PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 252

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

(21) Číslo přihlášky: **1993 - 1616**

(22) Přihlášeno: **06.08.1993**

(30) Právo přednosti:
13.08.1992 US 1992/928578

(40) Zveřejněno: **16.03.1994**
(Věstník č. 3/1994)

(47) Uděleno: **18.10.2001**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12.12.2001**
(Věstník č. 12/2001)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 C 237/26
A 61 K 31/65
A 61 P 31/00

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(73) Majitel patentu:
AMERICAN CYANAMID COMPANY, Wayne, NJ, US;

(72) Původce vynálezu:
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) Zástupce:
Čermák Karel JUDr. advokát, Národní 32, Praha 1, 11000;

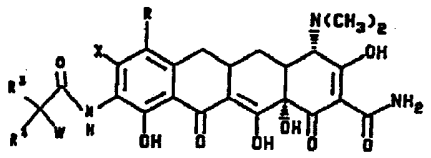
(54) Název vynálezu:

7-(Substituované)-8-(substituované)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracykliny, způsoby jejich výroby a farmaceutické a veterinární přípravky na jejich bázi

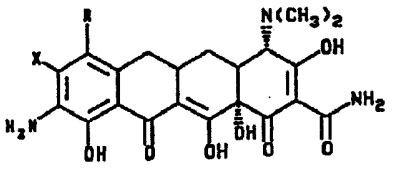
(57) Anotace:

7-(Substituované)-8-(substituované)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracykliny obecného vzorce I, kde X je halogen; R je H nebo $-NR^1R^2$, kde R^1 a R^2 je vždy alkyl s 1 až 3 C; R^3 a R^4 je vždy H; a W je monoalkylamino s 1 až 6 C, mono[(cykloalkyl)alkyl]amino se 3 až 6 C v cykloalkylu a 1 až 3 C v alkylu; dialkylamino se 2 až 6 C, nebo halogen; a jejich farmakologicky vhodné soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Způsob výroby tetracyklinů vzorce I, kde W není halogen, při němž se na příslušnou sloučeninu vzorce I, kde W je halogen, působí nukleofilní sloučeninou W'H, kde W' je W s výjimkou halogenu. Způsob výroby tetracyklinů vzorce I, při němž se pro výrobu sloučenin, kde W je halogen, na příslušnou sloučeninu vzorce X působí příslušným halogenacylhalogenidem $(R^3, R^4, Y)C-C(=O)Q$, kde Y a Q je vždy halogen, nebo se pro výrobu všech sloučenin vzorce I na příslušnou sloučeninu vzorce X působí příslušným chloridem kyseliny vzorce $(R^3, R^4, W)C-C(=O)X$, kde X je halogen.

Tetracykliny obecného vzorce I pro použití na prevenci, léčbu nebo potlačování bakteriálních infekcí teplokrevných živočichů, včetně infekcí vyvolaných bakteriemi s determinanty TetM a TetK rezistence. Příslušné farmaceutické a veterinární přípravky na bázi těchto sloučenin.



(I)



(X)

CZ 289252 B6

7–(Substituované)–8–(substituované)–9–[(substituovaný glycyl)amido]–6–demethyl–6–deoxytetracykliny, způsoby jejich výroby a farmaceutické a veterinární přípravky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká nových [4S–(4alfa,12aalfa)]–4–(dimethylamino)–7–(substituovaných)–8–(substituovaných)–9–[[(substituovaný amino)substituovaný]amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidů, které jsou v dalším textu označovány názvem 7–(substituované)–8–(substituované)–9–[(substituovaný glycyl)amido]–6–demethyl–6–deoxytetracykliny. Tyto sloučeniny vykazují antibiotickou účinnost proti širokému spektru organismů, včetně organismů, které jsou rezistentní proti tetracyklinům. Z toho důvodu jsou tyto látky užitečné jako antibiotika.

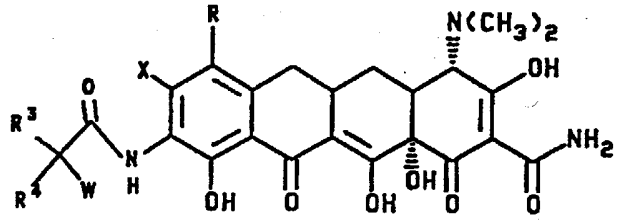
Vynález se také týká způsobů výroby těchto sloučenin a farmaceutických a veterinárních přípravků na jejich bázi.

Dosavadní stav techniky

Jako jeden z prvních patentů vztahujících se ke sloučeninám s podobnou strukturou je možno uvést US patent 2 482 055 týkající se aureomycinu. Různých tetracyklinových derivátů a způsobů jejich výroby a aplikací se postupně dále týkají patenty US 3 007 965, 3 043 875, 3 200 149, 3 226 436, 3 338 963, 3 341 585, 3 360 557, 3 360 561, 3 518 306, 5 021 407, Re. 26253 a Re. 26271. Z nepatentových publikací je možno uvést publikace Chopra, Handbook of Experimental Pharmacology, sv. 78, 317 až 392, Springer Verlag (1985); Levy, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, sv. 33, č. 8, 1373 až 1374 (srpen 1989) a Salyers, Molecular Microbiology 4(1), 151 až 156 (1990). V žádné z výše uvedených publikací nejsou popsány aspekty tohoto vynálezu uvedené dále, ať již konkrétně nebo tak, že by bylo z těchto dokumentů možno jednotlivé aspekty tohoto vynálezu odvodit bez vynaložení vynálezeckého úsilí.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou 7–(substituované)–8–(substituované)–9–[(substituovaný glycyl)-amido]–6–demethyl–6–deoxytetracykliny obecného vzorce I



(I),

kde

X představuje atom halogenu;

R představuje atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce $-NR^1R^2$, v níž R^1 a R^2 představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

R^3 a R^4 představuje vždy atom vodíku; a

W představuje monoalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, mono[(cykloalkyl)alkyl]aminoskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo atom halogenu;

a jejich farmakologicky vhodné soli s organickými nebo anorganickými kyselinami.

Ve výhodném provedení jsou předmětem vynálezu tetracykliny obecného vzorce I, kde

X představuje atom chloru;

R představuje atom vodíku nebo dimethylaminoskupinu;

R^3 a R^4 představuje vždy atom vodíku; a

W představuje methylaminoskupinu, butylaminoskupinu, pentylaminoskupinu, cyklopropylmethylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu nebo atom chloru;

a jejich farmakologicky vhodné soli s organickými nebo anorganickými kyselinami.

V jiném výhodném provedení vynálezu jsou farmakologicky vhodnými solemi tetracyklinů obecného vzorce I soli s kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou.

Jako konkrétní 7–(substituované)–8–(substituované)–9–[(substituovaný glycyl)amido]–6–demethyl–6–deoxytetracykliny podle vynálezu je možno uvést sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího z

hydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(chloracetyl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,-5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

disulfátu [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,5,-5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4,7–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,-5,5a,6,11,11a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(butylamino)acetyl]amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,-5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid,

dihydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(butylamino)acetyl]amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

dihydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(pentylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu,

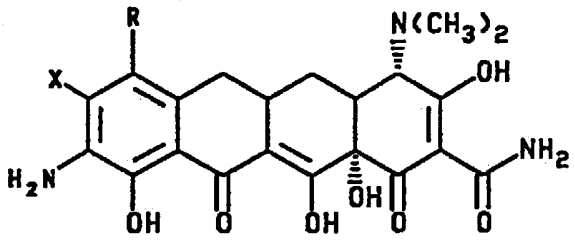
dihydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(methylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu,

dihydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–9–[cyklopropylmethylamino)acetyl]amino]–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a

dihydrochloridu 7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,-6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–1–piperidin-acetamidu.

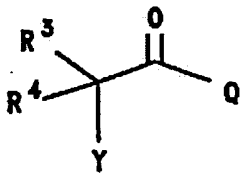
Předmětem vynálezu je dále také způsob výroby tetracyklinů obecného vzorce I, kde W představuje monoalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, mono[(cykloalkyl)alkyl]amino-skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; nebo dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a X, R, R^3 a R^4 mají význam uvedený výše, nebo jejich solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, jehož podstata spočívá v tom, že se na sloučeninu obecného vzorce I, kde W představuje halogen a X, R, R^3 a R^4 mají význam uvedený výše nebo její sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou působí nukleofilní sloučeninou obecného vzorce W'H, kde W' představuje monoalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, mono[(cykloalkyl)alkyl]aminoskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; nebo dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, v polárním protickém nebo polárním aprotickém rozpouštědle a v inertní atmosféře.

Předmětem vynálezu je dále také způsob výroby tetracyklinů obecného vzorce I, kde W představuje halogen a X, R, R^3 a R^4 mají význam uvedený výše, nebo jejich solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, jehož podstata spočívá v tom, že se 9–amino–7–(substituovaný)–8–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin obecného vzorce X



(X),

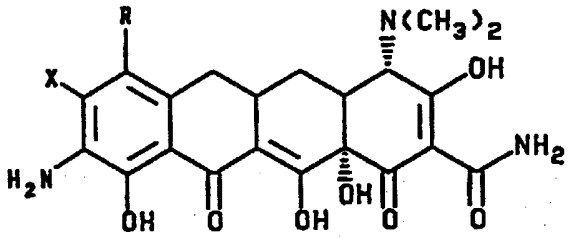
nebo jeho sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou nechá reagovat s přímým nebo rozvětveným halogenacylhalogenidem obecného vzorce



,

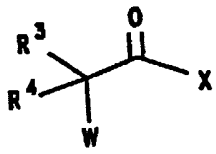
kde Y a Q představuje vždy atom halogenu a R^3 a R^4 mají význam uvedený výše, v inertním rozpouštědle, v polárním protickém rozpouštědle a za přítomnosti báze.

Dále je předmětem vynálezu také způsob výroby tetracyklinů obecného vzorce I nebo jejich solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, jehož podstata spočívá v tom, že se 9–amino–7–(substituovaný)–8–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin obecného vzorce X



(X) ,

nebo jeho sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou nechá reagovat s přímým nebo rozvětveným chloridem kyseliny obecného vzorce



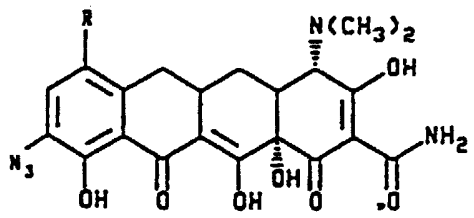
,

kde R^3, R^4 a W mají význam uvedený výše a X představuje halogen, ve vhodném činidle vázajícím kyseliny a vhodném rozpouštědle.

Předmětem vynálezu jsou také 7–(substituované)–8–(substituované)–9–[(substituovaný glycyl)-amido]–6–demethyl–6–deoxytetracykliny obecného vzorce I definované výše pro použití na prevenci, léčbu nebo potlačování bakteriálních infekcí teplokrevných živočichů, včetně prevence, léčby nebo potlačování bakteriálních infekcí teplokrevných živočichů, které jsou způsobeny bakteriemi, vykazujícími determinanty TetM a TetK rezistence.

Dále je předmětem vynálezu také farmaceutický nebo veterinární přípravek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje farmakologicky účinné množství 7–(substituovaného)–8–substituovaného)–9–[(substituovaný glycyl)amido]–6–demethyl–6–deoxytetracyklinu obecného vzorce I nebo jeho soli s organickou nebo anorganickou kyselinou obecného vzorce I podle nároku 1 ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu a jejich prekurzory je možno snadno vyrábět způsoby znázorněny v následujících schématech.

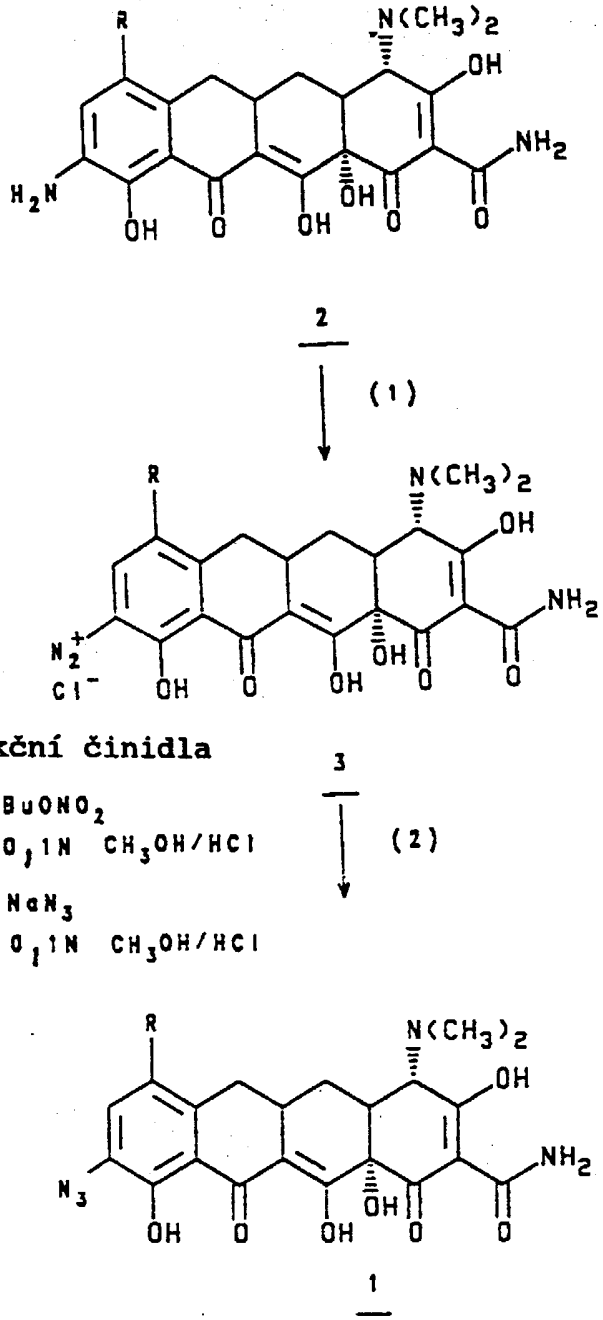


(1)

1a. $R = NR^2R^3$, R^2 je totožný s R^3
1b. $R = NR^2R^3$, R^2 je rozdílný od R^3
1c. R = X, X = halogen, vodík

Výchozí 9–azido–7–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 1, který je popsán obecným vzorcem I, se připravuje podle schématu 1

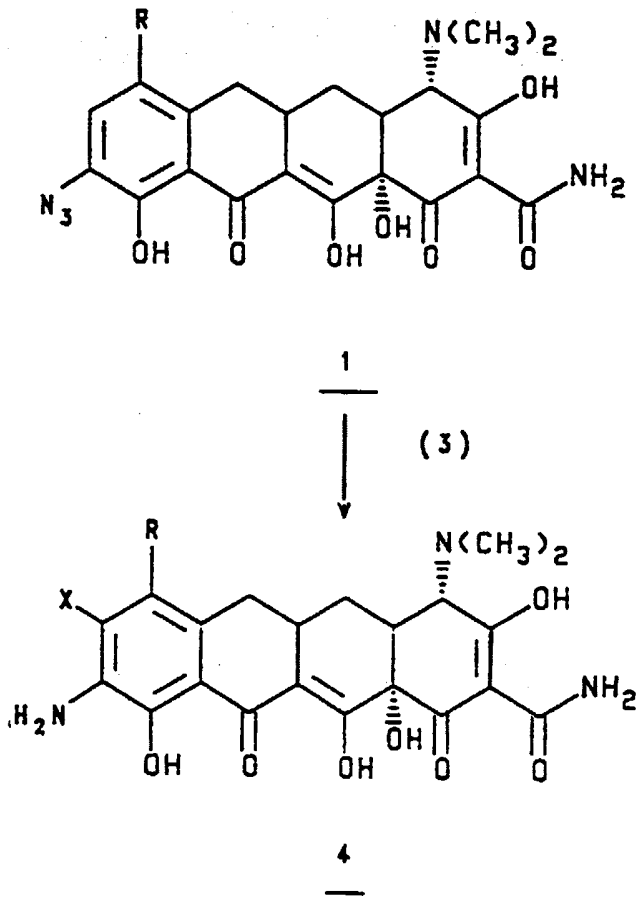
Schéma 1



Při způsobu znázorněném ve schématu 1 se 9–amino–7–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 2 nebo jeho sůl s minerální kyselinou, jako je halogenid, rozpustí v 0,1N methanolickém chlorovodíku a na vzniklý roztok se po dobu 5 minut až 8 hodin působí při –20 až 45 °C nadbytkem n–butylnitritu. Tak se získá 9–diazonium–7–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 3 nebo jeho sůl s minerální kyselinou, jako například halogenid. Vzniklá diazoniová sůl 3 nebo její sůl s minerální kyselinou, jako například halogenid, se rozpustí v 0,1N methanolickém chlorovodíku a na vzniklý roztok se po dobu 5 minut až 8 hodin působí při –5 až

50 °C jedním ekvivalentem azidu sodného. Tak se získá odpovídající 9–azido–7–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 1 nebo jeho sůl s minerální kyselinou, jako je halogenid.

Schéma 2



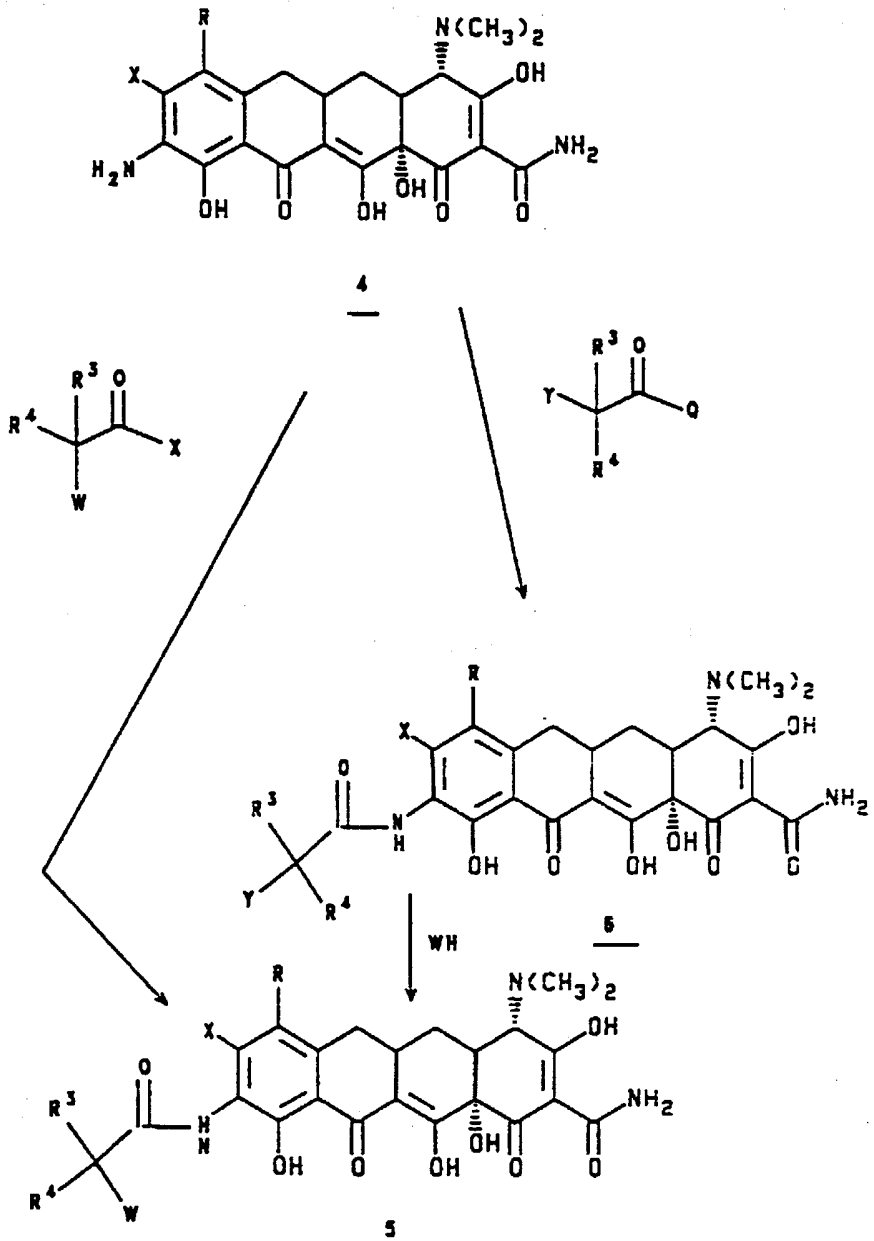
3. silná kyselina

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

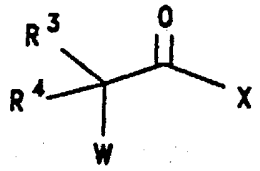
Při postupu znázorněném ve schématu 2 se 9–azido–7–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 1 nebo jeho sůl s minerální kyselinou, jako je halogenid, nechá reagovat po dobu 5 minut až 12 hodin při –5 až 40 °C se silnou kyselinou, jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina methansulfonová, kyselina trifluormethansulfonová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková nebo fluorovodík. Tak se získá 9–amino–7–(substituovaný)–8–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 4 nebo jeho sůl s minerální kyselinou, jako je halogenid.

9–amino–7–(substituovaný)–8–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 4 nebo jeho sůl s minerální kyselinou, jako je halogenid se může podrobit dalším reakcím, které jsou znázorněny ve schématu 3.

Schéma 3



Při postupu znázorněném ve schématu 3 se na 9–amino–7–(substituovaný)–8–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 4 nebo jeho sůl s minerální kyselinou, jako je halogenid, působí při teplotě místnosti po dobu 0,5 až 2 hodin chloridem kyseliny obecného vzorce



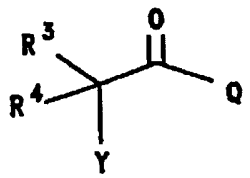
,

kde R^3, R^4, W a X mají výše uvedený význam, za přítomnosti vhodného činidla vázajícího kyseliny, ve vhodném rozpouštědle, za vzniku odpovídajícího 9–[(substituovaný glycyl)amido]–7–(substituovaného)–8–(substituovaného)–6–demethyl–6–deoxytetracyklinu 5 nebo jeho soli s minerální kyselinou, jako je halogenid.

Činidlo vázající kyselinu se volí ze souboru zahrnujícího hydrogenuhličitan sodný, octan sodný, pyridin, triethylamin, N,O–bis(trimethylsilyl)acetamid, N,O–bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid, uhličitan draselný, bázické ionexové pryskyřice a jejich ekvivalenty.

Rozpouštědla se volí ze souboru zahrnujícího vodu, tetrahydrofuran, N–methylpyrrolidon, 1,3–dimethyl–2–imidazolidinon, hexamethylfosforamid, 1,3–dimethyl–3,4,5,6–tetrahydro–2(1H)pyrimidinon, 1,2–dimethoxyethan a jejich ekvivalenty.

Alternativně se podle schématu 3 na 9–amino–7–(substituovaný)–8–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 4 nebo jeho sůl s minerální kyselinou, jako je halogenid, působí α–halogenacylhalogenidem s přímým nebo rozvětveným řetězcem obecného vzorce



,

kde R^3, R^4 a Y mají výše uvedený význam a Q představuje halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod, jako je bromacetylbromid, chloracetylchlorid, 2–brompropionylbromid nebo jejich ekvivalenty, za přítomnosti vhodného činidla vázajícího kyseliny, ve vhodném rozpouštědle, za vzniku odpovídajícího 9–[(halogenacyl)amido]–7–(substituovaného)–8–(substituovaného)–6–demethyl–6–deoxytetracyklinu 6 nebo jeho soli s minerální kyselinou, jako je halogenid.

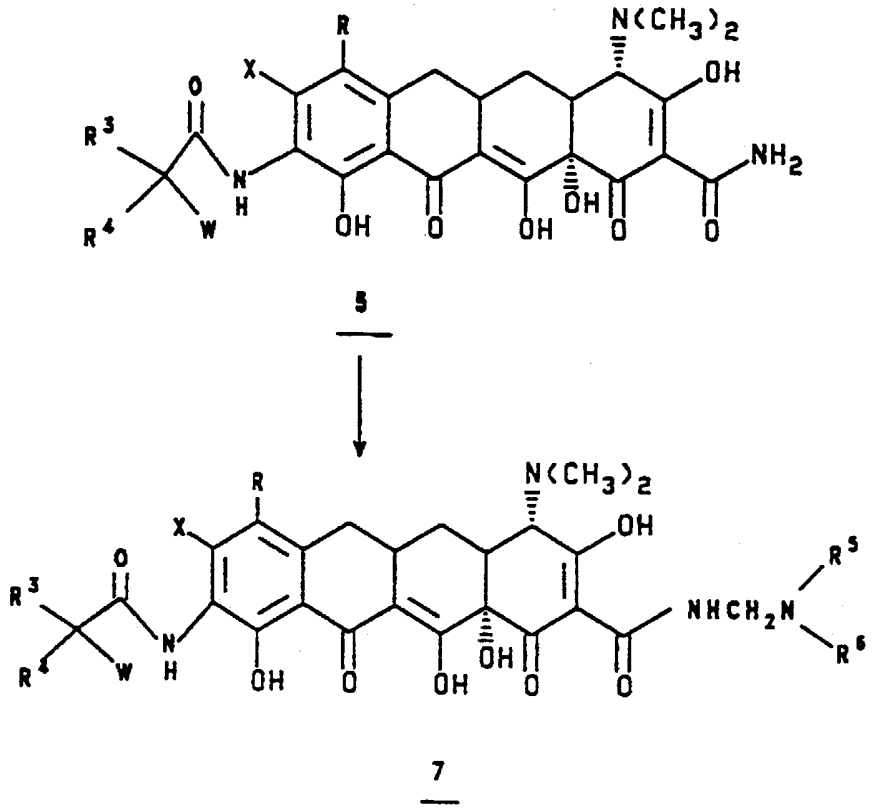
Halogen představovaný symbolem Y a halogenidový halogen představovaný symbolem Q v halogenacylhalogenidu mohou být stejné nebo různé a jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího brom, chlor, jod a fluor. Y představuje skupinu obecného vzorce $(CH_2)_nX'$, kde n představuje číslo s hodnotou 0 až 5 a X' představuje halogen.

Vhodné činidlo vázající kyseliny a vhodné rozpouštědlo bylo definováno výše.

Na 9–[(halogenacyl)amido]–7–(substituovaný)–8–substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin 6 nebo jeho sůl s minerální kyselinou, jako je halogenid, se působí pod inertní atmosférou dusíku, argonu nebo helia nukleofilní sloučeninou obecného vzorce WH, kde symbol W je definován výše, jako je amin nebo substituovaný amin nebo jeho ekvivalent, ve vhodném

rozpouštědle, za vzniku odpovídajícího 9–[(substituovaný glycyl)amido]–7–(substituovaného)–8–(substituovaného)–6–demethyl–6–deoxytetracyklinu 5 nebo jeho soli s minerální kyselinou, jako halogenidu.

Schéma 4



Při postupu podle schématu 4 se sloučenina 5 selektivně N–alkyluje za přítomnosti formaldehydu a buď primárního aminu obecného vzorce R^5NH_2, jako je methylamin, ethylamin, benzylamin, methylglycinát (L nebo D)alanin, (L nebo D)lysin nebo jejich substituované analogy, nebo sekundárního aminu obecného vzorce R^5R^6NH, jako je morfolin, pyrrolidin, piperidin nebo jejich substituované analogy, za vzniku odpovídajícího aduktu typu Mannichovy báze 7.

9–[(Substituovaný glycyl)amido]–7–(substituované)–8–(substituované)–6–demethyl–6–deoxytetracykliny se mohou získat ve formě komplexů s kovy, jako je hliník, vápník, železo, hořčík, mangan nebo ve formě komplexních solí, ve formě solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo ve formě odpovídajících aduktů typu Mannichových bází za použití postupů, které jsou odborníkům v tomto oboru známé (Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers 411–415, 1989). Přednostně se 7–(substituované)–8–(substituované)–6–demethyl–6–deoxytetracykliny získávají ve formě anorganických solí, jako jsou soli kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, jodovodíkové, fosforečné, dusičné nebo sírové nebo ve formě organických solí, jako ve formě acetátů, benzoátů, citrátů, solí cysteinu nebo jiných aminokyselin, fumarátů, glykolátů, maleátů, sukcinátů, tartrátů, alkylsulfonátů nebo arylsulfonátů. V závislosti na stechiometrii použitých kyselin dochází ke tvorbě soli na C(4)–dimethylaminoskupině (za použití jednoho ekvivalentu kyseliny) nebo jak na C(4)–dimethyl-

aminoskupině, tak na substituentu W (za použití dvou ekvivalentů kyseliny). Solím se dává přednost při orálním nebo parenterálním podávání.

Některé ze sloučenin ve výše uvedených schématech obsahují na atomu uhlíku nesoucím substituent W asymetrická centra. Tyto sloučeniny se proto mohou vyskytovat přinejmenším ve dvou stereoizomerních formách. Do rozsahu tohoto vynálezu spadá způsob výroby všech stereoizomerů těchto sloučenin, ať již jsou prosté jiných stereoizomerů nebo jsou s těmito stereoizomery smíseny v jakémkoliv enantiomerním poměru. Absolutní konfigurace všech těchto sloučenin se může stanovit konvenční rentgenovou krystalografií. V průběhu reakčních sekvencí zůstává stereochemie na centrech tetracyklinové jednotky (t.j. C–4, C–4a, C–5a a C–12a) netknuta.

Biologická účinnost

Způsoby vyhodnocování antibakteriální účinnosti in vitro

(tabulka I)

Minimální inhibiční koncentrace (MIC), t.j. nejnižší koncentrace antibiotika, která inhibuje růst zkušebního mikroorganismu, se stanovuje zřeďovací metodou, za použití 0,1 ml Muller–Hinton II agaru (Baltimore Biological Laboratories) na jamku. Používá se koncentrace inokula 1 až 5 x 10^5 CFU/ml a rozmezí koncentrace antibiotika 32 až 0,004 μg/ml. MIC se stanovuje po 18–tihodinové inkubaci při 35 °C v inkubátoru s nuceným oběhem vzduchu. Jako zkušebních mikroorganismů se použije geneticky definovaných kmenů, které jsou citlivé vůči tetracyklinu a geneticky definovaných kmenů, které jsou rezistentní vůči tetracyklinu, buď z toho důvodu, že zabraňují antibiotiku působit na bakteriální ribosomy (tetM) nebo v důsledku působení tetK kódovaného membránového proteinu, který dodává rezistenci vůči tetracyklinu prostřednictvím výtoku antibiotika z buňky, který je závislý na energii.

Výsledky zkoušení

Nárokované sloučeniny vykazují antibakteriální účinnost proti širokému spektru tetracyklin–senzitivních a rezistentních gram–pozitivních a gram–negativních bakterií, zejména proti kmenů E. coli, S. aureus a E. faecalis, obsahujícím determinanty rezistence tetM (tabulka I). Jak je zřejmé z tabulky I, pozoruhodný je zejména 8–chlor–9–(N,N–dimethylglycylamido)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin, který vykazuje výbornou účinnost in vitro proti tetracyklin–rezistentním kmenům obsahujícím determinant resistence tetM (jako je S. aureus UBMS 88–5, S: aureus UBMDS 90–1 a 90–2, E. coli UBMS 89–1 a 90–4) a je stejně účinný jako minocyklin proti susceptibilním kmenům.

Nejdůležitější je, že tyto sloučeniny také vykazují antibakteriální účinnost proti bakteriím, které vykazují mechanismus rezistence na základě aktivního výtoku, jako je tomu u tetA, tetB nebo tetK (t.j. E. coli UBMS 88–1, E. Coli PRPI tetA, E. coli Me4100 TN10–tetB a S. aureus UBMS 88–7 tetK).

Jak je zřejmé z tabulky I, sloučenin podle tohoto vynálezu se může používat při prevenci a potlačování důležitých chorob savců, včetně veterinárních chorob, jako je diarrhea, infekce močového traktu, infekce kůže a kožních struktur, infekce ucha, nosu či nozder a hrdla, infekce ran, mastitidy apod.

Označení sloučenin v tabulce I

A disulfát [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]-amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

B [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4,7–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]-amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

C [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacen-karboxamid

D dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(butylamino)acetyl]amino–8–chlor–4–(di-methylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

E dihydrochlorid [7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethyl-amino)–5,5a,6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–1–pyrrolidinacetamidu

F dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(propylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu

G dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–9–(cyklopropylmethylamino)acetyl]-amino]–4–dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

H dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(pentylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu

I dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(methylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu

J dihydrochlorid [7S–(4alfa,12aalfa)]–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,10a,-12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–1–piperidinacetamidu

K hydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(chloracetylamino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–maftacenkarboxamidu

L minocyklin

M tetracyklin

T a b u l k a I

Antibakteriální účinnost 8-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinů

MIC (μg/ml)

organismus	sloučenina A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
E. coli UBMS 88-1 Tet B	2	>32	1	2	1	0,5	1	2	1	4	>32	16	>32
E. coli J3272 Tet sens	1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
E. coli MC 4100 Tet sens.	NT	2	0,25	0,25	0,25	0,12	0,25	0,25	0,25	1	8	0,25	0,5
E. coli PRP1 Tet A	4	16	8	4	2	4	4	2	16	8	>32	4	32
E. coli MC 4100 TN10C Tet B	2	>32	1	1	1	0,5	1	2	1	4	>32	8	>32
E. coli J3272 Tet C	8	16	8	2	1	1	1	2	16	4	>32	2	>32
E. coli UBMS 89-1 Tet M	0,5	32	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5	2	1	8	16	32
E. coli UBMS 89-2 Tet sens.	2	16	1	2	1	1	1	2	2	4	>32	1	2
E. coli J2175	1	32	1	1	1	1	1	2	1	4	>32	1	2
E. coli BAJ9003 IMP MUT	0,25	0,12	0,12	0,25	0,12	0,12	0,12	0,25	0,25	0,25	1	0,06	0,5
E. coli UBMS 90-4 Tet M	1	>32	0,5	1	1	0,5	1	2	1	4	>32	>32	32
E. coli UBMS 90-5	1	32	1	1	1	0,5	1	2	1	4	>32	1	1
E. coli #311 (MP)	0,5	4	0,5	1	0,25	0,5	1	2	2	2	16	1	1
E. coli ATCC 25922	0,5	8	0,5	1	0,25	0,5	1	2	1	2	16	1	1
E. coli J3272 Tet D	0,5	32	0,5	1	0,25	0,25	1	1	1	2	>32	8	>32
S. marlescens FPOR 8733	16	>32	8	16	8	8	8	16	16	>32	>32	8	>32
X. maltophilia NEMC 87210	2	0,5	0,05	4	1	2	4	4	16	4	8	0,25	8
Ps. acruginosa ATCC 27853	>32	>32	>32	>32	32	32	32	>32	16	>32	>32	8	16
S. aureus NEMC 8769	0,06	0,12	0,03	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,12	0,25

Tabulka I - pokračování

Antibakteriální účinnost 8-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinů

MIC (μg/ml)

organismus	sloučenina												
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
S. aureus UBMS 88-4	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
S. aureus UBMS 88-5 Tet M	0.25	0,25	2	1	0,25	0,5	0,5	1	0,5	1	1	8	>32
S. aureus UBMS 88-7 Tet K	2	2	0,25	8	2	8	8	4	>32	2	4	0,25	>32
S. aureus UBMS 90-1 Tet M	0,5	0,5	4	2	0,25	0,5	2	2	0,5	2	1	8	>32
S. aureus UBMS 90-3	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
S. aureus UBMS 90-2 Tet M	0,5	0,25	1	0,5	0,25	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5	4	32
S. aureus IVES 2943	4	4	4	16	4	16	16	8	>32	2	4	4	>32
S. aureus ROSE (MP)	16	8	1	16	8	16	32	8	>32	4	4	1	>32
S. aureus SMITH (MP)	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
S. aureus IVES 1 983	4	4	4	8	4	8	16	4	>32	4	4	4	>32
S. aureus ATCC 29213	0,03	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,12	0,25
S. hemolyticus AVHAN 88-3	1	0,5	0,5	8	2	4	8	4	2	4	4	0,25	1
Enterococcus 12201	0,25	0,12	8	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	2	8	>32
E. faecalis ATCC 29212	0,12	0,12	0,5	0,25	0,12	0,12	0,25	0,12	0,25	0,25	0,5	4	16

Když se sloučenin podle vynálezu používá jako antibakteriálních činidel, mohou se kombinovat s jedním nebo více farmaceuticky vhodnými nosiči, například rozpouštědly, ředidly apod. a mohou se podávat orálně v takových formách, jako jsou tablety, kapsle, dispergovatelné prášky, granuláty nebo suspenze, které například obsahují asi 0,05 až 5 % suspenzního činidla, sirupů, obsahujících například asi 10 až 50 % cukru a elixírů, obsahujících například asi 20 až 50 % ethanolu apod. Také se mohou podávat parenterálně ve formě sterilních injekčních roztoků nebo suspenzí, obsahujících od asi 0,05 do asi 5 % suspenzního činidla v izotonickém médiu. Takové farmaceutické přípravky mohou například obsahovat asi 25 až asi 90 % účinné přísady v kombinaci s nosičem. Častěji je obsah účinné přísady asi 5 až 60 % hmotnostních.

Účinné množství sloučeniny v rozmezí od 2,0 do 100,0 mg/kg tělesné hmotnosti se má podávat jednou až pětkrát denně jakýmkoliv obvyklým způsobem podávání. Jako vhodné způsoby podávání, na něž se však vynález neomezuje, je možno uvést orální podávání, parenterální podávání (včetně subkutánních, intravenózních, intramuskulárních, intrasternálních injekcí nebo infuzí), topické nebo rektální podávání v jednotkových dávkovacích formách, které obsahují konvenční netoxické farmaceuticky vhodné nosiče, adjuvanty a vehikula. Je samozřejmé, že konkrétní úroveň dávkování a frekvence dávek se může u každého konkrétního pacienta měnit, v závislosti na různých faktorech, jako je účinnost konkrétně použité sloučeniny, její metabolická stabilita a délka účinnosti, věk, tělesná hmotnost, celkový zdravotní stav, pohlaví, strava, doba a způsob podávání, rychlost vylučování, kombinace podávaných léčiv, závažnost ošetřované choroby apod.

Účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být podávány jak orální, tak intravenózní, intramuskulární a subkutánní cestou. Jako pevné nosiče je možno uvést škrob, laktózu, dikalciumfosfát, mikrokrystalickou celulózu, sacharózu a kaolin. Z kapalných nosičů je možno uvést sterilní vodu, polyethylglykoly, neiontové povrchově aktivní látky a jedlé oleje, jako je kukuřičný, arašidový a sezamový olej, podle toho, jakou povahu má účinná přísada a jaká konkrétní metoda podávání byla zvolena. Jako pomocné přísady (adjuvans), kterých se obvykle používá při výrobě farmaceutických přípravků, je možno s výhodou uvést ochucovadla, barvicí přísady, konzervační přísady a antioxidanty, jako je například vitamin E, kyselina askorbová, BHT a BHA.

Z hlediska snadnosti výroby a jednoduchosti podávání jsou přednostními farmaceutickými přípravky pevné přípravky, zejména tablety, tvrdé kapsle a měkké kapsle s kapalnou náplní. Orálnímu podávání sloučenin podle vynálezu se dává přednost.

Sloučeniny podle vynálezu se také mohou podávat parenterálně nebo intraperitoneálně. Roztoky nebo suspenze účinných sloučenin ve formě volných bází nebo ve formě farmakologicky vhodných solí se mohou připravovat ve vodě, k níž se účelně přidává přísada povrchově aktivní látky, jako je hydroxypropylcelulóza. Disperze lze také vyrábět v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a jejich směsích v olejích. Za obvyklých podmínek skladování a používání se k těmto přípravkům přidávají konzervační přísady, které zabraňují růstu mikroorganismů.

Z farmaceutických forem, které se hodí pro injekční použití, je možno uvést sterilní vodné roztoky nebo disperze a sterilní prášky, které slouží pro pozdější přípravku sterilních injekčních roztoků nebo disperzí. Ve všech případech musí být zvolená forma sterilní a dostatečně tekutá, aby umožňovala snadné podávání injekční stříkačkou. Léková forma musí být stálá za podmínek výroby a skladování a musí být konzervována proti kontaminačnímu působení mikroorganismů, jako jsou bakterie a houby. Nosičem může být rozpouštědlo nebo disperzní médium, které například obsahuje vodu, ethanol, polyol (například glycerol, propylenglykol a kapalné polyethylenglykoly), jejich vhodné směsi a rostlinné oleje.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

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

K roztoku o teplotě 0 °C, který se skládá ze 3,0 g sulfátu 9–amino–4,7–bis–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu, rozpuštěného v 100 ml 0,1N methanolického chlorovodíku, se přikape 6,6 ml butylnitritu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při 0 °C, nalije se do 400 ml diethyletheru a produkt se oddělí a vysuší. Získá se 2,64 g titulní sloučeniny.

MS(FAB): m/z 484 $(M+H)^+$.

Příklad 2

Hydrochlorid (1:1) [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–azido–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

K roztoku o teplotě místnosti, který se skládá z 2,64 g produktu z příkladu 1, rozpuštěného v 84 ml 0,1N methanolického chlorovodíku, se přidá 0,353 g azidu sodného. Směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, nalije se do 500 ml diethyletheru a produkt se oddělí. Získá se 2,5 g požadovaného produktu.

IČ(KBr): 2080 cm^{-1}.

Příklad 3

Sulfát 9–amino–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

1 g produktu z příkladu 2 se přidá k 10 ml koncentrované kyseliny sírové o teplotě 0 °C. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při 0 °C, nalije se do 500 ml diethyletheru a produkt se oddělí a vysuší. Získá se 1,1 g požadovaného produktu.

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

Příklad 4

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–Amino–4,7–bis(dimethylamino)–8–fluor–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Titulní sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 3 za použití produktu z příkladu 2 a kapalného fluorovodíku.

Příklad 5

Hydrochlorid (1:1) 9–amino–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,-12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

K 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové o teplotě 0 °C se přidá 0,20 g hydrochloridu 9–azido–6–demethyl–6–deoxytetracyklinu, připraveného způsobem popsaným v J. Am. Chem. Soc., 84: 1426 až 1430. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při 0 °C a potom se za vakua zkoncentruje. Získá se 0,195 g požadovaného produktu.

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

Příklad 6

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–Amino–4–(dimethylamino)–8–fluor–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Titulní sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 3 za použití 9–azido–6–demethyl–6–deoxytetracyklinu a kapalného fluorovodíku.

Příklad 7

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

Titulní sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 3 za použití 9–azido–4,7–bis-(dimethylamino)–6–demethyl–6–deoxytetracyklinu a kyseliny trifluormethansulfonové.

Příklad 8

[4S(4alfa,12aalfa)]–9–Amino–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–8–[[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy]–2–naftacenkarboxamid

Titulní sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 3 za použití 9–azido–4–(dimethyl-amino)–6–demethyl–6–deoxytetracyklinu a kyseliny trifluormethansulfonové.

Příklad 9

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(Chloracetyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,-11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

K době míchanému chladnému roztoku 1,0 g produktu z příkladu 3 a 1,0 g hydrogenuhličitanu sodného ve 2 ml 1,3–dimethyl–2–imidazolidinonu se přidá 0,30 ml chloracetylchloridu. Vzniklý roztok se 30 minut míchá při 25 °C, přefiltruje se a filtrát se přikape k 500 ml diethyletheru. Získá se 1,0 g žlutého produktu.

Příklad 10

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(Bromacetyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,-11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

K dobře míchanému chladnému roztoku 1,0 g produktu z příkladu 3 a 1,0 g hydrogenuhličitanu sodného ve 2 ml 1,3–dimethyl–2–imidazolidinonu se přidá 0,36 ml bromacetylbromidu. Vzniklý roztok se 30 minut míchá při 25 °C, přefiltruje se a filtrát se přikape k 500 ml diethyletheru. Získá se 0,7 g žlutého produktu.

Příklad 11

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Brompropionyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,-5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

K dobře míchanému chladnému roztoku 1,0 g produktu z příkladu 3 a 1,0 g hydrogenuhličitanu sodného ve 2 ml 1,3–dimethyl–2–imidazolidinonu se přidá 0,42 ml brompropionylbromidu. Vzniklý roztok se 30 minut míchá při 25 °C, přefiltruje se a filtrát se přikape k 500 ml diethyletheru. Získá se 1,0 g žlutého produktu.

Způsobem podrobně popsaným v příkladu 10 lze také získat následující sloučeniny podle vynálezu uvedené v příkladech 12 až 19.

Příklad 12

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Bromcyklobutylacetyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Příklad 13

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Bromfenylacetyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,-4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Příklad 14

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Brom–α–cyklopropylpropionyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Příklad 15

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Brom–2,2–dimethylbutyryl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Příklad 16

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Brom–2,4–difluorfenylacetyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Příklad 17

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Brom–2–furylpropionyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Příklad 18

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Brom–(3–methoxykarbonylpropionyl))amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Příklad 19

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Brom–(4–methoxykarbonylbutyryl))amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Příklad 20

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(Bromacetyl)amino]–4,7–bis(dimethylamino)–8–fluor–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Titulní sloučenina se získá způsobem popsaným v příkladu 10 za použití produktu z příkladu 4.

Příklad 21

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(Bromacetyl)amino]–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–8–[[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy]–2–naftacenkarboxamid

Titulní sloučenina se získá způsobem popsaným v příkladu 10 za použití produktu z příkladu 7.

Příklad 22

Hydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(chloracetyl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

K roztoku o teplotě 25 °C, který se skládá z 1,247 g produktu z příkladu 5, 12 ml DMPU a 6 ml acetonitrilu, se přidá 0,564 g chloracetylchloridu. Směs se 45 minut míchá a potom se přikape ke směsi 85 ml 2–propanolu a 400 ml diethyletheru. Výsledná žlutá pevná látka se odfiltruje a několikrát promyje diethyletherem, načež se vysuší za vakua. Získá se 1,25 g titulního produktu.

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

Příklad 23

Hydrobromid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(bromacetyl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,-5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

K roztoku o teplotě 25 °C, který se skládá z 1,247 g produktu z příkladu 5, 12 ml DMPU a 6 ml acetonitrilu, se přidá 0,62 g bromacetylbromidu. Směs se 45 minut míchá a potom se přikape ke směsi 85 ml 2–propanolu a 400 ml diethyletheru. Výsledná žlutá pevná látka se odfiltruje a několikrát promyje diethyletherem, načež se vysuší za vakua. Získá se 1,35 g titulního produktu.

Způsobem podrobně popsaným v příkladech 22 nebo 23 se také získají následující sloučeniny podle vynálezu, které jsou uvedeny v příkladech 24 až 30.

Příklad 24

Hydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(chlorpropionyl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 25

Hydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(chlorbutyryl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,-4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 26

Hydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(4–hydroxyfenyl)–alfa–chloracetyl]amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 27

Hydrobromid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(2–fluorfenyl)–alfa–bromacetyl]amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 28

Hydrobromid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(2–brom–4–pentenoyl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 29

Hydrobromid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–Bromfenylbutyryl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 30

Hydrobromid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[((4–Pyridyl)–alfa–bromacetyl)amino]–8–chlor–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 31

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(Bromacetyl)amino]–4–(dimethylamino)–8–fluor–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Titulní sloučenina se získá způsobem popsaným v příkladu 10 za použití produktu z příkladu 6.

Příklad 32

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(Bromacetyl)amino]–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–8–[[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy]–2–naftacenkarboxamid

Titulní sloučenina se získá způsobem popsaným v příkladu 10 za použití produktu z příkladu 8.

Příklad 33

Disulfát [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

K dobře míchanému roztoku o teplotě 25 °C, který se skládá z 0,2805 g produktu z příkladu 5, 10 ml DMPU, 3 ml acetonitrilu a 0,3 g uhličitanu sodného se přidá 0,157 g hydrochloridu N,N–dimethylaminoacetylchloridu. Po 30 minutách se reakční směs přefiltruje a filtrát se přikape k 300 ml diethyletheru. Ke směsi se přikape koncentrovaná kyselina sírová, přičemž se vysráží žlutá pevná látka. Tato žlutá látka se oddělí, dobře promyje etherem a za vakua vysuší. Získá se 0,21 g produktu.

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

Příklad 34

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–4–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,a,5,-5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

K dobře míchanému roztoku o teplotě 25 °, který se skládá z 0,20 g produktu z příkladu 5, 3 ml N–methylpyrrolidonu, 1 ml acetonitrilu a 0,2 g hydrogenuhličitanu sodného se přidá 0,071 g hydrochloridu N,N–dimethylaminoacetylchloridu. Po 30 minutách se reakční směs přefiltruje

a filtrát se přikape k 200 ml diethyletheru. Vzniklá žlutá látka se oddělí, dobře promyje etherem a za vakua vysuší. Získá se 0,15 g produktu.

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

Příklad 35

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–4,7–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,-5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkaroxamid

K dobře míchanému roztoku o teplotě 25 °C, který se skládá z 0,104 g produktu z příkladu 3, 1,5 ml N–methylpyrrolidonu, 0,5 ml acetonitrilu a 0,105 g hydrogenuhličitanu sodného se přidá 0,034 g hydrochloridu N,N–dimethylaminoacetylchloridu. Po 1 hodině se reakční směs přefiltruje a filtrát se přikape k 100 ml diethyletheru. Vzniklá žlutá látka se oddělí, dobře promyje etherem a za vakua vysuší. Získá se 0,085 g produktu.

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

Příklad 36

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(Butylamino)acetyl]amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,-5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Roztok 0,20 g produktu z příkladu 10 ve 2 ml 1,3–dimethyl–2–imidazolidinonu a 0,1 ml n–butylaminu se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a potom přikape k 50 ml diethyletheru. Získá se 0,20 g žlutého produktu.

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

Způsobem podrobně popsaným v příkladu 36 se také mohou získat následující sloučeniny, které jsou uvedeny v příkladech 37 až 45.

Příklad 37

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11–12a–oktahydro–3,10,-12,12a–tetrahydroxy–9–[[[(3–methylcyklobutyl)amino]acetyl]amino]–1,11–dioxo–2–naftacen-karboxamid

Příklad 38

[7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(Aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,-10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl–1H–pyrrol–1–acetamid

Příklad 39

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

Příklad 40

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–(Chlor–4,7–bis(dimethylamino)–9–[[[(1,1–dimethylethyl)amino]acetyl]-amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacen-karboxamid

Příklad 41

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

Příklad 42

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–9–[[[(cyklobutyloxy)amino]acetyl]amino]–4,7–bis(dimethyl-amino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacen-karboxamid

Příklad 43

7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(Aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,-10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–1–pyrrolidinacetamid

Příklad 44

7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(Aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,-10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–(3–methyl–1–pyrrol-idinacetamid

Příklad 45

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,-12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(propylamino)]acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamid.

Příklad 46

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–4,7–bis(dimethylamino)–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–naftacen-karboxamid

Sloučenina jmenovaná v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–brompropionyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,-6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a n–propyl-aminu.

Příklad 47

7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(Aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,-10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–alfa–cyklobutyltetrahydro–2H–1,2–izoxazin–2–acetamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem podle příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–bromcyklobutylacetyl)amino]–8–chlor–4,7–bis–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–11,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a tetrahydro–1,2–oxazinu.

Příklad 48

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,-12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[fenyl[(fenylmethyl)amino]acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–bromfenylacetyl)amino]–8–chlor–4,7–bis–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–11,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a benzylaminu.

Příklad 49

7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(Aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,-10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–alfa–cyklopropyl–alfa–methyl–1–azetidinacetamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–brom–α–cyklopropylpropionyl)amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,-6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–11,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a azetidinu.

Příklad 50

7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(Aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,-10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–alfa–(1,1–dimethylethyl)–(3–methyl–4–morfolin)acetamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–brom–2,2–dimethylbutyryl)amino]–8–chlor–4,7–bis–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,-11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a 3–methyl–4–morfolinu.

Příklad 51

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–9–[[2,4–difluorfenyl)–[(2–fenylethyl)amino]acetyl]amino]–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a 2–fenethylaminu.

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–brom–2,4–difluorfenyl)acetyl)amino]–8–chlor–4,7–bis–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,-

6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a 3–methyl–4–morfolinu.

Příklad 52

7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(Aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,–10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–alfa–(methoxyamino)–alfa–methyl–2–furanacetamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–brom–(2–furyl)propionyl))amino]–8–chlor–4,7–bis–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,–12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a methoxyaminu.

Způsobem popsaným podrobněji v příkladu 36 se také vyrobí sloučeniny podle vynálezu, které jsou uvedeny v příkladech 53 až 54. Jako výchozí látky se přitom použije [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–brom–(3–methoxykarbonylpropionyl))amino]–8–chlor–4,7–bis–(dimethylamino)–1,4,–4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid.

Příklad 53

Methylester 7S–(7alfa,10aalfa)]–4–[[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,–6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]amino–3–[(1,1–dimethylethyl)amino]–4–oxobutanové kyseliny

Příklad 54

Methylester 7S–(7alfa,10aalfa)]–4–[[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,–6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]amino–3–(dimethylamino)–4–oxobutanové kyseliny

Příklad 55

Methylester 7S–(7alfa,10aalfa)]–4–[[[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]amino]–carbonyl]–1–pyrrolidinbutanové kyseliny

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–brom–(4–methoxykarbonylbutyryl))amino]–8–chlor–4,7–bis–(dimethylamino)–1,4,4a,–5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a pyrrolidinu.

Příklad 56

[4S–(4alfa,12aalfa)]–4,7–bis(Dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–8–fluor–1,4,–4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(bromacetyl)amino]–4,7–bis–(dimethylamino)–8–fluor–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a dimethylaminu.

Příklad 57

Dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(butylamino)acetyl]amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Směs 0,20 g produktu z příkladu 22, 0,5 g n–butylaminu a 3 ml DMPU se pod argonovou atmosférou míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Nadbytek n–butylaminu se z vakua odstraní a pevná látka se odfiltruje. Filtrát se zředí malým množstvím methanolu a vzniklý roztok se přikape do směsi 10 ml 2–propanolu a 120 ml diethyletheru. K roztoku se přikape 1,0M roztok chlorovodíku v diethyletheru a tak se získá žlutá pevná látka. Tato látka se oddělí a za vakua vysuší. Získá se 0,175 g produktu.

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

Postupuje se způsobem popsaným podrobněji v příkladu 57. Získají se sloučeniny podle vynálezu, které jsou uvedeny dále v příkladech 58 až 66.

Příklad 58

Dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(propylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 59

Dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(pentylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 60

Dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(methylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 61

Dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–9–[cyklopropylmethylamino)acetyl]amino]–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 62

Dihydrochlorid 7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–1–pyrrolidinacetamidu

Příklad 63

Dihydrochlorid 7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,-6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–1–piperidin-acetamidu

Příklad 64

Dihydrochlorid 7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,-6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–5–azabi-cyklo[2.1.1]hexan–5–acetamidu

Příklad 65

Dihydrochlorid [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–9–[[(cyklobutylamino)acetyl]amino]–4–dimethyl-amino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacen-karboxamidu

Příklad 66

Dihydrochlorid 7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,-6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–alfa–ethyl–1H–imidazol–1–acetamidu

Způsobem popsaným podrobněji v příkladu 36 se také vyrobí sloučeniny podle vynálezu, které jsou uvedeny v příkladech 67 až 68. Jako výchozí látky se přitom použije [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(brompropionyl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,-12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu.

Příklad 67

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–9–[[2–(diethylamino)–1–oxopropyl]amino]–4–dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu

Příklad 68

Methylester 7S–(7alfa,10aalfa)]–1–[2–[[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,-6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]amino]–1–methyl–2–oxo]prolinu

Příklad 69

7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(Aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–alfa–(4–hydroxyfenyl)–6–methyl–2,6–diazabicyklo[2.1.1]heptan–2–acetamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(4–hydroxyfenyl)–alfa–bromacetyl]amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,-

12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a 6–methyl–2,6–diazabicyklo[2.1.1]heptanu.

Příklad 70

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–4–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)(2–fluorfenylacetyl]-amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacen-karboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(2–fluorfenyl)–alfa–bromacetyl]amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a dimethylaminu.

Příklad 71

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–9–[[1–(4–methoxy–1–piperazinyl)–4–pentenoyl]amino]–1,11–dioxo–2–naftacen-karboxamid

Titulní sloučeniny se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(2–brom–4–pentenoyl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a 4–methoxypiperazinu.

Příklad 72

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–Chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[1–oxo–4–fenyl–2–[(fenylmethoxy)amino]butyl]amino]–2–nafta-cenkarboxamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(alfa–bromfenylbutyryl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a benzyloxyaminu.

Příklad 73

7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(Aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–alfa–4–pyridyl–5–azabicyklo-[2.1.1]hexan–5–acetamid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(4–pyridyl)–alfa–bromacetyl]amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a 5–azabicyklo-[2.1.1]hexanu.

Způsobem popsaným podrobněji v příkladu 36 se také vyrobí sloučeniny podle vynálezu, které jsou uvedeny v příkladech 74 až 75. Jako výchozí látky se přitom použije [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(bromacetyl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–8–fluor–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu.

Příklad 74

[4S–(4alfa,12aalfa)]–4–(Dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–8–fluor–1,4,4a,5,-5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamid

Příklad 75

[4S–(4alfa,12aalfa)]–4–(Dimethylamino)–8–fluor–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(propylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamid

Příklad 76

[4S–(4alfa,12aalfa)]–4–(Dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,-12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–8–[[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy]–2–naftacenkarboxamid

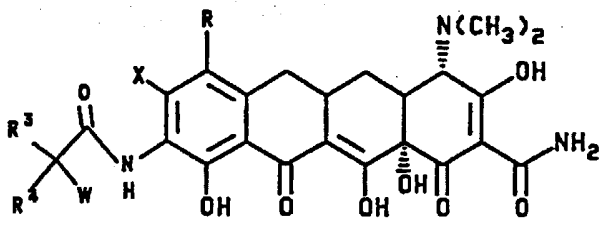
Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným v příkladu 36 za použití [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(bromacetyl)amino]–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–8–[[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy–2–naftacenkarboxamidu a dimethylaminu.

Hmotnostní spektrální data

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 glycyl)amido]–6–demethyl–6–deoxytetracykliny obecného vzorce I



(I),

kde

X představuje atom halogenu;

R představuje atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce $-NR^1R^2$, v níž R^1 a R^2 představuje vždy alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

R^3 a R^4 představuje vždy atom vodíku; a

W představuje monoalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, mono[(cykloalkyl)alkyl]aminoskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo atom halogenu;

a jejich farmakologicky vhodné soli s organickými nebo anorganickými kyselinami.

2. 7–(Substituované)–8–(substituované)–9–[(substituovaný glycyl)amido]–6–demethyl–6–deoxytetracykliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

X představuje atom chloru;

R představuje atom vodíku nebo dimethylaminoskupinu;

R^3 a R^4 představuje vždy atom vodíku; a

W představuje methylaminoskupinu, butylaminoskupinu, pentylaminoskupinu, cyklopropylmethylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu nebo atom chloru;

a jejich farmakologicky vhodné soli s organickými nebo anorganickými kyselinami.

3. 7–(Substituované)–8–(substituované)–9–[(substituovaný glycyl)amido]–6–demethyl–6–deoxytetracykliny obecného vzorce I podle nároku 1 v podobě solí s kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou.

4. 7–(Substituované)–8–(substituované)–9–[(substituovaný glycyl)amido]–6–demethyl–6–deoxytetracykliny podle nároku 1, zvolené ze souboru sestávajícího z

hydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[(chloracetyl)amino]–8–chlor–4–(dimethylamino–1,4,4a,-5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

disulfátu [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,5,-5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

[4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4,7–(dimethylamino)–9–[[(dimethylamino)acetyl]amino]–1,4,4a,-5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

[4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[butylamino)acetyl]amino]–8–chlor–4,7–bis(dimethylamino)–1,4,4a,5,-5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

dihydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–9–[[(butylamino)acetyl]amino]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu,

dihydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(pentylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu,

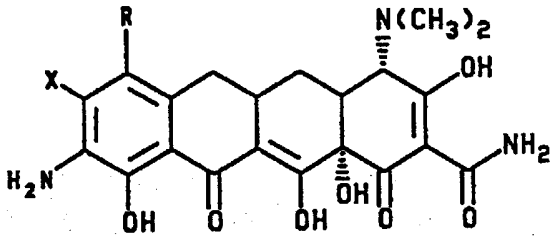
dihydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–9–[[(methylamino)acetyl]amino]–2–naftacenkarboxamidu,

dihydrochloridu [4S–(4alfa,12aalfa)]–8–chlor–9–[cyklopropylmethylamino)acetyl]amino]–4–(dimethylamino)–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–oktahydro–3,10,12,12a–tetrahydroxy–1,11–dioxo–2–naftacenkarboxamidu a

dihydrochloridu 7S–(7alfa,10aalfa)]–N–[9–(aminokarbonyl)–3–chlor–7–(dimethylamino)–5,5a,-6,6a,7,10,10a,12–oktahydro–1,8,10a,11–tetrahydroxy–10,12–dioxo–2–naftacenyl]–1–piperidinacetamidu.

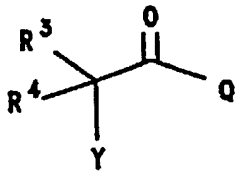
5. Způsob výroby 7–(substituovaných)–8–(substituovaných)–9–[(substituovaný glycyl)amido]-–6–demethyl–6–deoxytetracyklinů obecného vzorce I, kde W představuje monoalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, mono[(cykloalkyl)alkyl]aminoskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; nebo dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a X, R, R^3 a R^4 mají význam uvedený v nároku 1, nebo jejich solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se na sloučeninu obecného vzorce I, kde W představuje halogen a X, R, R^3 a R^4 mají význam uvedený v nároku 1, nebo její sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou působí nukleofilní sloučeninou obecného vzorce W'H, kde W' představuje monoalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, mono[(cykloalkyl)alkyl]aminoskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části; nebo dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, v polárním protickém nebo polárním aprotickém rozpouštědle a v inertní atmosféře.

6. Způsob výroby 7–(substituovaných)–8–(substituovaných)–9–[(substituovaný glycyl)amido]-–6–demethyl–6–deoxytetracyklinů obecného vzorce I, kde W představuje halogen a X, R, R^3 a R^4 mají význam uvedený v nároku 1, nebo jejich solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se 9–amino–7–(substituovaný)–8–(substituovaný)–6–demethyl–6–deoxytetracyklin obecného vzorce X



(X) ,

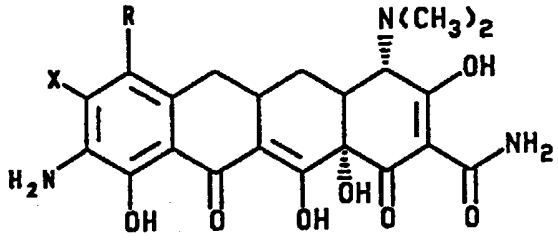
kde X, R mají význam uvedený v nároku 1, nebo jeho sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou nechá reagovat s přímým nebo rozvětveným halogenacylhalogenidem obecného vzorce



,

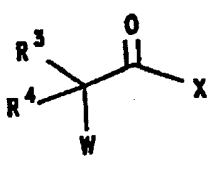
kde Y a Q představuje vždy atom halogenu a R^3 a R^4 mají význam uvedený v nároku 1, v inertním rozpouštědle, v polárním protickém rozpouštědle a za přítomnosti báze.

7. Způsob výroby 7-(substituovaných)-8-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyl)-amido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinů obecného vzorce I nebo jejich solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se 9-amino-7-(substituovaný)-8-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklin obecného vzorce X



(X) ,

kde X a R mají význam, uvedený v nároku 1, nebo jeho sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou nechá reagovat s přímým nebo rozvětveným chloridem kyseliny obecného vzorce



,

kde R^3, R^4 a W mají význam uvedený v nároku 1 a X představuje atom halogenu, ve vhodném činidle vázajícím kyseliny a ve vhodném rozpouštědle.

8. 7-(Substituované)-8-(substituované)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracykliny obecného vzorce I podle nároku 1, pro použití na prevenci, léčbu nebo potlačování bakteriálních infekcí teplokrevných živočichů.

9. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje farmakologicky účinné množství 7-(substituovaného)-8-(substituovaného)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu obecného vzorce I nebo jeho soli s organickou nebo anorganickou kyselinou obecného vzorce I podle nároku 1 ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem.

10. Veterinární přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje farmakologicky účinné množství 7-(substituovaného)-8-(substituovaného)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu obecného vzorce I podle nároku 1 ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem.

11. 7-(Substituované)-8-(substituované)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracykliny obecného vzorce I podle nároku 1, pro použití na prevenci, léčbu nebo potlačování bakteriálních infekcí teplokrevných živočichů, které jsou způsobeny bakteriemi, vykazujícími determinanty TetM a TetK rezistence.

Konec dokumentu