladu 5, 12 ml DMPU a 6 ml acetonitrilu, sa pridá 0,564 g chlóracylchloridu. Zmes sa 45 minút mieša a potom sa prikvpá k zmesi 85 ml 2-propanolu a 400 ml dietyléteru. Výsledná žltá pevná látka sa odfiltruje a niekoľkokrát premyje dietyléterom, potom sa vysuší za vakuu. Získa sa 1,25 g titulného produktu.

MS(FAB): m/z 540 (M+H).

Príklad 23

Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brómacetyl)amino]8-chlór-4-(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

K roztoku s teplotou 25 °C, ktorý sa skladá z 1,247 g produktu z príkladu 5, 12 ml DMPU a 6 ml acetonitrilu, sa pridá 0,62 g brómacetylbromidu. Zmes sa 45 minút mieša a potom sa prikvapká k zmesi 85 ml 2-propanolu a 400 ml dietyléteru. Výsledná žltá pevná látka sa odfiltruje a niekoľkokrát premyje dietyléterom, potom sa vysuší za vákuu. Získa sa 1,35 g titulného produktu.

Spôsobom podrobne opísaným v príklade 22 alebo 23 sa tiež získajú nasledujúce zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré sú uvedené v príkladoch 24 až 30.

Príklad 24

Hydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(chlórpropionyl)amino]8-chlór-4-(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

Príklad 25

Hydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(chlórbutyryl)amino]8-chlór-4-(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

Príklad 26

Hydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(4-hydroxyfenyl)-alfa-fachlóracetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

Príklad 27

Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(2-fluórfenyl)-alfa-brómacetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

Príklad 28

Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(2-bróm-4-pentenyl)amino]-8-chlór-4-(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

Príklad 29

Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-brómfenylbutyryl)amino]-8-chlór-4-(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu.

Príklad 30

Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(4-pyridyl)-alfa-brómacetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

Príklad 31

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(Brómacetyl)amino]-4-(dimetylamo)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa získa spôsobom opísaným v príklade 10 pri použití produktu z príkladu 6.

Príklad 32

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(Brómacetyl)amino]-4-(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-8-[[trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa získa spôsobom opísaným v príklade 10 pri použití produktu z príkladu 8.

Príklad 33

Disulfát [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamo)-9-[[[(dimetylamo)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu]

K dobre miešanému roztoku s teplotou 25 °C, ktorý sa skladá z 0,2805 g produktu z príkladu 5, 10 ml DMPU, 3 ml acetonitrilu a 0,3 g uhličitanu sodného sa pridá 0,157 g hydrochloridu N,N-dimetylamoacetylchloridu. Po 30 minútach sa reakčná zmes prefiltruje a filtrát sa prekvapká kyselina sírová, pričom sa vyzráža žltá pevná látka. Táto žltá látka sa oddelí, dobre premyje éterom a za vákuu vysuší. Získa sa 0,21 g produktu.

MS(FAB): m/z 549 (M+H).

Príklad 34

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4-(dimetylamo)9-[[[(dimetylamo)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

K dobre miešanému roztoku s teplotou 25 °C, ktorý sa skladá z 0,20 g produktu z príkladu 5, 3 ml N-metylpyrolidónu, 1 ml acetonitrilu a 0,2 g hydrogenuhličitanu sodného sa pridá 0,071 g hydrochloridu N,N-dimetylamoacetylchloridu. Po 30 minútach sa reakčná zmes prefiltruje a filtrát sa prekvapká k 200 ml dietyléteru. Vzniknutá žltá látka sa oddelí, dobre premyje éterom a za vákuu vysuší. Získa sa 0,15 g produktu.

MS(FAB): m/z 548 (M+H).

Príklad 35

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4,7-(dimetylamo)-9-[[[(dimetylamo)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

K dobre miešanému roztoku s teplotou 25 °C, ktorý sa skladá z 0,104 g produktu z príkladu 3, 1,5 ml N-metylpyrolidónu, 0,5 ml acetonitrilu a 0,105 g hydrogenuhličitanu sodného sa pridá 0,034 g hydrochloridu N,N-dimetylamoacetylchloridu. Po 1 hodine sa reakčná zmes prefiltruje a filtrát sa prikvapká k 100 ml dietyléteru. Vzniknutá žltá látka sa oddelí, dobre premyje éterom a za vákuu vysuší. Získa sa 0,085 g produktu.

MS(FAB): m/z 591 (M+H).

Príklad 36

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[Butylamo)acetyl]amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamo)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Roztok 0,20 g produktu z príkladu 10 v 2 ml 1,3-dimetyl-2-imidazolidínou a 0,1 ml n-butylamínu sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti a potom prikvapká k 50 ml dietyléteru. Získa sa 0,20 g žltého produktu.

MS (FAB) m/z 620 (M+H).

Spôsobom podrobne opísaným v príklade 36 sa tiež môžu získať nasledujúce zlúčeniny, ktoré sú uvedené v príkladoch 37 až 45.

Príklad 37

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-9-[[[(3-metylcyklobutyl)amino]acetyl]amino]-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 38

[7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl-1H-pyrol-1-acetamid

Príklad 39

[7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl-1H-pyrazol-1-acetamid

Príklad 40

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4,7-bis(dimetylamino)-9-[[[(1,1-dimetyletyl)amino]acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 41

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-[[[(cyklopropylamino)acetyl]amino]-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 42

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-9-[[[(cyklobutyloxy)amino]acetyl]amino]-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 43

[7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-1-pyrolidinacetamid

Príklad 44

[7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-3-metyl-1-pyrolidinacetamid

Príklad 45

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[[(propylamino)]acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid

Príklad 46

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[[1-oxo-2-(propylamino)propyl]amino]-2-naftacénkarboxamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfabrompropionyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a n-propylamínu.

Príklad 47

[7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-alfa-cyklobutyltetrahydro-2H-1,2-izoxazín-2-acetamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podľa príkladu 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfabromcyclobutylacetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a tetrahydro-1,2-oxazínu.

Príklad 48

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[fenylyl]amino]acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfabromfenylylacetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a benzylamínu.

Príklad 49

[7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-alfa-cyklopropyl-alfa-metyl-1-azetidínacetamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfabrom- α -cyklopropylpropionyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a azetidínu.

Príklad 50

[7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-alfa-(1,1-dimetyletyl)-(3-metyl-4-morfolín)acetamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfabrom-2,2-dimetylbutyryl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a 3-metyl-4-morfolínu.

Príklad 51

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-9-[[[2,4-difluórfenyl]-(2-fenyletyl)amino]acetyl]amino]-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a 2-fenetylamínu

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfabrom-2,4-difluórfenyl)acetyl]amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a 3-metyl-4-morfolínu.

Príklad 52

[7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-alfa-(metoxyamino)-alfa-metyl-2-furánacetamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfabrom-(2-furyl)propionyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a metoxyamínu.

Spôsobom opísaným podrobnejšie v príklade 36 sa tiež vyrábajú zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré sú uvedené v príkladoch 53 až 54. Ako východiskové látky sa pritom používajú [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-bróm-(3-metoxycarbonylpropionyl)amino)-8-chlór-4,7-bis-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid].

Príklad 53

Metylester 7S-(7alfa,10aalfa)]-4-[[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]amino-3-[(1,1-dimetyletyl)amino]-4-oxobutánovej kyseliny

Príklad 54

Metylester 7S-(7alfa,10aalfa)]-4-[[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]amino-3-(dimetylamino)-4-oxobutánovej kyseliny

Príklad 55

Metylester 7S-(7alfa,10aalfa)]-4-[[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]amino]carbonyl]-1-pyrolidinbutánovej kyseliny

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfabrom-(4-metoxycarbonylbutyryl)amino)-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid] a pyrolidinu.

Príklad 56

[4S-(4alfa,12aalfa)]-4,7-bis(Dimetylamino)-9-[[dimetylamino]acetyl]amino]-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(bromacetyl)amino]-4,7-bis-(dimetylamino)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid] a dimetylamínu.

Príklad 57

Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(butylamino)acetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Zmes 0,20 g produktu z príkladu 22, 0,5 g n-butylamínu a 3 ml DMPU sa pod argónovou atmosférou mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Nadbytok n-butylamínu sa za vákuu odstráni a pevná látka sa odfiltruje. Filtrát sa zriedi malým množstvom metanolu a vzniknutý roztok sa prekvapká do zmesi 10 ml 2-propanolu a 120 ml dietyléteru. K roztoku sa prekvapká 1,0 M roztok chlorovodíka v dietylétere a tak sa získa žltá pevná látka. Táto látka sa odelf a za vákuu vysuší. Získa sa 0,175 g produktu.

MS(FAB): m/z 576 (M+H).

Postupuje sa spôsobom opísaným podrobnejšie v príklade 57. Získajú sa zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré sú uvedené ďalej v príkladoch 58 až 66.

Príklad 58

Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12, 12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

droxy-1,11-dioxo-9-[[[(propylamino)acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid]

Príklad 59

Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[[(pentylamino)acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid]

Príklad 60

Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12, 12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[[(metylamino)acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid]

Príklad 61

Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-9-[cyklopropylmetylamino]acetyl]amino]-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 62

Dihydrochlorid 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-1-pyrolidinacetamid

Príklad 63

Dihydrochlorid 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-1-piperidinacetamid

Príklad 64

Dihydrochlorid 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-5-azabicyclo[2.1.1]hexán-5-acetamid

Príklad 65

Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-9-[[cyklobutylamino]acetyl]amino]-4-dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 66

Dihydrochlorid 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-alfa-etyl-1H-imidazol-1-acetamid

Spôsobom opísaným podrobnejšie v príklade 36 sa tiež vyrábajú zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré sú uvedené v príkladoch 67 až 68. Ako východiskové látky sa pritom používajú [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brompropionyl)amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid.

Príklad 67

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-9-[[2-(dietylamino)-1-oxopropyl]amino]-4-dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6, 11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Príklad 68

Metylester 7S-(7alfa,10aalfa)]-1-[2-[[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-

-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]amino]1-metyl-2-oxo]prolinu

Příklad 69

7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-alfa(4-hydroxyfenyl)-6-metyl-2,6-diazabicyklo[2.1.1]heptán-2-acetamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(4-hydroxyfenyl)-alfa-brómocetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a 6-metyl-2,6-diazabicyklo[2.1.1]heptánu.

Příklad 70

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4-(dimetylamino)-9-[(dimetylamino)(2-fluórfenylacetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(2-fluórfenyl)-alfa-brómocetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a dimetylamínu.

Příklad 71

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-9-[[1-(4-metoxyl-piperaziny]-4-pentenoyl]amino]-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(2-bróm-4-pentenoyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a 4-metoxypiperazínu.

Příklad 72

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-Chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[1-oxo-4-fenyl-2-[(fenylmetoxy)amino]butyl]-amino]-2-naftacénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-brómofenylbutyryl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a benzyloxyamínu.

Příklad 73

7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(Aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-alfa-4-pyridyl-5-azabicyklo[2.1.1]hexaan-5-acetamid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(4-pyridyl)alfa-brómocetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu a 5-azabicyklo[2.1.1]hexánu.

Spôsobom opísaným podrobnejšie v príklade 36 sa tiež vyrábajú zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré sú uvedené v príkladoch 74 až 75. Ako východiskové látky sa pritom používajú [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brómocetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamidu.

Příklad 74

[4S-(4alfa,12aalfa)]-4-(Dimetylamino)-9-[(dimetylamino)acetyl]amino]-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

Příklad 75

[4S-(4alfa,12aalfa)]-4-(Dimetylamino)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[(propylamino)acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid

Příklad 76

[4S-(4alfa,12aalfa)]-4-(Dimetylamino)-9-[(dimetylamino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-8-[[trifluórmetyl]sulfonyl]oxy]-2-naftacénkarboxamid

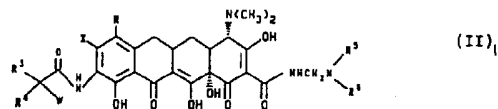
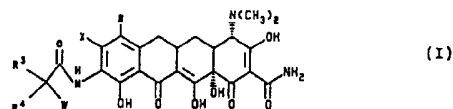
Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 36 pri použití [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brómocetyl]amino]-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-8-[[trifluórmetyl]sulfonyl]oxy]-2-naftacénkarboxamidu a dimetylamínu.

Hmotnostné spektrálne dáta

Příklad č.	MS (FAB): m/z
59	592 (M + H)
60	535 (M + H)
61	575 (M + H)
63	589 (M + H)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 7-(Substituované)-8-(substituované)-9-[(substituovaný glycy]amido]-6-demetyl-6-deoxytetracyklín všeobecného vzorca (I) a (II)



kde

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód, alebo trifluórmecánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca -NR¹R²,

pričom, keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca -NR¹R² a R¹ predstavuje atóm vodíka,

R² predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl alebo 1,1-dimetyletyl;

keď R¹ predstavuje metyl alebo etyl,

R² predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R¹ predstavuje n-propyl,

R² predstavuje n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R^1 predstavuje 1-metyletyl,
 R^2 predstavuje n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;
 keď R^1 predstavuje n-butyl,
 R^2 predstavuje n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;
 a keď R^1 predstavuje 1-metylpropyl,
 R^2 predstavuje 2-metylpropyl;
 R^3 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, heptyl a oktyl; α -merkaptalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho merkaptometyl, α -merkaptometyl, α -merkaptopropyl a α -merkaptobutyl; α -hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho hydroxymetyl, α -hydroxymetyl, α -hydroxy-1-metyletyl, α -hydroxypropyl a α -hydroxybutyl; karboxyalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; substituovanú arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho hydroxy, halogén, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, trihalogénalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, nitro, amino, kyano, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylamino s 1 až 3 atómami uhlíka a karboxyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl; substituovanú aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, nitro, hydroxy, amino, mono- alebo dialkylamino s 1 až 4 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonyl s 1 až 4 atómami uhlíka, kyano a karboxy];
 R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl a hexyl; pričom, keď má symbol R^3 iný význam ako symbol R^4 , je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemát) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry); W predstavuje aminoskupinu; hydroxyaminoskupinu; monoalkylaminoskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka a priamym alebo rozvetveným alkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl, 1-metyl- etyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3-metylpentyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 1-metyl-1-etylpropyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl a dodecyl a diastereoméry a enantioméry týchto rozvetvených monoalkylaminoskupín; monocykloalkylaminoskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka s cykloalkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho cyklopropyl, trans-1,2-dimetylcyklopropyl, cis-1,2-dimetylcyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, bicyklo[2.2.1]hept-2-yl a bicyklo[2.2.2]okt-2-yl a diastereoméry a enantioméry týchto monocykloalkylaminoskupín s 3 až 8 atómami uhlíka; mono[(cykloalkyl)-alkyl]aminoskupinu s 4 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovom zvyšku s (cykloalkyl)alkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho (cyklopropyl)metyl, (cyklopropyl)etyl, (cyklobutyl)metyl, (trans-2-metylcyklopropyl)metyl a (cis-2-metylcyklobutyl)metyl; monoalkenylaminoskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka v alkenylovom zvyšku s alkenylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho alyl, 3-butenyl, 2-butenyl (cis alebo trans), 2-pentenyl, 4-oktenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 2-cy-

klopentenyl a 2-cyklohexenyl; monoarylamínoskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka s arylovým zvyškom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho fenyl a naftyl; aralkylaminoskupinu so 7 až 10 atómami uhlíka s aralkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 2-fenyletyl, 1-fenyletyl, 2-(naftyl)metyl, 1-(naftyl)metyl a fenylpropyl; monoarylamínoskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, ktorej arylový zvyšok je substituovaný substituentmi zvolenými zo súboru zahŕňajúceho acyl s 1 až 5 atómami uhlíka, acylamino s 1 až 5 atómami uhlíka, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, monoalkylamino alebo dialkylamino s 1 až 8 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylsulfonyl s 1 až 4 atómami uhlíka, amino, karboxy, kyano, halogén, hydroxy, nitro a trihalogénalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka; symetrickú dialkylaminoskupinu s priamymi alebo rozvetvenými alkylovými zvyškami s 2 až 14 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho dimetyl-, dietyl-, diizopropyl-, di-n-propyl-, dibutyl- a diizobutylaminoskupinu; symetrickú dicykloalkylaminoskupinu s cykloalkylovými zvyškami s 3 až 14 atómami uhlíka, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho dicyklopropyl-, dicyklobutyl-, dicyklopentyl-, dicyklohexyl- a dicykloheptylamínoskupinu; nesymetrickú dialkylaminoskupinu s priamymi alebo rozvetvenými alkylovými zvyškami s 3 až 14 atómami uhlíka, pričom celkový počet atómov uhlíka v oboch substituentoch nie je vyšší ako 14; nesymetrickú dicykloalkylaminoskupinu s cykloalkylovými zvyškami s 4 až 14 atómami uhlíka, pričom celkový počet atómov uhlíka v oboch substituentoch nie je vyšší ako 14; azacykloalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka a substituovanú azacykloalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho aziridín, azetidín, pyrrolidín, piperidín, 4-metylpiperidín, 2-metylpyrrolidín, cis-3,4-dimetylpyrrolidín, trans-3,4-dimetylpyrrolidín, 2-azabicyklo[2.1.1]hex-2-yl, 5-azabicyklo[2.1.1]hex-5-yl, 2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 7-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl a 2-azabicyklo[2.2.2]okt-2-yl a diastereoméry a enantioméry týchto azacykloalkylových a substituovaných azacykloalkylových skupín s 2 až 8 atómami uhlíka; 1-aza-oxacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho morfolín a 1-aza-5-oxocykloheptyl; substituovanú 1-aza-oxacykloalkylovou skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2-alkylmorfolín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, 3-alkylizoxazolidín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, tetrahydrooxazín a 3,4-dihydrooxazín; [1,n]-diazacykloalkylskupinu a substituovanú [1,n]-diazacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho piperazín, 2-alkylpiperazín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 4-alkylpiperazín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 2,4-dimetyl-piperazín, 4-alkoxy-piperazín s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 4-aryloxy-piperazín s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti, 4-hydroxypiperazín, 2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 2,5-diaza-5-metylbicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 2,3-diaza-3-metylbicyklo[2.2.2]okt-2-yl, 2,5-diaza-5,7-dimetylbicyklo[2.2.2]okt-2-yl a diastereoméry alebo enantioméry tejto [1,n]-diazacykloalkylskupiny a substituované [1,n]-diazacykloalkylskupiny; 1-azatiacykloalkylskupinu a substituovanú 1-azatiacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho tiomorfolín, 2-alkyltiomorfolín s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a 3-cykloalkyltiomorfolín s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti; N-azolylskupinu a substituovanú N-azolylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 1-imidazolyl, 2-alkyl-1-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 3-alkyl-1-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 1-pyrolýl, 2-alkyl-1-pyrolýl s 1 až 3 ató-

mami uhlíka v alkylovej časti, 3-alkyl-1-pyrazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, indolyl, 1-(1,2,3-triazolyl), 4-alkyl-1-(1,2,3-triazolyl) s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 5-alkyl-1-(1,2,3-triazolyl) s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, 4-(1,2,4-triazolyl), 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl a benzimidazolyl; (heterocyklyl)aminoskupinu, v ktorej je heterocyklický zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho 2- alebo 3-furanyl, 2- alebo 3-tienyl, 2-, 3- alebo 4-pyridyl, 2- alebo 5-pyridaziny, 2-pyrazinyl, 2-imidazolyl, benzimidazolyl a benzotiazolyl a substituovanú (heterocyklyl)aminoskupinu (v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho priame a rozvetvené alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; (heterocyklyl)metylaminoskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2- alebo 3-furylmetylamino, 2- alebo 3-tienylmetylamino, 2-, 3- alebo 4-pyridylmetylamino, 2- alebo 5-pyridazinylmetylamino, 2-pyrazinylmetylamino, 2-(imidazolyl)metylamino (benzimidazolyl)metylamino a (benzotiazolyl)metylamino a substituovanú (heterocyklyl)metylaminoskupinu, definovanú (v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho priame a rozvetvené alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; karboxyalkylaminoskupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti zvolenú zo zvyškov kyseliny aminooctovej, kyseliny α -aminopropiónovej, kyseliny β -aminopropiónovej, kyseliny α -aminomaslovej a kyseliny β -aminomaslovej a enantioméry týchto karboxyalkylaminoskupín s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti; alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku zvolenom zo súboru zahŕňajúceho metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, allyloxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, 1,1-dimetyloxykarbonyl, n-butoxykarbonyl a 2-metylpropoxykarbonyl; alkoxyaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (v ktorej sú alkoxylové substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho metoxy, etoxy, n-propoxy, 1-metyloxy, n-butoxy, 2-metylpropoxy a 1,1-dimetyloxy; cykloalkoxyaminoskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka obsahujúce cykloalkoxylové zvyšky, ktoré sú zvolené zo súboru zahŕňajúceho cyklopropoxy, trans-1,2-dimetylcyklopropoxy, cis-1,2-dimetylcyklopropoxy, cyklobutoxy, cyklopentoxy, cyklohexoxy, cykloheptoxy, cyklooctoxy, bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy, bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy a diastereoméry a enantioméry týchto cykloalkoxyaminoskupín s 3 až 8 atómami uhlíka; aryloxyaminoskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenoxylamino, 1-naftylamino a 2-naftylamino; arylalkoxyaminoskupinu so 7 až 11 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyloxyamino, 2-fenyletoxyamino, 1-fenyletoxyamino, 2-(naftyl)metyloxyamino, 1(naftyl)metyloxyamino a fenylpropoxyamino; R^5 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka, ako je benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo fenylpropyl; heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým alebo nasýteným kruhom obsahujúce 1 heteroatóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina, všeobecného vzorca

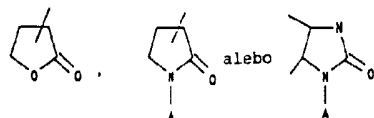


kde Z predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je pyrrolyl, N-metylindolyl, indolyl, 2-pyrrolidinyl, 3-

-pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, benzo-furanyl, tetrahydrotienyl, tienyl, benzotienyl alebo selénazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina, všeobecného vzorca

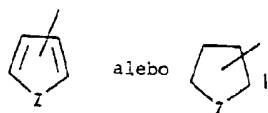


kde každý zo symbolov Z a Z^1 predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je imidazolyl, pyrazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, tiazolyl, benzotiazolyl, 3-alkyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridyl alebo pyridylimidazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm, všeobecného vzorca

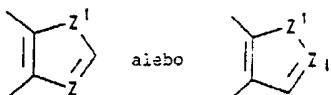


[kde A predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; arylskupinu s 6 atómami uhlíka; substituovanú arylskupinu s 6 atómami uhlíka (v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trihalogénalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a karboxyskupinu); aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl], ako sú zvyšky gama-butyrolaktámu, gama-butyrolaktónu, imidazolidínou alebo N-aminoimidazolidínou, šesťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce 1 až 3 heteroatómy dusíka, ako je pyridyl, pyridaziny, pyrazinyl, sym-triazinyl, nesym-triazinyl, pyrimidinyl alebo alkyltiopyridaziny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a šesťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm, ako je 2,3-dioxo-1-piperaziny, 4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny, 4-metyl-2,3-dioxo-1-piperaziny, 4-cyklopropyl-2-dioxo-1-piperaziny, 2-dioxomorfolinyl alebo 2-dioxotiomorfolinyl; skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nCOOR^7$, kde n predstavuje číslo 0 až 4 a R^7 predstavuje zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl;

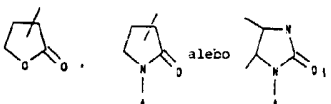
R^6 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka, ako je benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo fenylpropyl; heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým alebo nasýteným kruhom obsahujúce 1 heteroatóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina, všeobecného vzorca



kde Z predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je pyrolyl, N-metylmindolyl, indolyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-pyrolinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, benzofuranyl, tetrahydrotienyl, tienyl, benzotienyl alebo selénazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je prípadne prikonenzovaná benzoskupina alebo pyridoskupina, všeobecného vzorca



kde každý zo symbolov Z a Z¹ predstavuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ako je imidazolyl, pyrazolyl, benzimidazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, tiazolyl, benzotiazolyl, 3-alkyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridyl alebo pyridylimidazolyl, päťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm, všeobecného vzorca



[kde A predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; arylskupinu s 6 atómami uhlíka; substituovanú arylskupinu s 6 atómami uhlíka (v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trihalogénalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a karboxyskupinu); aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl], ako sú zvyšky gama-butyrolaktámu, gama-butyrolaktónu, imidazolidínou alebo N-aminoimidazolidínou, šesťčlenné heterocyklické zvyšky s aromatickým kruhom obsahujúce 1 až 3 heteroatómy dusíka, ako je pyridyl, pyridazyl, pyrazinyl, sym-triazinyl, nesym-triazinyl, pyrimidinyl alebo alkyltiopyridazyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a šesťčlenné heterocyklické zvyšky s nasýteným kruhom obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy dusíka, kyslíka, síry alebo selénu, ku ktorým je privesený kyslíkový heteroatóm, ako je 2,3-dioxo-1-piperazyl, 4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazyl, 4-metyl-2,3-dioxo-1-piperazyl, 4-cyklopropyl-2-dioxo-1-piperazyl, 2-dioxomorfolinyl alebo 2-dioxomorfolinyl; skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nCOOR^7$, kde n predstavuje číslo 0 až 4 a R⁷ predstavuje zvyšok zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl; aryl skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α-naftyl a β-naftyl; pričom obidva symboly R⁵ a R⁶ nepredstavujú súčasne atómy vodíka; alebo

R⁵ a R⁶ dohromady predstavujú skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nB(CH_2)_m$, kde B predstavuje skupinu (CH₂)_n, v ktorej n znamená číslo 0 až 1, skupinu -NH-, -N-alkyl [v ktorej je alkyl priamy alebo rozvetvený a obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka], -N-alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm kyslíka, atóm síry alebo ich substituované analógy zvolené zo súbo-

atómy uhlíka], -N-alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm kyslíka, atóm síry alebo ich substituované analógy zvolené zo súboru zahŕňajúceho zvyšky (L alebo D)prolinu, etyl(L alebo D)prolinátu, morfolinu, pyrolidinu alebo piperidínu; a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplex s kovmi.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho chlór a fluór, alebo trifluórmétánsulfonyloxy skupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho chlór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom, keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R¹ predstavuje metyl alebo etyl,

R² predstavuje metyl alebo etyl;

R³ predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl a etyl;

R⁴ predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl a etyl;

pričom keď má symbol R³ iný význam ako symbol R⁴, je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemat) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry);

W predstavuje aminoskupinu; monoalkylaminoskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka a priamym alebo rozvetveným alkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl a 1-metylpropyl; monocykloalkylaminoskupinu s 3 až 4 atómami uhlíka s cykloalkylovým reťazcom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho cyklopropyl a cyklobutyl; azacykloalkylskupinu s 4 až 5 atómami uhlíka a substituovanú azacykloalkylskupinu s 4 až 5 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho pyrolidinyl, piperidinyl a 4-metypiperidinyl; 1-azaoxacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho morfolinyl; [1,n]-diazacykloalkylskupinu a substituovanú [1,n]-diazacykloalkylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho piperazinyl a 4-alkylpiperazinyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti; N-azolylskupinu a substituovanou N-azolylskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 1-imidazolyl, 2-alkyl-1-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku a 3-alkyl-imidazolyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; (heterocyklyl)metylaminoskupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho 2-, 3- alebo 4-pyridylmetylaminu; karboxyalkylaminoskupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku zvolenú zo súboru zahŕňajúceho zvyšok kyseliny aminoctovej, kyseliny α-aminopropiónovej, kyseliny β-aminopropiónovej, kyseliny α-aminomaslovej a kyseliny β-aminomaslovej a enantioméry týchto karboxyalkylaminoskupín s 2 až 4 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku;

R⁵ predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl;

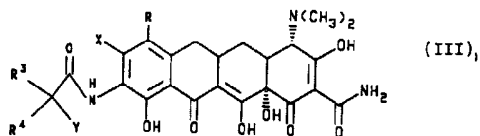
R⁶ predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, n-propyl a 1-metyletyl;

pričom obidva symboly R⁵ a R⁶ nepredstavujú súčasne atómy vodíka; alebo

R⁵ a R⁶ spolu predstavujú skupinu všeobecného vzorca $-(CH_2)_nB(CH_2)_m$, kde B predstavuje skupinu (CH₂)_n, v ktorej n znamená číslo 0 až 1, skupinu -NH-, -N-alkyl [v ktorej je alkyl priamy alebo rozvetvený a obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka], -N-alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm kyslíka, atóm síry alebo ich substituované analógy zvolené zo súbo-

ru zahŕňajúceho zvyšky (L alebo D)prolinu, etyl(L alebo D)prolinátu, morfolínu, pyrrolidínu alebo piperidínu; a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplexy s kovmi.

3. Zlúčeniny všeobecného vzorca (III)



kde

Y predstavuje skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_nX'$, kde n predstavuje číslo s hodnotou 0 až 5 a X' predstavuje halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód;

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód, alebo trifluórmétánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom, keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R^1 predstavuje atóm vodíka,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl alebo 1,1-dimetyletyl;

keď R^1 predstavuje metyl alebo etyl,

R^2 predstavuje metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R^1 predstavuje n-propyl,

R^2 predstavuje n-propyl, 1-metyletyl, n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R^1 predstavuje 1-metyletyl,

R^2 predstavuje n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

keď R^1 predstavuje n-butyl,

R^2 predstavuje n-butyl, 1-metylpropyl alebo 2-metylpropyl;

a keď R^1 predstavuje 1-metylpropyl,

R^2 predstavuje 2-metylpropyl;

R^3 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, heptyl a oktyl; α -merkaptalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho merkaptometyl, α -merkaptometyl, α -merkaptometyl, α -merkaptopropyl a α -merkaptobutyl; α -hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho hydroxymetyl, α -hydroxyetyl, α -hydroxy-1-metyletyl, α -hydroxypropyl a α -hydroxybutyl; karboxyalkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenyl, α -naftyl a β -naftyl; substituovanú arylskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho hydroxy, halogén, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, trihalogénalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, nitro, amino, kyano, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylamino s 1 až 3 atómami uhlíka a karboxy]; aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl a fenylpropyl; substituovanú aralkylskupinu so 7 až 9 atómami uhlíka [v ktorej sú substituenty zvolené zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, nitro, hydroxy, amino, mono- alebo dialkylamino s 1 až 4 atómami uhlíka v každom z, alkylových zvyškov, alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonyl s 1 až 4 atómami uhlíka, kyano a karboxy];

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl a hexyl; pričom, keď má symbol R^3 iný význam ako symbol R^4 , je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DL (t. j. ide o racemát) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry); a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplexy s kovmi ako medziprodukt prípravy zlúčenín podľa nároku 1.

4. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde

Y predstavuje skupinu všeobecného vzorca $(CH_2)_nX'$, kde n predstavuje číslo s hodnotou 0 až 5 a X' predstavuje halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, fluór a jód;

X predstavuje atóm halogénu zvoleného zo súboru zahŕňajúceho chlór a fluór, alebo trifluórmétánsulfonyloxyskupinu;

R predstavuje vodík, halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho chlór a jód; alebo skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$,

pričom, keď R predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$ a R^1 predstavuje metyl alebo etyl,

R^2 predstavuje metyl alebo etyl;

R^3 predstavuje atóm vodíka; priamu alebo rozvetvenú alkylskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl a etyl;

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka zvolenú zo súboru zahŕňajúceho metyl a etyl;

pričom, keď má symbol R^3 iný význam ako symbol R^4 , je stereochemia na asymetrickom atóme uhlíka (t. j. atóme uhlíka, ktorý nesie substituent W) buď DZ (t. j. ide o racemát) alebo L alebo D (t. j. ide o individuálne enantioméry); a ich farmakologicky vhodné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo komplexy s kovmi.

5. Zlúčeniny podľa nároku 1 alebo 3, v ktorých soli a komplexy zahŕňajú soli a komplexy s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, fosforečnou, dusičnou, sírovou, octovou, benzoovou a citrónovou, cysteínom, kyselinou fumárovou, glykolovou, maléinovou, jantárovou, vínovou, alkylsulfonylovou a arylsulfonylovou, hliníkom, vápnikom, železom, horčíkom alebo mangánom.

6. Zlúčeniny podľa nároku 1, zvolené zo súboru zahŕňajúceho

disulfát [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-9-[[[(dimetylamino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid];

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-9-[[[(dimetylamino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid];

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4,7-(dimetylamino)-9-[[[(dimetylamino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid];

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[[[(butylamino)acetyl]amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid];

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-9-[[[(3-metylcyklobutyl)amino]acetyl]amino]-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid];

[7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,

10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny-1H-pyrol-1-acetamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-9-[[[(1,1-dimetyletyl)amino]acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-[[[(cyklopropylamino)acetyl]amino]-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-[[[(cyklobutylamino)acetyl]amino]-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-1-pyrolidinacetamid;
 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-[3-metyl-1-pyrolidinacetamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[[(propylamino)acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[1-oxo-2-(propylamino)propyl]amino]-2-naftacénkarboxamid;
 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-alfa-cyklobutyltetrahydro-2H-1,2-izoxazin-2-acetamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[feny][fenylmetyl]amino]acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid;
 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-alfa-cyklopropyl-alfa-metyl-1-azetidínacetamid;
 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-alfa-(1,1-dimetyletyl)-(3-metyl-4-morfolín)acetamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-9-[[2,4-difluórfenyl] [(2-fenyletyl)amino]acetyl]amino]-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-alfa-(metoxyamino)-alfa-metyl-2-furánacetamid;
 Metylester 7S-(7alfa,10aalfa)]-4-[[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-amino-3-[(1,1-dimetyletyl)amino]-4-oxobutánovej kyseliny;
 Metylester 7S-(7alfa,10aalfa)]-4-[[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]amino-3-(dimetylamino)-4-oxobutánovej kyseliny;
 Metylester 7S-(7alfa,10aalfa)]-4-[[[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]amino]carbonyl]-1-pyrolidinbutánovej kyseliny;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-4,7-bis(dimetylamino)-9-[[[(dimetylamino)acetyl]amino]-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[[[(butylamino)acetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-[(pentylamino)acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid;
 Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[[(propylamino)acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid;
 Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-9-[cyklopropylmetylamino]acetyl]amino]-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 Dihydrochlorid 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-1-pyrolidinacetamid;
 Dihydrochlorid 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-1-piperidinacetamid;
 Dihydrochlorid 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-5-azabicyklo[2.1.1]hexan-5-acetamid;
 Dihydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-9-[[[(cyklobutylamino)acetyl]amino]-4-dimetylamino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 Dihydrochlorid 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-alfa-etyl-1H-imidazol-1-acetamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-9-[[2-(dietylamino)-1-oxopropyl]amino]-4-dimetylamino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 Metylester [7S-(7alfa,10aalfa)]-1-[2-[[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-amino]-1-metyl-2-oxo]prolínu;
 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-alfa(4-hydroxyfenyl)-6-metyl-2,6-diazabicyklo[2.1.1]heptán-2-acetamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-9-[[[(dimetylamino)(2-fluórfenyl)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-9-[[1-(4-metoxo-1-piperazinyl)-4-pentenyl]amino]-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

-dioxo-9-[[1-oxo-4-fenyl-2-[(fenylmetoxy)amino]butyl]-amino]-2-naftacénkarboxamid;
 7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-3-chlór-7-(dimetylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacényl]-alfa-4-pyridyl-5-azabicyklo[2.1.1]hexán-5-acetamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-4-(dimetylamino)-9-[[[(dimetylamino)-acetyl]amino]-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;
 [4S-(4alfa,12aalfa)]-4-(dimetylamino)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[[(propylamino)acetyl]amino]-2-naftacénkarboxamid a

[4S-(4alfa,12aalfa)]-4-(dimetylamino)-9-[[[(dimetylamino)-acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-8-[[[(trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]-2-naftacénkarboxamid.

7. Zlúčeniny podľa nároku 3, zvolené zo súboru zahŕňajúceho

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(chlóracetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brómacetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-brómpropionyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-brómcyklobutylacetyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[1-oxo-2-(propylamino)propyl]amino]-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-bróm-alfa-cyklopropylpropionyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-bróm-2,2-dimetylbutyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-bróm-2,4-difluórfenyl)acetyl]amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-bróm-(2-furyl)propionyl)amino]-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-bróm-(3-metoxycarbonylpropionyl)amino)-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-bróm-(4-metoxycarbonylbutyl)amino)-8-chlór-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brómacetyl)amino]-4,7-bis(dimetylamino)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brómacetyl)amino]-4,7-bis(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-8-[[[(trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]-2-naftacénkarboxamid.

trahydroxy-1,11-dioxo-8-[[[(trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]-2-naftacénkarboxamid;

Hydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(chlóracetyl)amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brómacetyl)amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

Hydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(chlórpropionyl)amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

Hydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(chlórbutyl)amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

Hydrochlorid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(4-hydroxyfenyl)-alfachlóracetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(2-fluórfenyl)-alfabromacetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(2-bróm-4-penteno)amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

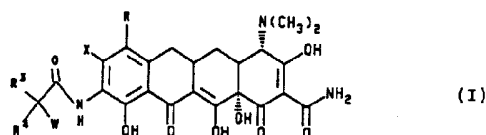
Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(alfa-brómfenylbutyl)amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

Hydrobromid [4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(4-pyridyl)-alfabromacetyl]amino]-8-chlór-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid;

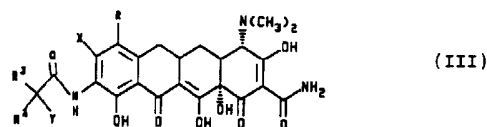
[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brómacetyl)amino]-4-(dimetylamino)-8-fluór-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid a

[4S-(4alfa,12aalfa)]-9-[(brómacetyl)amino]-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-8-[[[(trifluórmetyl)sulfonyl]oxy]-2-naftacénkarboxamid.

8. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo ich solí s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo ich komplexov s kovmi



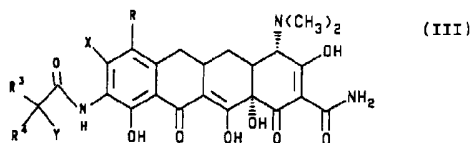
podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa 9-[(halogénacyl)amido]-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín všeobecného vzorca (III) alebo jeho soľ s organickou alebo anorganickou kyselinou alebo jeho komplex s kovom



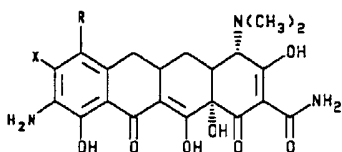
podľa nároku 3 nechá reagovať s nukleofilnou zlúčeninou všeobecného vzorca WH, kde W má význam uvedený v ná-

roku 1, v polárnom protickom alebo polárnom aprotickom rozpúšťadle a v inertnej atmosfére.

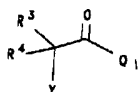
9. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca (III) alebo ich solí s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo ich komplexov s kovmi



podľa nároku 3, vyznačujúci sa tým, že sa 9-amino-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín všeobecného vzorca

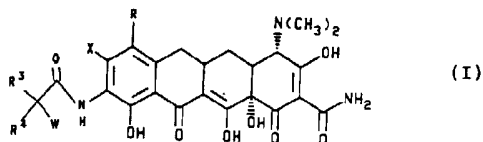


alebo jeho soľ s organickou alebo anorganickou kyselinou alebo jeho komplex s kovom nechá reagovať s priamym alebo rozvetveným halogénacylhalogenidom všeobecného vzorca

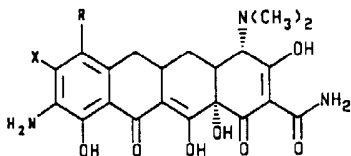


kde Y, R³ a R⁴ majú význam uvedený v nároku 1 a Q predstavuje halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, jód a fluór, v inertnom rozpúšťadle, v polárnom protickom rozpúšťadle a v prítomnosti bázy.

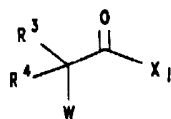
10. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich solí s organickými alebo anorganickými kyselinami alebo ich komplexov s kovmi



podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa 9-amino-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín všeobecného vzorca

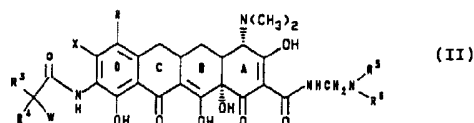


alebo jeho soľ s organickou alebo anorganickou kyselinou alebo jeho komplex s kovom nechá reagovať s priamym alebo rozvetveným chloridom kyseliny všeobecného vzorca

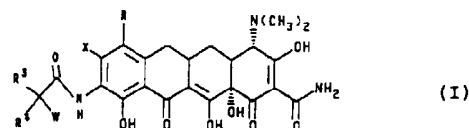


kde R³, R⁴ a W majú význam uvedený v nároku 1 a X predstavuje halogén zvolený zo súboru zahŕňajúceho bróm, chlór, jód a fluór, vo vhodnom činidle viažucom kyseliny a vhodnom rozpúšťadle.

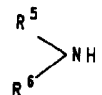
11. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca (II)



podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa 9-[(substituovaný glycylo)amido]-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demetyl-6-deoxytetracyklín všeobecného vzorca (I)



podľa nároku 1 nechá reagovať s primárnym aminorom všeobecného vzorca R⁵NH₂ alebo sekundárnym aminorom všeobecného vzorca



kde R⁵ a R⁶ majú význam uvedený v nároku 1, za prítomnosti formaldehydu.

12. Zlúčeniny podľa nároku 1 na prevenciu, liečbu alebo potlačovanie bakteriálnych infekcií teplokrvných živočíchov.

13. Farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmakologicky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 v spojení s farmaceuticky vhodným nosičom.

14. Veterinárny prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmakologicky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 v spojení s farmaceuticky vhodným nosičom.

15. Zlúčeniny podľa nároku 1 na prevenciu, liečbu alebo potlačovanie bakteriálnych infekcií teplokrvných živočíchov, ktoré sú spôsobené baktériami, majúciimi determinanty TetM a TetK rezistencie.

Koniec dokumentu