

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 29.06.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 07.07.2000 13.03.2001

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/216760 2001/275576

(33) Země priority: US US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14.05.2003
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: PCT/US01/20766

(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/004407

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 343

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

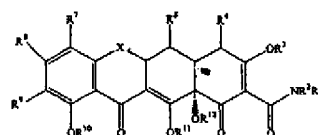
C 07 C 237/26
A 61 K 31/16
A 61 P 31/04
C 07 D 335/04
C 07 D 311/00
C 07 D 221/02

(71) Přihlašovatel:

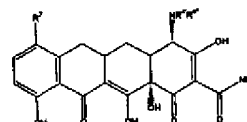
TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE, Medford, MA,
US;
PARATEK PHARMACEUTICALS, INC., Boston,
MA, US;

(72) Původce:

Nelson Mark L., Wellesley, MA, US;
Frechette Roger, Reading, MA, US;
Viski Peter, Brookline, MA, US;
Ismail Mohamed, Bedford, MA, US;
Bowser Todd, Charlton, MA, US;
Bhatia Beena, Arlington, MA, US;
Messersmith David, Somerville, MA, US;
McIntyre Laura, Cambridge, MA, US;
Koza Darrell, Westerley, RI, US;
Rennie Glen, South Weymouth, MA, US;
Sheahan Paul, Hopkinton, MA, US;
Hawkins Paul, Cambridge, MA, US;
Verma Atul, Arlington, MA, US;
Warchol Tad, Acton, MA, US;
Bandarage Upul, Newton, MA, US;



(I)



(II)

(74) Zástupce:

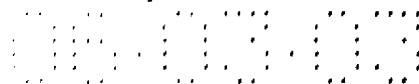
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

7-Substituované tetracyklinové sloučeniny

(57) Anotace:

7-Substituované tetracyklinové sloučeniny obecných vzorců I a II, kde jednotlivé substituenty mají specifický význam a farmaceutické přípravky s jejich obsahem. Tyto tetracyklinové sloučeniny mohou být používány k léčení stavů rezpozivních na tetracyklinovou sloučeninu, např. bakteriálních infekcí a neoplazmů, jakož i k dalším známým aplikacím minocyklinových a tetracyklinových sloučenin obecně, např. blokování tetracyklinového efluxu a modulace genové exprese.



7-SUBSTITUOVANÉ TETRACYKLINOVÉ SLOUČENINY

Oblast techniky

Předložený vynález se týká, alespoň z části, nových 7-substituovaných tetracyklinových sloučenin.

Tato přihláška si nárokuje prioritu z US předběžné přihlášky vynálezu č. 60/275,576 o názvu „7-substituované tetracyklinové sloučeniny“ podané 13. března 2001 a z US předběžné přihlášky vynálezu č. 60/216,760 o názvu „7-substituované tetracyklinové sloučeniny“ podané 7. července 2000, přičemž obsah každé z nich je zde uveden jako odkaz.

Dosavadní stav techniky

Vývoj tetracyklinových antibiotik byl přímým důsledkem systematického screeningu půdních vzorků z celého světa, jenž byly určeny pro knihovnu mikroorganismů schopných produkce bakteriocidních a bakteriostatických přípravků. První sloučenina byla uvedena na trh v roce 1948 pod jménem chlortetracyklin. O dva roky později byl dostupný také oxytetracyklin. Objasněním chemické struktury těchto sloučenin byla potvrzena nejen jejich podobnost, ale byl poskytnut i analytický podklad pro přípravu třetího členu této skupiny v roce 1952, tetracyklinu. V roce 1957 byla připravena nová rodina tetracyklinů, kde na kruhu již nebyl připojený methyl jako u prvních tetracyklinů. Tato nová rodina tetracyklinů byla dostupná veřejnosti v roce 1967; minocyklin byl používán od r. 1972.

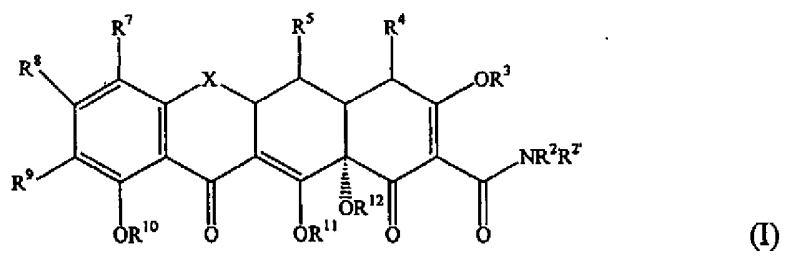
V současné době se výzkum zaměřil na vývoj přípravků na bázi nových tetracyklinových antibiotik, které jsou účinné za různých terapeutických podmínek a způsobů podání. Byla připravena nová tetracyklinová analoga, která mohou být stejně účinná nebo ještě účinnější než původní tetracykliny. Příklady zahrnují patenty U.S. č. 2,980,584; 2,990,331; 3,062,717; 3,165,531; 3,454,697; 3,557,280; 3,674,859; 3,957,980; 4,018,889; 4,024,272; a 4,126,680. Tyto patenty reprezentují rozsah přípravků na bázi farmaceuticky aktivních tetracyklinů a tetracyklinových analog.

Záhy po jejich vývoji a zavedení na trh se zjistilo, že tetracykliny jsou velmi farmakologicky účinné proti Rickettsii; velkému počtu gram pozitivních a gram negativních bakterií; a agens odpovědným za venerický lymfogranulom, inkluzi konjunktivitidy a

psitakózu. Z tohoto důvodu se tetracykliny staly antibiotiky se „širokým spektrem působnosti“. S následným potvrzením jejich *in vitro* antimikrobiální aktivity, účinnosti na experimentálních infekcích a farmakologických vlastnostech našly tetracykliny jako skupina velice široké terapeutické uplatnění. Nicméně takto široké uplatnění tetracyklinů jak pro těžká, tak i pro lehká onemocnění vedlo ke vzniku rezistence i mezi vysoce susceptibilními bakteriálními species (komezálních i pathogenními, např. *pneumococci* a *Salmonella*). Zvýšený počet organismů rezistentních vůči tetracyklinu vedl k širokému poklesu spotřeby přípravků na bázi tetracyklinů a tetracyklinových analog jako antibiotik první volby.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká, alespoň z části, 7-substituované tetracyklinové sloučeniny obecného vzorce (I):



kde:

X je $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}^{\text{Y}})$, CR^6R^6 , $\text{C}=\text{CR}^6\text{R}^6$, S, NR^6 nebo O;

substituenty R^2 , R^2 , R^4 a $\text{R}^{4''}$ jsou každý nezávisle atom vodíku, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina, arylalkylová skupina, aryllová skupina, heterocyklická, heteroaromatická skupina nebo proléčivová část;

substituent R^4 je $\text{NR}^4\text{R}^{4''}$, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, hydroxyl, halogen nebo atom vodíku;

substituenty R^2 , R^3 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou každý atom vodíku nebo proléčivová část;

substituent R^5 je hydroxyl, atom vodíku, thiol, alkanoylová, aroylová, alkaroylová, aryllová, heteroaromatická, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina, arylalkylová skupina, alkylkarbonyloxyskupina nebo arylkarbonyloxyskupina;

substituenty R^6 a R^6 jsou každý nezávisle atom vodíku, methylen, absentují, hydroxyl, halogen, thiol, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina;

substituent R^7 je atom vodíku, nitroskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová, heterocyklická skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylalkylová skupina, aminoskupina, amidoskupina, arylalkenylová skupina, arylalkynylová skupina nebo $-(CH_2)_{0-3}NR^{7c}C(=W')WR^{7a}$;

substituent R^9 je atom vodíku, nitroskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylalkylová skupina, aminoskupina, amidoskupina, arylalkenylová skupina, arylalkynylová skupina, thionitrososkupina (např. $-N=S$) nebo $-(CH_2)_{0-3}NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$;

Z je $CR^{9d}R^{9e}$, S, NR^{9b} nebo O;

Z' je O, S nebo NR^{9f} ;

W je $CR^{7d}R^{7e}$, S, NR^{7b} nebo O;

W' je O, NR^{7f} S;

substituenty R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} a R^{9e} jsou každý nezávisle atom vodíku, acylová, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina, arylalkylová skupina, arylová skupina, heterocyklická, heteroaromatická skupina nebo proléčivová část;

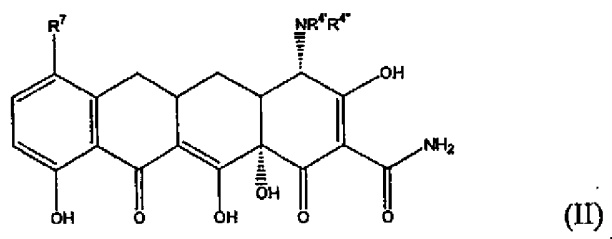
substituent R^8 je atom vodíku, hydroxyl, halogen, thiol, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina;

substituent R^{13} je atom vodíku, hydroxykupina, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina; a

Y' a Y jsou každý nezávisle atom vodíku, halogen, hydroxyl, kyanoskupina, sulfhydryl, aminoskupina, amidoskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina,

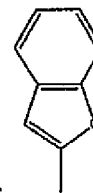
a její farmaceuticky přijatelné soli.

Předložený vynález se také týká 7-substituovaných sancyklinových sloučenin obecného vzorce:



kde:

substituenty R^4 a R^5 jsou každý alkylová skupina;



substituent R^7 je část s kondenzovaným kruhem obecného vzorce

kde Q je C nebo heteroatom; acylfuranylová skupina; tri-, tetra- nebo penta-halogen substituovaná fenylová skupina; aminomethylfenylová skupina; acylaminomethyllová skupina; alkylesterfenylová skupina; acylfenylová skupina; acylalkynylová skupina; acylalkoxyfenylová skupina; methylfenylová skupina; dimethylfenylová skupina; karboxyfenylová skupina; karboxyalkynylová skupina; thiofenová skupina; halogenthiofenová skupina; alkoxykarbonylfenylová skupina; alkoxyfenylová skupina; alkoxyfenylalkynylová skupina; alkoxyipyridylová skupina; alkylenipyridinová skupina; cyklopentylová nebo cyklopentenyllová skupina; cyklohexylalkynylová skupina; cyklohexenylalkynylová skupina; cyklohexenylhalogenalkenylová skupina; hydroxycyklohexylalkynylová skupina; fenyalkynylová skupina; fenyalkenylová skupina; aminoalkynylová skupina; cyklobutylalkenylová skupina; pyridylalkynylová skupina; pyridylalkenylová skupina; nitrofenylalkynylová skupina; nitrofenylalkenylová skupina; kyanoalkynylová skupina; alkynylová skupina; kyanoalkenylová skupina; kyanofenylová skupina; dialkylamidoalkenylová skupina; dialkylamidofenylová skupina; aminofenylethylová skupina; aminofenylethylylová skupina; halogenethenylová skupina; halogenfenylalkynylová skupina; nebo pentenylová skupina substituovaná alkylesterovou skupinou;

a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Předložený vynález se také týká způsobu léčení stavu subjektu responzivního na tetracyklin, vyznačujícím se tím, že zahrnuje podání 7-substituované tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu (např. sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (II)) a to takovým způsobem, že stav responzivní na tetracyklin je léčen.

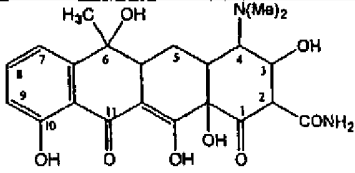
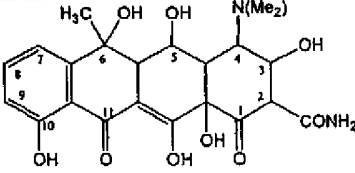
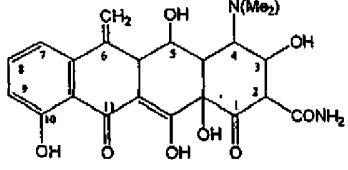
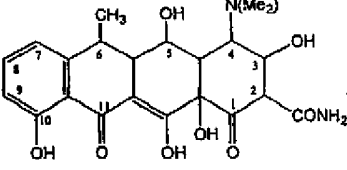
Předložený vynález také zahrnuje farmaceutické přípravky, vyznačující se tím, že zahrnují účinné množství 7-substituované tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu a případně farmaceuticky přijatelný nosič.

Podrobný popis vynálezu

Předložený vynález se týká, alespoň z části, nových 7-substituovaných tetracyklinových sloučenin. Tyto tetracyklinové sloučeniny mohou být používány k léčení stavů responzivních na tetracyklin, např. bakteriální infekce a neoplazmů, jakož i k dalším známým aplikacím minocyklinových a tetracyklinových sloučenin obecně, např. blokování tetracyklinového efluxu a modulace genové exprese.

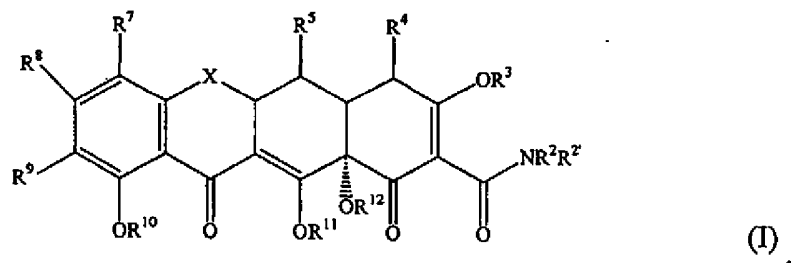
Termín „tetracyklinová sloučenina“ zahrnuje sloučeniny s podobnou strukturou kruhu jako tetracyklin. Příklady tetracyklinových sloučenin zahrnují: tetracyklin, chlortetracyklin, oxytetracyklin, demekloxyklin, methacyklin, sancyklin, doxycyklin a minocyklin. Rovněž sem spadají také další deriváty a analoga obsahující podobnou strukturou čtyř kruhů. Tabulka 1 znázorňuje tetracyklin a několik známých tetracyklinových derivátů.

TABULKA 1

 Tetracyklin	 Oxytetracyklin
 Methacyklin	 Doxycyklin

Termín „7-substituované tetracyklinové sloučeniny“ zahrnuje tetracyklinové sloučeniny substituované v poloze 7. V rámci jednoho provedení zvyšuje substituce v poloze 7 stabilitu tetracyklinové sloučeniny vzhledem k její zamýšlené funkci, např. léčení stavů rezpozivních na tetracyklin. V rámci dalšího provedení je 7-substituovaná tetracyklinová sloučenina (např. kde substituent R^4 je $NR^{4'}R^{4''}$, substituenty $R^{4'}$ a $R^{4''}$ jsou methyl, substituent R^5 je atom vodíku a X je $CR^6R^{6'}$, kde substituent R^6 je methyl a substituent $R^{6'}$ je hydroxyskupina); 7-substituovaný doxycyklin (např. kde substituent R^4 je $NR^{4'}R^{4''}$, substituenty $R^{4'}$ a $R^{4''}$ jsou methyl, substituent R^5 je hydroxyl a X je $CR^6R^{6'}$, kde substituent R^6 je methyl a substituent $R^{6'}$ je atom vodíku); 7-substituovaná tetracyklinová sloučenina, kde X je $CR^6R^{6'}$, substituenty R^4 , R^5 , $R^{6'}$ a R^6 jsou atom vodíku; nebo 7-substituovaný sancyklin (kde substituent R^4 je $NR^{4'}R^{4''}$, substituenty $R^{4'}$ a $R^{4''}$ jsou methyl; substituent R^5 je atom vodíku a X je $CR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou atomy vodíku.

Předložený vynález se týká, alespoň z části, 7-substituované tetracyklinové sloučeniny obecného vzorce (I):



kde:

X je $CHC(R^{13}Y^*Y)$, $CR^6R^{6'}$, $C=CR^6R^{6'}$, S , NR^6 nebo O ;

substituenty R^2 , $R^{2'}$, $R^{4'}$ a $R^{4''}$ jsou každý nezávisle atom vodíku, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina, arylalkylová skupina, arylová skupina, heterocyklická, heteroaromatická skupina nebo proléčivová část;

substituent R^4 je $NR^{4'}R^{4''}$, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, hydroxyl, halogen nebo atom vodíku;

substituenty $R^{2'}$, R^3 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou každý atom vodíku nebo proléčivová část;

substituent R^5 je hydroxyl, atom vodíku, thiol, alkanoylová, aroylová, alkaroylová, arylová, heteroaromatická, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxy skupina,

alkylthioskupina, alkylsulfinylová, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina, arylalkylová skupina, alkylkarbonyloxyskupina nebo arylkarbonyloxyskupina;

substituenty R^6 a R^6 jsou každý nezávisle atom vodíku, methylen, chybějící, hydroxyl, halogen, thiol, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina, nebo pokud jsou spojeny dohromady;

substituent R^7 je nitroskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylalkylová skupina, aminoskupina, amidoskupina, arylalkenylová skupina, arylalkynylová skupina nebo $-(CH_2)_{0-3}NR^{7c}C(=W')WR^{7a}$;

substituent R^9 je atom vodíku, nitroskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylalkylová skupina, aminoskupina, amidoskupina, arylalkenylová skupina, arylalkynylová skupina, thionitrososkupina (např. $-N=S$) nebo $-(CH_2)_{0-3}NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$;

Z je $CR^{9d}R^{9e}$, S, NR^{9b} nebo O;

Z' je O, S nebo NR^{9f} ;

W je $CR^{7d}R^{7e}$, S, NR^{7b} nebo O;

W' je O, NR^{7f} S;

substituenty R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} a R^{9e} jsou každý nezávisle atom vodíku, acylová, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina, arylalkylová skupina, arylová skupina, heterocyklická, heteroaromatická skupina nebo proléčivová část;

substituent R^8 je atom vodíku, hydroxyl, halogen, thiol, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina;

substituent R^{13} je atom vodíku, hydroxyskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina; a

Y' a Y jsou každý nezávisle atom vodíku, halogen, hydroxyl, kyanoskupina, sulfhydyl, aminoskupina, amidoskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina,

alkoxyskupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina,

a její farmaceuticky přijatelných solí.

V konkrétním provedení není substituent R^7 nitroskupina nebo aminoskupina.

V jednom provedení je $X CR^6R^6$; substituenty $R^2, R^2', R^6, R^6', R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ a R^{12} jsou každý atom vodíku; substituent R^4 je $NR^4'R^{4''}$; substituenty R^4' a $R^{4''}$ jsou nižší alkylová skupina (např. methyl); substituent R^5 je hydroxyskupina nebo atom vodíku.

V jednom provedení je substituent R^7 aryllová skupina. Příklady aryllových R^7 skupin zahrnují substituovaný nebo unsubstituovaný fenylový. Fenylová R^7 skupina může být substituována jakýmkoliv substituentem, který umožňuje tetracyklinové sloučenině poskytovat její zamýšlenou funkci.

Příklady substituentů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, alkylovou, alkenylovou skupinu, halogen, hydroxyl, alkoxykupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, arylkarbonyloxyskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aryloxykarbonyloxyskupinu, karboxylát, alkylkarbonylovou skupinu, alkylaminoakarbonylovou skupinu, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, alkenylaminokarbonylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, aminoalkylovou, arylalkylkarbonylovou, alkenylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou skupinu, silyl, aminokarbonylovou skupinu, alkylthiokarbonylovou skupinu, fosfát, aralkylovou skupinu, fosfonátoskupinu, fosfinátoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, amidoskupina, iminoskupinu, sulfhydyl, alkylthioskupinu, sulfát, arylthioskupinu, thiokarboxylát, alkylsulfinylovou skupinu, sulfonátoskupinu, sulfamoyl, sulfonamidoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, azidoskupinu, heterocyklylovou, alkylarylovou, aryllovou a heteroarylovou skupinu.

V dalším provedení je fenylová R^7 skupina substituována substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinou. Příklady substituentů alkylové skupiny zahrnují heterocykly, např. morfolin, piperdin a pyrrolidin. V dalším provedení je fenylová R^7 skupina substituována aminoskupinou. Aminoskupina také může být dále substituována např. alkylovou, alkenylovou, alkynylovou skupinou, karbonylem, alkoxykupinou nebo aryllovou skupinou (např. substituovaná nebo nesubstituovaná, heteroarylová skupina, fenylová, atd.). Fenyloaminosubstituent může být substituován jakýmkoliv substituentem nebo kombinací substituentů, které umožňuje poskytovat jeho zamýšlenou funkci. Příklady takových substituentů zahrnují halogeny (např. fluor, chlor, brom, jod, atd.), aminoskupinu

(např. která může být dále substituována alkylovou skupinou, karbonylem, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou nebo arylovou částí) a arylaminoskupinu (např. fenylaminoskupina).

R^7 fenylová skupina může být také substituována alkoxykupinami. Příklady alkoxykupin zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methoxykupinu, ethoxykupinu, propoxykupinu, butoxykupinu, perfluormethoxykupinu, perchlormethoxykupinu, methylenedioxykupinu, etc. Fenylová skupina může být také substituována amidickou skupinou, např. karbamátová část (např. alkoxykarbonylaminoskupina).

Arylová R^7 skupina také může být substituovaná nebo nesubstituovaná biarylová skupina, např. naftyl, fluorenyl, atd. Biarylová R^7 skupina může být substituována jakýmkoliv substituentem, který ji umožňuje poskytovat zamýšlenou funkci. Příklady substituentů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, alkylovou, alkenylovou skupinu, halogen, hydroxyl, alkoxykupinu, alkylkarbonyloxykupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, karboxykupinu, arylkarbonyloxykupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, alkoxykarbonyloxykupinu, aryloxykarbonyloxykupinu, karboxylát, alkylkarbonylovou skupinu, alkylaminoakarbonylovou skupinu, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, alkenylaminokarbonylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, aminoalkylovou, arylalkylkarbonylovou skupinu, alkenylkarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, silyl, aminokarbonylovou skupinu, alkylthiokarbonylovou skupinu, fosfát, aralkylovou, fosfonátoskupinu, fosfinátoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, amidoskupinu, iminoskupinu, sulfhydryl, alkylthioskupinu, sulfát, arylthioskupinu, thiokarboxylát, alkylsulfinylovou skupinu, sulfonátoskupinu, sulfamoyl, sulfonamidoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, azidoskupinu, heterocyklylovou, alkylarylovou, arylovou a heteroarylovou skupinu.

V jednom provedení je substituent aminoskupina nebo formyl.

Arylová R^7 skupina také může být heteroarylová skupina. Příklady heteroarylových R^7 částí zahrnují, ale není to nikterak limitováno, furanyl, imidazolyl, benzothiofenyl, benzofuranyl, chinolinyl, izochinolinyl, pyridinyl, pyrazolyl, benzodioxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzoimidazolyl, methylenedioxyfenyl, indolyl, thienyl, pyrimidyl, pyrazinyl, purinyl, pyrazolyl, oxazolyl, izooxazolyl, naftridinyl, thiazolyl, izothiazolyl a deazapurinyl. V konkrétních provedeních je heteroarylová R^7 skupina thiazolyl, thiofenyl nebo furanyl.

Substituent R^7 také může být substituovaná nebo nesubstituovaná alkylová skupina. Alkylová skupina může mít lineární nebo rozvětvený řetězec, např. methyl, ethyl, *i*-propyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *t*-butyl, pentyl, hexyl, atd. Alkylová skupina může také zahrnovat kruh, např. cykloalkylová skupina (např. cyklopentyl, cyklohexyl, cyklopropyl nebo cyklobutyl). Alkylová R^7 skupina může být substituována jakýmkoliv substituentem nebo kombinací substituentů, které ji umožňují poskytovat zamýšlenou funkci. Příklady substituentů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, alkenylovou skupinu, halogen, hydroxyl, alkoxy skupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, karboxyskupinu, arylkarbonyloxyskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aryloxykarbonyloxyskupinu, karboxylát, alkylkarbonylovou skupinu, alkylaminoalkarbonylovou skupinu, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, alkenylaminokarbonylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, aminoalkylovou, arylalkylkarbonylovou skupinu, alkenylkarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, silyl, aminokarbonylovou skupinu, alkylthiokarbonylovou skupinu, fosfát, aralkylovou, fosfonátoskupinu, fosfinátoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, amidoskupinu, iminoskupinu, sulfhydryl, alkylthioskupinu, sulfát, arylthioskupinu, thiokarboxylát, alkylsulfinylovou skupinu, sulfonátoskupinu, sulfamoyl, sulfonamidoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, azidoskupinu, heterocyklylovou, alkylarylovou, arylovou a heteroarylovou skupinu.

V určitých provedeních je alkylová skupina substituována aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, karbonylem (např. substituovaný karbonyl, např. morfolinyl karbonyl), heterocyklovou nebo arylovou skupinou. Příklady heterocyklických skupin zahrnují, např. furanyl, imidazolyl, benzothiofenyl, benzofuranyl, chinoliny, izochinoliny, benzodioxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzoimidazolyl, methylenedioxyfenyl, indolyl, thienyl, pyridinyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, purinyl, pyrazolyl, oxazolyl, izooxazolyl, naftidinyl, thiazolyl, izothiazolyl a deazapurinyl. V dalších provedeních je arylová skupina pyridinyl.

V dalším provedení aralkylová R^7 skupina zahrnuje substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl. Tato fenylová skupina také může být substituována jakýmkoliv substituentem, který ji umožňuje poskytovat zamýšlenou funkci. Příklady substituentů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, sulfonamidoskupinu, alkylovou skupinu a další substituenty uvedené výše pro alkylové R^7 skupiny.

Substituent R^7 také může být substituovaná nebo nesubstituovaná alkenylová skupina. Příklady substituentů zahrnují ty substituenty, jenž umožňují poskytovat skupině zamýšlenou funkci.

Příklady substituentů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, alkylovou skupinu, halogen, hydroxyl, alkoxy skupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, karboxyskupinu, arylkarbonyloxyskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aryloxykarbonyloxyskupinu, karboxylát, alkylkarbonylovou skupinu, alkylaminoalkarbonylovou skupinu, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, alkenylaminokarbonylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, aminoalkylovou, arylalkylkarbonylovou skupinu, alkenylkarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, silyl, aminokarbonylovou skupinu, alkylthiokarbonylovou skupinu, fosfát, aralkylovou, fosfonátoskupinu, fosfinátoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, amidoskupinu, iminoskupinu, sulfhydryl, alkylthioskupinu, sulfát, arylthioskupinu, thiokarboxylát, alkylsulfinylovou skupinu, sulfonátoskupinu, sulfamoyl, sulfonamidoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, azidoskupinu, heterocyklylovou, alkylarylovou, arylovou skupinu a heteroarylové části.

V dalším provedení je alkenylová R^7 skupina substituována aminokarbonylem (např. alkylaminokarbonylová skupina, dialkylaminokarbonylová skupina, dimethylaminokarbonyl) nebo alkoxykarbonylovou skupinou. Alkenylová R^7 skupina také může být substituována jedním nebo více halogeny (např. fluor, chlor, brom, jod, atd.), hydroxyskupinami, heteroarylovými skupinami (např. furanyl, imidazolyl, benzothiofenyl, benzofuranyl, chinoliny, izochinoliny, benzodioxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzoimidazolyl, methylenedioxyfenyl, indolyl, thienyl, pyridinyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, purinyl, pyrazolyl, oxazolyl, izooxazolyl, naftidinyl, thiazolyl, izothiazolyl, deazapurinyl, atd.). V jednom provedení je heteroarylový substituent thiazolyl.

V dalším provedení je alkenylová R^7 skupina substituována substituovaným nebo nesubstituovaným fenylem. Fenyl může být substituována jakýmkoliv substituentem, který mu umožňuje poskytovat zamýšlenou funkci. Příklady substituentů zahrnují substituenty, které jsou uvedeny výše pro jiné fenylové části. Další příklady substituentů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, halogeny (např. fluor, chlor, brom, jod, atd.), alkoxy skupinu (např. methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, perfluormethyl, perchlormethyl, atd.), hydroxyskupinu nebo alkylovou skupinu (např. methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, atd.).

Další příklad substituentu R^7 zahrnuje substituované a nesubstituované alkynylové skupiny.

Alkynylové části mohou být substituovány jakýmkoliv substituentem nebo kombinací substituentů, které jim umožňují poskytovat zamýšlenou funkci. Příklady substituentů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, alkylovou skupinu, halogen, hydroxyl, alkoxy skupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, karboxyskupinu, arylkarbonyloxyskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aryloxykarbonyloxyskupinu, karboxylát, alkylkarbonylovou skupinu, alkylaminoakarbonylovou skupinu, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, alkenylaminokarbonylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, aminoalkylovou, arylalkylkarbonylovou skupinu, alkenylkarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, silyl, aminokarbonylovou skupinu, alkylthiokarbonylovou skupinu, fosfát, aralkylovou, fosfonátoskupinu, fosfinátoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, amidoskupinu, iminoskupinu, sulfhydryl, alkylthioskupinu, sulfát, arylthioskupinu, thiokarboxylát, alkylsulfinylovou skupinu, sulfonátoskupinu, sulfamoyl, sulfonamidoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, azidoskupinu, heterocyklylovou, alkylarylovou, arylovou skupinu a heteroarylové části.

V jednom provedení je alkynylová R^7 část substituována arylovou skupinou, např. substituovaná nebo nesubstituovaná heteroarylová skupina, fenyl, atd. Tato arylová část může být substituována jakýmkoliv substituentem nebo kombinací substituentů uvedených výše pro alkylovou R^7 část. Příklady výhodných substituentů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, karbonylaminoskupinu (např. alkylkarbonylaminoskupinu, dialkylkarbonylaminoskupinu, arylkarbonylaminoskupinu, atd.) a sulfonamidoskupiny.

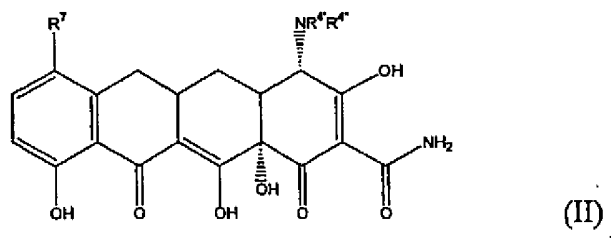
V dalším provedení je alkynylová R^7 skupina substituována tetracyklinovou částí. Termín "tetracyklinová část" zahrnuje tetracyklinový systém o čtyřech kruzích popsáný výše. Tento systém může být připojen k alkynylové R^7 skupině přes linker sestávající z 1-20 atomů. Linker může být připojen k tetracyklinové části v kterékoliv poloze na kruhovém systému, jenž je pro toto připojení vhodná nebo umožňuje sloučenině poskytovat zamýšlenou funkci. V určitém provedení je tetracyklinová část připojena k linkeru v poloze 7.

Další příklady R^7 částí zahrnují substituovanou a nesubstituovanou alkylkarbonylaminoskupinu, sulfonamidoskupinu, iminoskupinu a karbonyl. Karbonylové části mohou být substituovány substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinou.

Příklady možných substituentů alkylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, arylové části, např. fenyl, a heteroarylové skupiny (např. pyridinyl, atd.). Příklady substituentů iminoskupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, hydroxyskupiny a alkoxyskupiny.

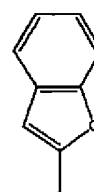
V dalším provedení je substituent R^7 $NR^{7c}(C=W')WR^{7a}$. Příklady tetracyklinových sloučenin podle předloženého vynálezu zahrnují sloučeniny, kde substituent R^{7c} je atom vodíku, W' je kyslík a W je kyslík. V konkrétních provedeních je substituent R^{7a} substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl. Příklady substituentů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, alkylovou skupinu, halogen, hydroxyl, alkoxyskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, karboxyskupinu, alkylkarbonylaminoskupinu, arylkarbonyloxyskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aryloxykarbonyloxyskupinu, karboxylát, alkylkarbonylovou skupinu, alkylaminoakarbonylovou skupinu, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, alkenylaminokarbonylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, aminoalkylovou, arylalkylkarbonylovou skupinu, alkenylkarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, silyl, aminokarbonylovou skupinu, alkylthiokarbonylovou skupinu, fosfát, aralkylovou skupinu, fosfonátoskupinu, fosfinátoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, amidoskupinu, iminoskupinu, sulfhydryl, alkylthioskupinu, sulfát, arylthioskupinu, thiokarboxylát, alkylsulfinylovou skupinu, sulfonátoskupinu, sulfamoyl, sulfonamidoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, azidoskupinu, heterocyklylovou, alkylarylovou, arylovou a heteroarylovou skupinu. V dalším provedení je substituent R^{7a} substituovaná nebo nesubstituovaná alkylová skupina.

Předložený vynález také poskytuje 7-substituované sancyklinové sloučeniny obecného vzorce:



kde:

substituenty $R^{4'}$ a $R^{4''}$ jsou každý alkylová skupina;

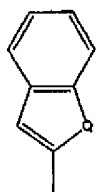


substituent R^7 je část s kondenzovaným kruhem obecného vzorce

kde Q je C nebo heteroatom; acylfuranylová skupina; tri-, tetra- nebo penta-halogenem substituovaná fenylová skupina; aminomethylfenylová skupina; acylaminomethylová skupina; alkylesterfenylová skupina; acylfenylová skupina; acylalkynylová skupina; acylalkoxyfenylová skupina; methylfenylová skupina; dimethylfenylová skupina; karboxyfenylová skupina; karboxyalkynylová skupina; thiofenová skupina; halogenthiofenová skupina; alkoxykarbonylfenylová skupina; alkoxyfenylová skupina; alkoxyfenylalkynylová skupina; alkoxyipyridylová skupina; alkylenpyridinová skupina; cyklopentylová nebo cyklopentenylová skupina; cyklohexylalkynylová skupina; cyklohexenylalkynylová skupina; cyklohexenylhalogenalkenylová skupina; hydroxycyklohexylalkynylová skupina; fenylalkynylová skupina; fenylalkenylová skupina; aminoalkynylová skupina; cyklobutylalkenylová skupina; pyridylalkynylová skupina; pyridylalkenylová skupina; nitrofenylalkynylová skupina; nitrofenylalkenylová skupina; kyanoalkynylová skupina; alkynylová skupina; kyanoalkenylová skupina; kyanofenylová skupina; dialkylamidoalkenylová skupina; dialkylamidofenylová skupina; aminofenylethylová skupina; aminofenylethynylová skupina; halogenethenylová skupina; halogenfenylalkynylová skupina; nebo pentenylová skupina substituovaná alkylesterovou skupinou; a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Termín „7-substituované sancyklinové sloučeniny“ zahrnuje sancyklinové sloučeniny se substituentem v poloze 7, jak je popsáno v obecném vzorci (I). V dalším provedení jsou oba substituenty R^4 a $R^{4'}$ methyl.

V dalším provedení je substituent R^7 část s kondenzovaným kruhem obecného



vzorce , kde Q je C nebo heteroatom. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(2-benzofuran)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 acylfuranylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3-formylfuranyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 a tri-, tetra- nebo penta-halogenem substituovaná fenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 aminomethylfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-aminomethylfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 acylaminomethylfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-formylaminomethylfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 alkylesterfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-karboxyfenylmethylester)-sancyklin a 7-(2-karboxyfenylethylester)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 alkylfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-tolyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 acylfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3-formylfenyl)-sancyklin, 7-(4-formylfenyl)-sancyklin, 7-(3-acetylfenyl)-sancyklin, 7-(2-acetylfenyl)-sancyklin, 7-(3-acetylfenyl)-sancyklin a 7-(4-acetylfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 acylalkoxyfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3-formyl-6-methoxyfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 methylfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-methylfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 dimethylfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3,5-dimethylfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 karboxyfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3-karboxyfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 karboxyalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(karboxyethynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 thiofenová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3-thiofen)-sancyklin, 7-(3-methyl-2-thiofen)-sancyklin a 7-(3-methyl-5-thiofen)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 halogenthiofenová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3-chlor-2-thiofen)-sancyklin a 7-(4-chlor-2-thiofen)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 alkoxykarbonylfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(2-ethoxykarbonylfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 alkoxyfenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(2-ethoxyfenyl)-sancyklin, 7-(3-ethoxyfenyl)-sancyklin, 7-(4-methoxyfenyl)-sancyklin a 7-(2,5-dimethoxyfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 alkoxyfenylalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-methoxyfenylethynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 alkoxypyridylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-methoxy-5-pyridyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 cyklopentylová nebo cyklopentenyllová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(cyklopentenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 cyklohexylalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(cyklohexylethynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 cyklohexenylalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(1-ethynyl-1-cyklohexyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 cyklohexenylhalogenalkenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(1-chlorvinyl-1-cyklohexyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 hydroxycyklohexylalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(1-ethynyl-1-hydroxycyklohexyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 fenylalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(fenylethynyl)-sancyklin, 7-(tolylethynyl)-sancyklin a 7-(4-methoxyfenylethynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 fenylalkenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(2-vinylpyridyl)-sancyklin a 7-(vinylfenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 aminoalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(dimethylaminoethynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 cyklobutylalkenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(cyklobutylmethenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 pyridylalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(2-pyridylethynyl)-sancyklin a 7-(3-pyridylethynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 pyridylalkenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-pyridylethenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 nitrofenylalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-nitrofenylethynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 nitrofenylalkenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-nitrostyryl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 alkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(ethynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 kyanoalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(kyano-1-pentynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 kyanoalkenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(kyanohexenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 kyanofenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3-kyanofenyl)-sancyklin a 7-(4-kyanofenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 hydroxyfenylethynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3-hydroxyfenylethynyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 dialkylamidoalkenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(*N,N*-dimethylakrylamid)-sancyklin a 7-(dimethylamidoethenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 dialkylamidofenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(3-dimethylamidofenyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 aminofenylethylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-aminofenylethyl)-sancyklin.

V ještě dalším provedení je substituent R^7 aminofenylethynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-aminofenylethynyl)-sancyklin.

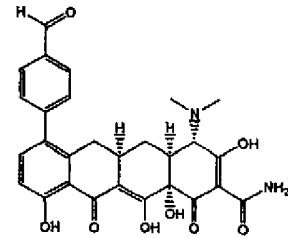
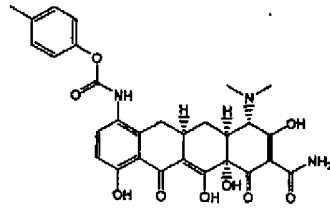
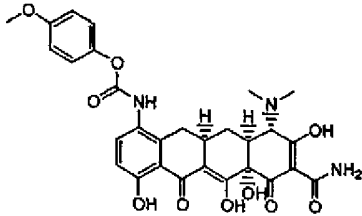
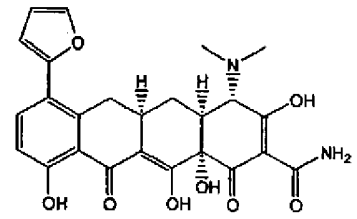
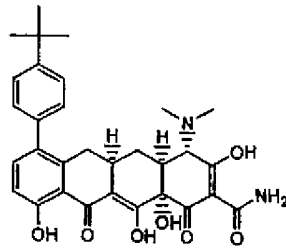
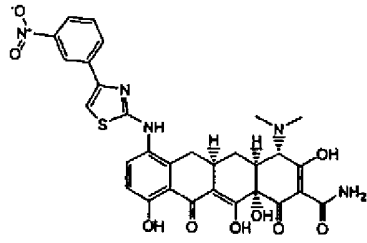
V ještě dalším provedení je substituent R^7 halogenethenylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(2-chlorethenyl)-sancyklin.

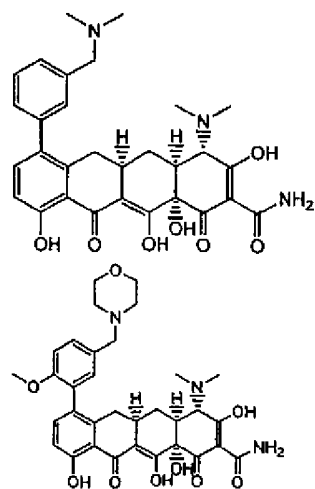
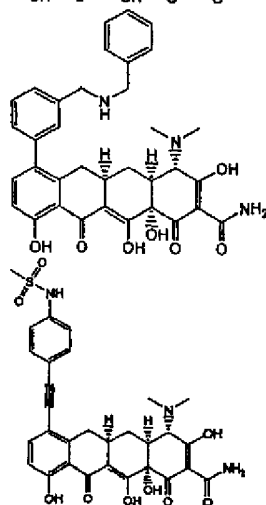
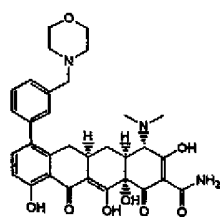
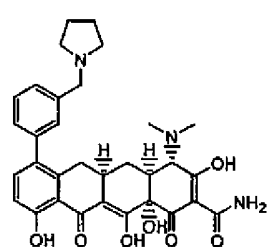
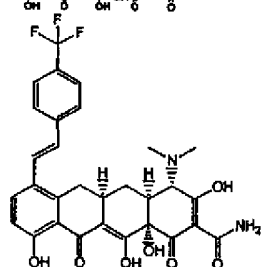
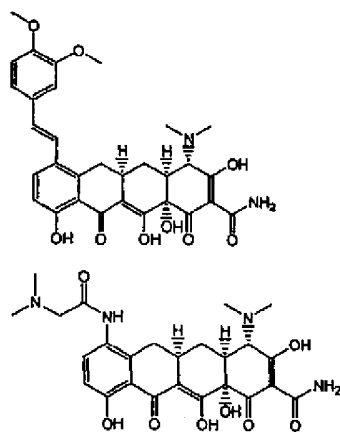
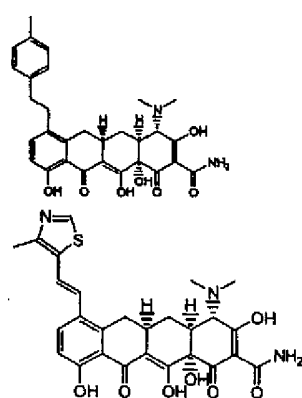
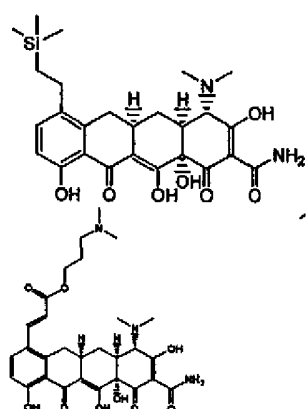
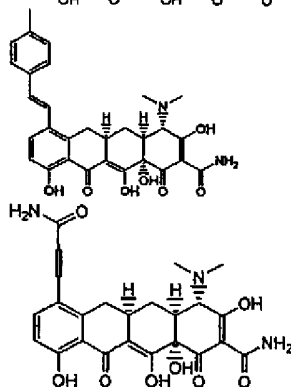
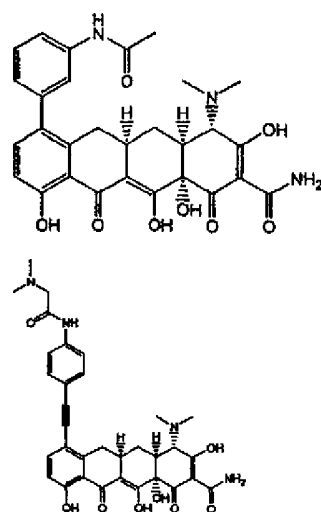
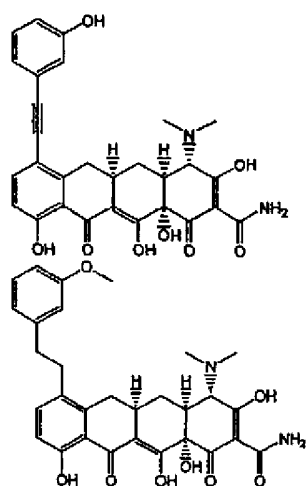
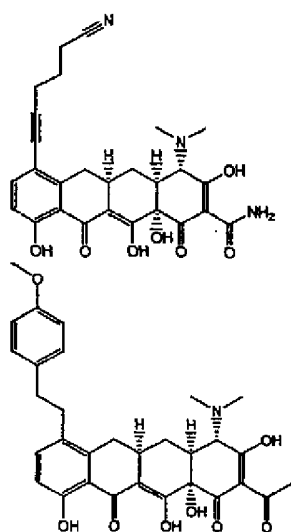
V ještě dalším provedení je substituent R^7 halogenfenylalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(2-fluorfenylethenyl)-sancyklin.

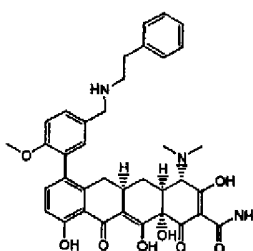
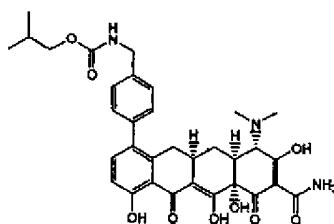
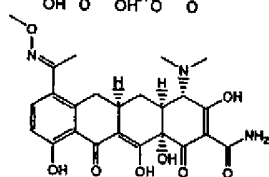
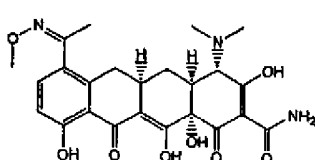
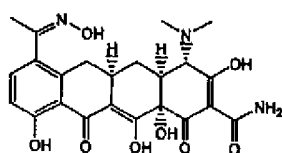
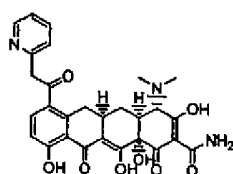
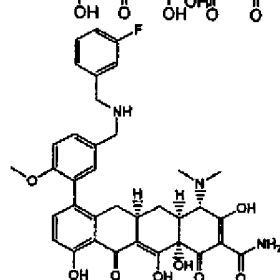
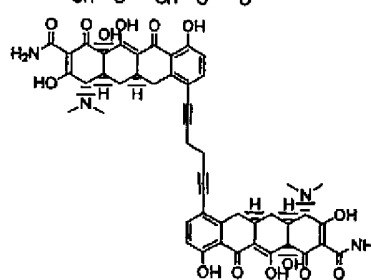
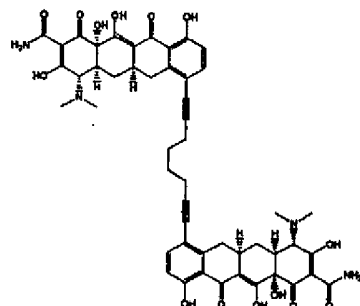
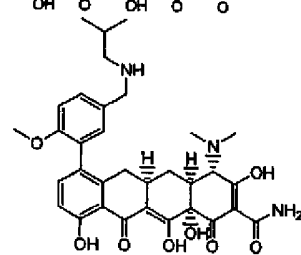
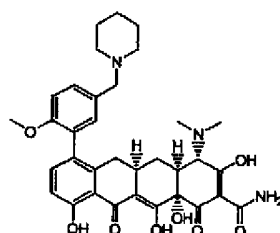
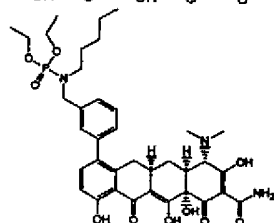
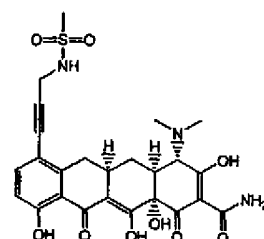
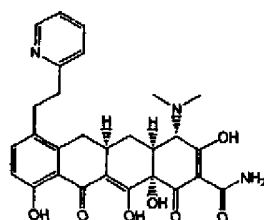
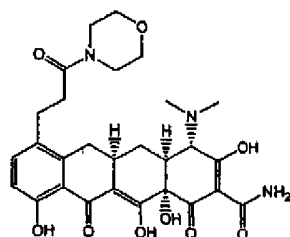
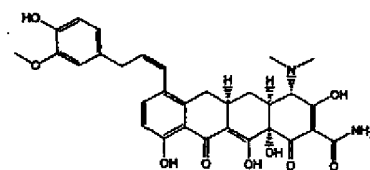
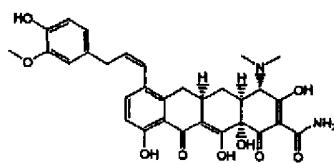
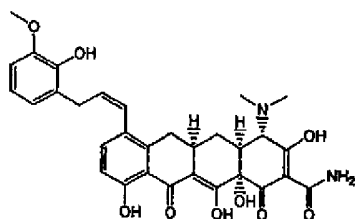
V ještě dalším provedení je substituent R^7 pentenylová skupina substituovaná alkylesterem. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(1-jod-1,3-dikarboethoxy-1,3-butadien)-sancyklin.

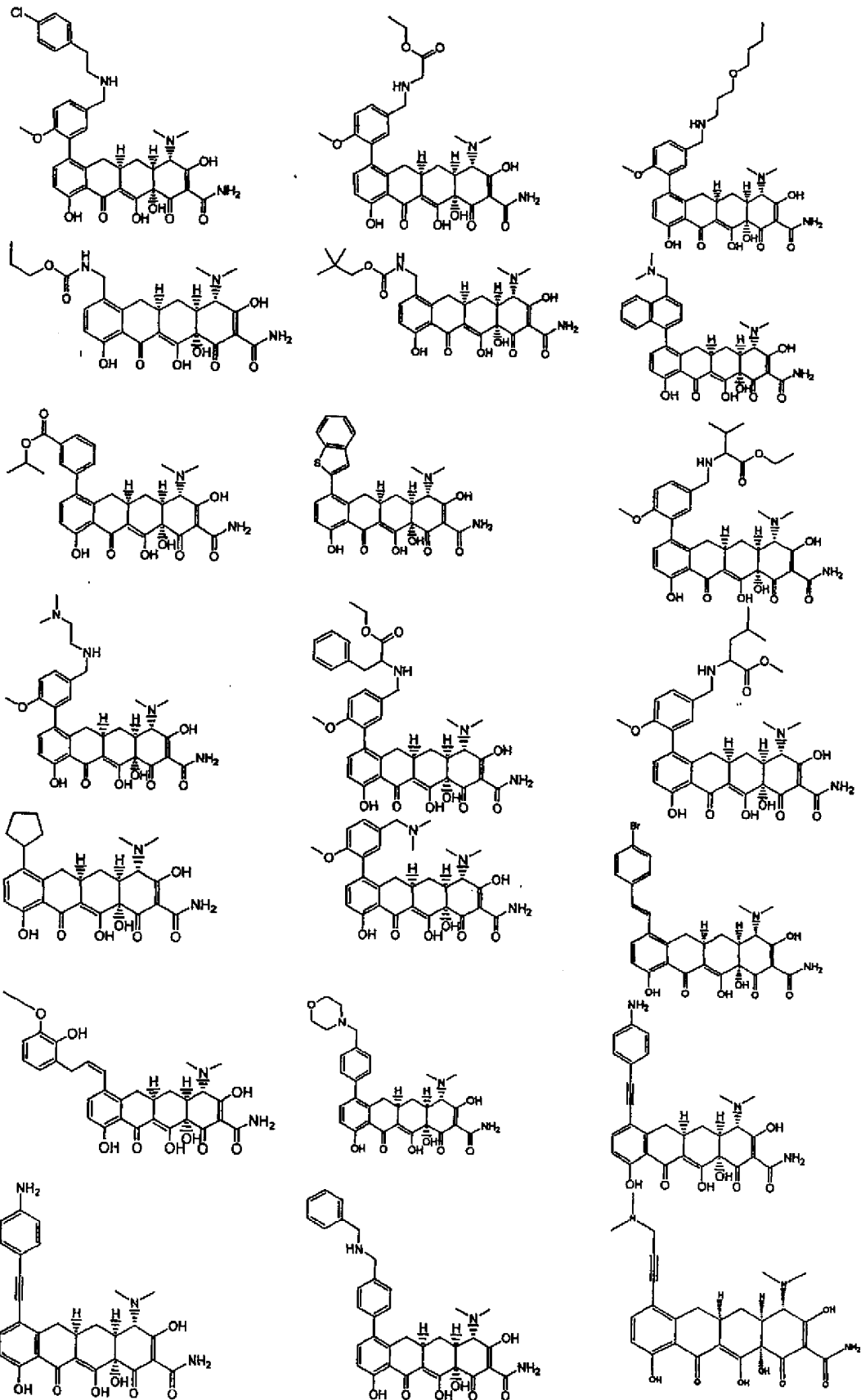
V ještě dalším provedení je substituent R^7 aminofenylalkynylová skupina. Příklady sancyklinových sloučenin s tímto substituentem R^7 zahrnují 7-(4-aminofenylvinyl)-sancyklin.

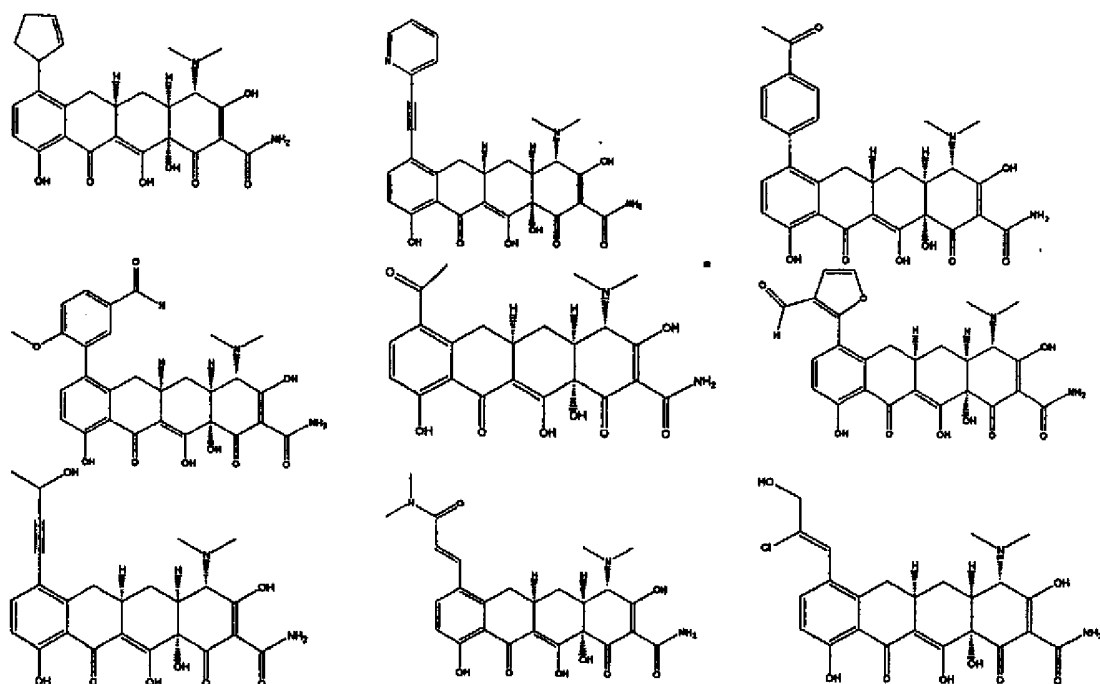
Předložený vynález se také týká tetracyklinových sloučenin uvedených níže:











Rovněž sem spadají také soli, estery a proléčiva sloučenin uvedených výše.

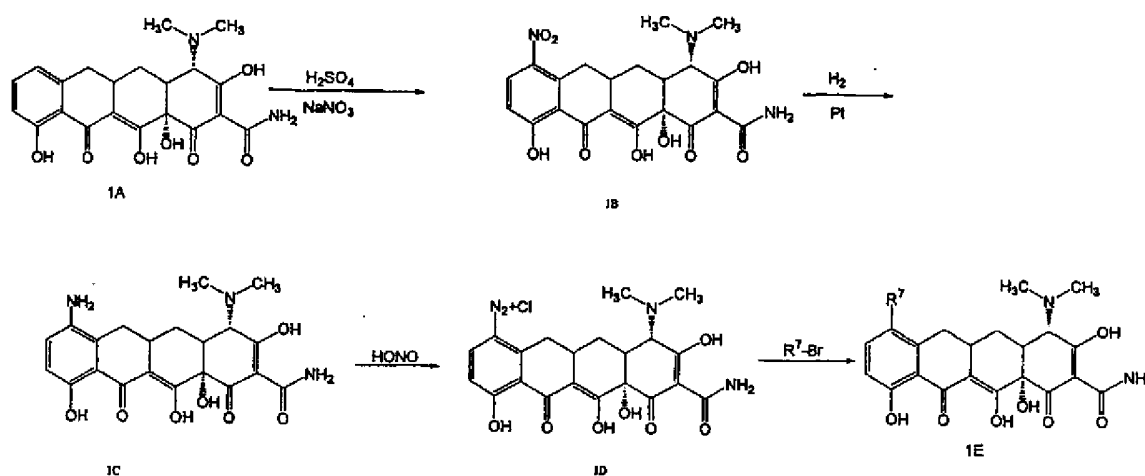
V dalším provedení se předložený vynález týká 7-substituovaných tetracyklinových sloučenin obecných vzorců:

Předložený vynález se také týká všech 7-substituovaných tetracyklinových sloučenin uvedených v tabulce 2, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí, esterů a proléčiv.

Tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny způsoby popsány ve schématech 1-8.

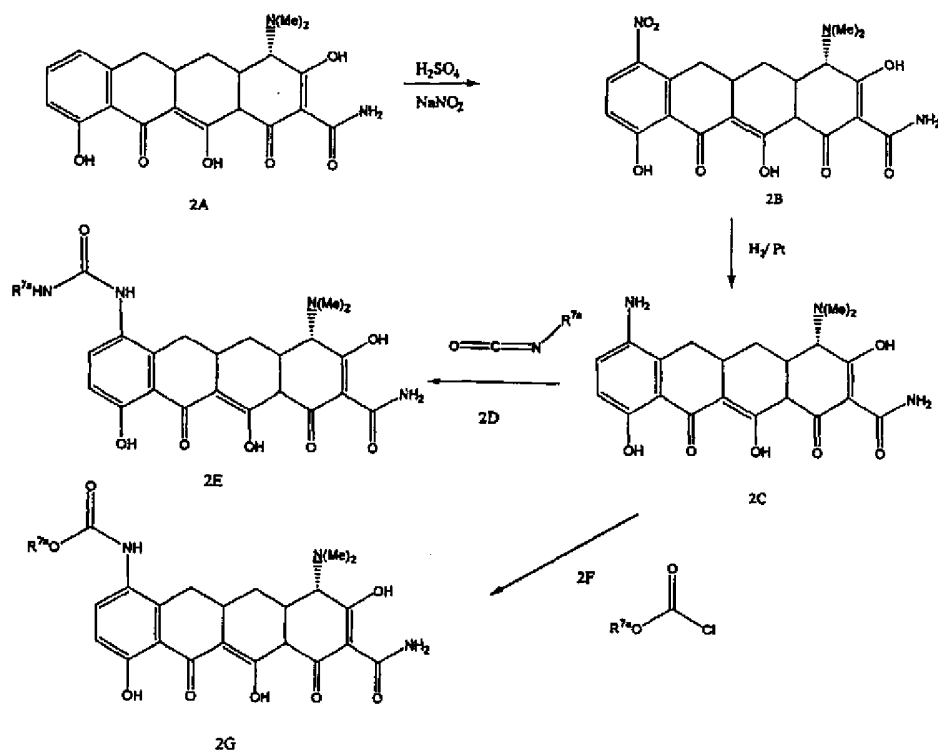
Konkrétní 7-substituované tetracyklinové sloučeniny mohou být připraveny způsoby uvedenými ve schématu 1. Ačkoliv je v každém schématu jako tetracyklinová sloučenina používán sancyklin, odborné veřejnosti bude zřejmé, že tuto metodologii lze aplikovat na další tetracyklinové sloučeniny, např. tetracyklin a doxycyklin.

SCHÉMA 1



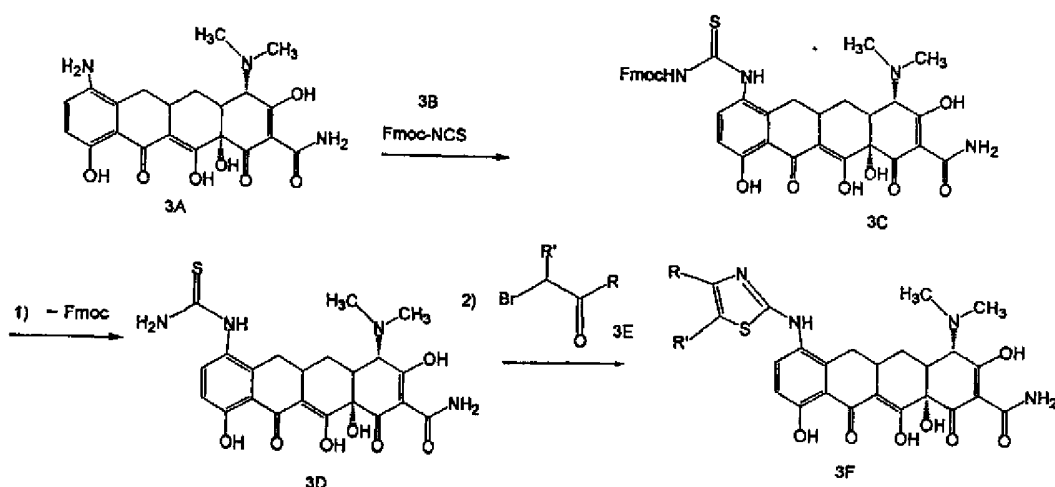
Obecně mohou být 7-substituované tetracyklinové sloučeniny připraveny podle schématu 1 pro sancyklín. Sancyklín (1A) se nechá reagovat s kyselinou sírovou a nitrátem sodným. Výsledný produkt je 7-nitro-sancyklín (1B) (ve směsi s 9-polohovým izomerem). Nitro-sancyklínová sloučenina se pak podrobí plynnému vodíku a katalyzátoru na bázi platiny za vzniku 7-amino-sancyklínové sloučeniny (1C). K přípravě derivátů v poloze 7 se 7-amino-sancyklínová sloučenina nechá reagovat s HONO za vzniku diazoniové soli (1D). Sůl může být následně podrobena reakci s různými sloučeninami nesoucími alkenovou skupinu nebo funkční skupinu s π -elektrony, např. alkenové skupiny, arylové skupiny, a alkynylové skupiny (např. R^7Br), za vzniku 7-substituované sancyklínové sloučeniny (1E).

SCHÉMA 2



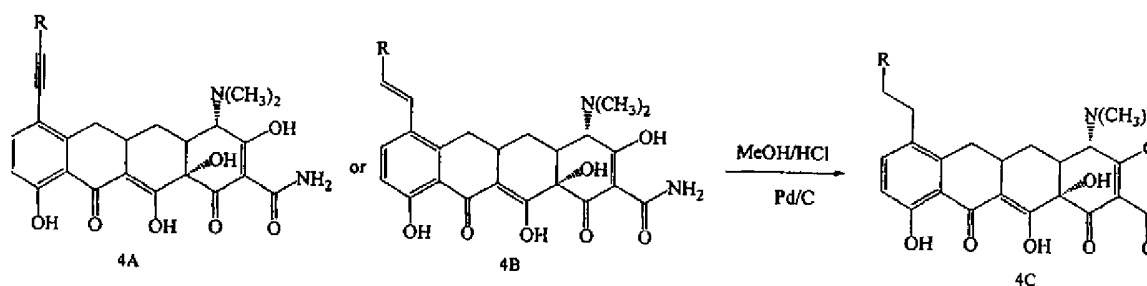
Jak je uvedeno ve schématu 2, tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu, kde substituent R^7 je karbamátový nebo močovinový derivát mohou být připraveny podle následujícího způsobu. Sancyklin (2A) se za kyselých podmínek nechá reagovat s NaNO_2 , čímž dojde ke vzniku 7-nitro-sancyklinu (2B) ve směsi s jeho polohovým izomerem. 7-Nitrosancyklin (2B) se pak podrobí plynnému vodíku a katalyzátoru na bázi platiny za vzniku 7-amino-sancyklinového derivátu (2C). K přípravě močovinového derivátu (2E) se nechá izokyanát (2D) reagovat se 7-amino-sancyklinovým derivátem (2C). K přípravě karbamátu (2G) se nechá reagovat příslušný ester od chloridu kyseliny (2F) se sloučeninou 2C.

SCHÉMA 3



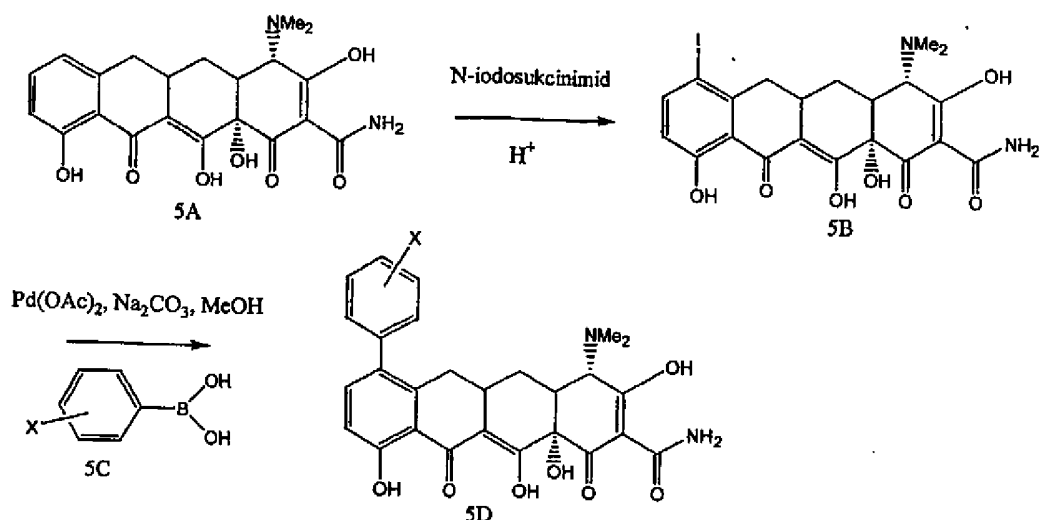
Jak je uvedeno ve schématu 3, mohou být tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu, kde substituent R^7 je heterocyklická (např. thiazol) substituovaná aminoskupina, připraveny výše uvedeným způsobem. 7-Amino-sancyclin (3A) se nechá reagovat s F-moc-izothiokyanátem (3B) za vzniku chráněné thiomočoviny (3C). Chránič skupina z thiomočoviny (3C) se pak odstraní za vzniku aktivní sancyclin-thiomočoviny (3D). Sancyclin-thiomočovina (3D) se nechá reagovat s α -halogenketonem (3E) za vzniku 7-amino-sancyclinu substituovaného thiazolem (3F).

SCHÉMA 4



7-Alkenylové tetracyklinové sloučeniny, např. 7-alkynylový sancyclin (4A) a 7-alkenylový sancyclin (4B), mohou být hydrogenovány za vzniku alkylových 7-substituovaných tetracyklinových sloučenin (např. 7-alkyl-sancyclin, 4C). Na schématu 4 je uvedena selektivní hydrogenace dvojně nebo trojně vazby v poloze 7 v nasyceném roztoku methanolu a kyseliny chlorovodíkové s palladiem na aktivním uhlí jako katalyzátorem a za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá produkt.

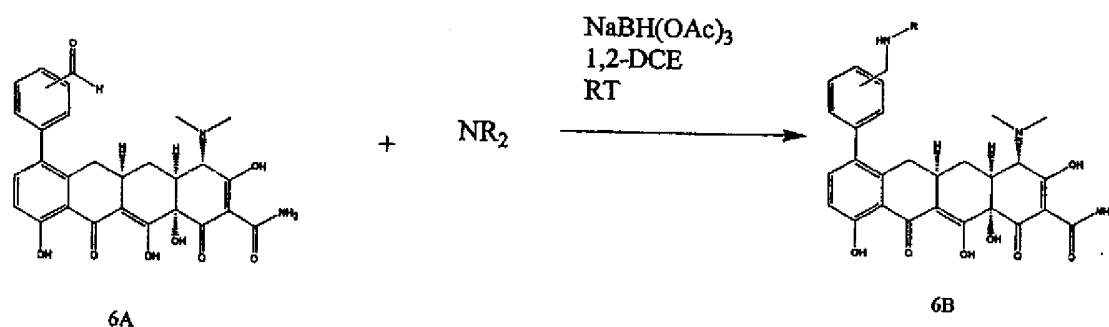
SCHÉMA 5



Na schématu 5 je uveden obecný způsob přípravy arylových derivátů v poloze 7. Je zde uvedena Suzukiho kopulace arylborité kyseliny s jod-sancyklinovou sloučeninou. Jod-sancyklinová sloučenina (5B) může být připravena ze sancyklinu jeho reakcí (5A) s alespoň jedním ekvivalentem *N*-jod-sukcinimidem (NIS) za kyselých podmínek. Reakce se ukončí a výsledný 7-jod-sancyklin (5B) pak může být purifikován standardními technikami. Při přípravě arylového derivátu se 7-jod-sancyklin (5B) podrobí reakci s vodnou bází (např. Na_2CO_3) a vhodnou kyselinou boritou (5C) a za inertních podmínek. Reakce se katalyzuje palladiovým katalyzátorem (např. $Pd(OAc)_2$). Produkt (5D) může být purifikován standardními způsoby (např. HPLC). Další 7-arylové a alkynylové tetracyklinové sloučeniny mohou být připraveny podobným způsobem.

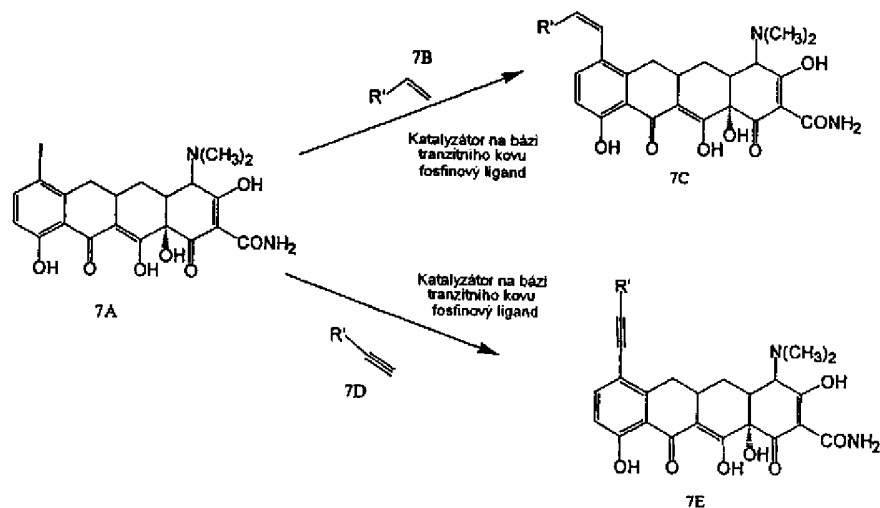
7-Substituované tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu také mohou být připraveny Stilleho cross-couplingem („Stille cross coupling“), který lze provést za použití příslušného činidla na bázi cínu (např. $R-SnBu_3$) a halogenované tetracyklinové sloučeniny, (např. 7-jod-sancyklinu). Činidlo na bázi cínu a jod-sancyklinová sloučenina může být podrobena reakci s palladiovým katalyzátorem (např. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ nebo $Pd(AsPh_3)Cl_2$) a případně s další měďnou solí, např. CuI . Výsledná sloučenina pak může být purifikována standardními technikami.

SCHÉMA 6



Arylové deriváty připravené Suzukiho nebo Stilleho kopulací mohou být dále derivatizovány. Například ve schématu 6 je sloučeny formylový arylový sancyklin (6A), amin a rozpouštědlo (např. 1,2-dichlorethan). Poté se přidá redukční činidlo, např. NaBH(OAc)_3 a reakce se nechá doběhnout za tvorby produktu (6B). Tento produkt se purifikuje a charakterizuje standardními způsoby.

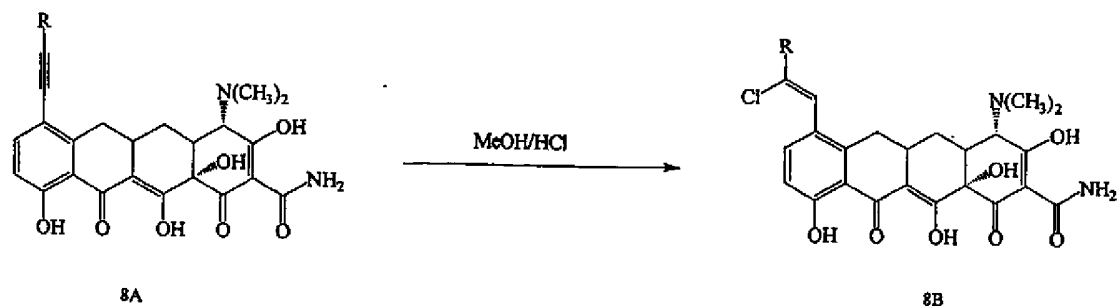
SCHÉMA 7



Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být také připraveny cross-couplingem podle Hecka („Heck-type cross coupling reaction“). Jak je vidět ze schématu 7, cross-coupling podle Hecka může být proveden suspendováním halogenované tetracyklinové sloučeniny (např. 7-jod-sancyklinu, 7A) a příslušného palladia nebo jiného katalyzátoru na bázi tranzitního kovu (např. Pd(OAc)_2 a CuI) a vhodného rozpouštědla (např. odplyněného acetonitrilu). Poté se přidá substrát, reaktivní alken (7B) nebo alkyn

(7D) a triethylamin a před tím než se směs ochladí na pokojovou teplotu zahřívá se po dobu několika hodin. Výsledná tetracyklinová sloučenina substituovaná v poloze 7 alkenylovou skupinou (7C) nebo alkynylovou skupinou (7E) pak může být purifikována standardními způsoby.

SCHÉMA 8



Při přípravě 7-(2'-chlor-alkenyl)-tetracyklinových sloučenin může být používán následující způsob. 7-(Alkynyl)-sancyklin (8A) se rozpustí v nasyceném roztoku methanolu a kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá. Rozpouštědlo se pak odtáhne za vzniku produktu (8B).

Termín „alkylová skupina“ zahrnuje nasycené alifatické skupiny, včetně alkylových skupin s lineárním řetězcem (např. methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, atd.), alkylových skupin s rozvětveným řetězcem (izopropyl, *terc*-butyl, izobutyl, atd.), cykloalkylových (alicyklických) skupin (cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl), alkylem substituovaných cykloalkylových skupin a cykloalkylem substituovaných alkylových skupin. Termín alkylová skupina dále zahrnuje alkylové skupiny, které mohou dále zahrnovat atomy kyslíku, dusíku, síry a fosforu nahrazující jeden nebo více uhlíků uhlovodíkového řetězce. V určitých provedeních má alkylová skupina s lineárním nebo rozvětveným řetězcem 6 nebo méně atomů uhlíků ve svém řetězci (např. C₁-C₆ pro lineární řetězec, C₃-C₆ pro rozvětvený řetězec), výhodněji 4 nebo méně. Podobně mají výhodné cykloalkylové skupiny od 3-8 atomů uhlíku ve struktuře svého kruhu, výhodněji mají 5 nebo 6 uhlíků ve struktuře kruhu. Termín C₁-C₆ zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Dále termín „alkylová skupina“ zahrnuje jak „nesubstituované alkylové skupiny“, tak i „substituované alkylové skupiny“, kde termín „substituované alkylové skupiny“ se vztahuje na alkylové části mající substituenty nahrazující vodík na jednom nebo více

uhlících uhlovodíkového řetězce. Tyto substituenty mohou zahrnovat např. alkenylovou skupinu, alkynylovou skupinu, halogen, hydroxyl, alkylkarbonyloxyskupinu, arylkarbonyloxyskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aryloxykarbonyloxyskupinu, karboxylát, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aminokarbonyl, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, alkylthiokarbonylovou, alkoxylovou skupinu, fosfát, fosfonátoskupinu, fosfinátoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu (včetně alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, arylaminoskupiny, diarylaminoskupiny a alkylarylaminoskupiny), acylaminoskupiny (včetně alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonylaminoskupiny, karbamoylu a ureidoskupiny), amidinoskupinu, iminoskupinu, sulfhydryl, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, thiokarboxylát, sulfáty, alkylsulfinylovou skupinu, sulfonátoskupinu, sulfamoyl, sulfonamidoskupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, kyanoskupinu, azidoskupinu, heterocyklylovou skupinu, alkylarylovou skupinu nebo aromatické nebo heteroaromatické části.

Cykloalkylové skupiny mohou být dále substituovány např. substituenty popsány výše. Termín "alkylarylová" nebo "arylalkylová" část je alkylová skupina substituovaná arylovou skupinou (např. fenylmethyl (benzyl)). Termín "alkylová skupina" také zahrnuje vedlejší řetězce přirozených i umělých aminokyselin.

Termín "arylová skupina" zahrnuje skupiny, včetně 5-ti a 6-ti členných jednokruhových aromatických skupin, které mohou zahrnovat 0 až 4 heteroatomy např. benzen, fenyl, pyrrol, furan, thiofen, thiazol, izothiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, oxazol, izooxazol, pyridin, pyrazin, pyridazin a pyrimidin, atd. Dále termín "arylová skupina" zahrnuje multicyklické arylové skupiny, např. tricyklické, bicyklické, např. naftalen, benzoxazol, benzodioxazol, benzothiazol, benzoimidazol, benzothiofen, methylenedioxyfenyl, chinolin, izochinolin, naftidin, indol, benzofuran, purin, benzofuran, deazapurin nebo indolizin. Tyto arylové skupiny mající heteroatomy ve struktuře kruhu mohou být také označovány jako "arylové heterocyklové skupiny", "heterocyklové skupiny", "heteroarylové skupiny" nebo "heteroaromatické skupiny". Aromatický kruh může být substituován v jedné nebo více polohách v kruhu substituenty, které jsou popsány výše, např. halogen, hydroxyl, alkoxykupina, alkylkarbonyloxyskupina, arylkarbonyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, aryloxykarbonyloxyskupina, karboxylát, alkylkarbonylová skupina, alkylaminoakarbonylová skupina, arylalkylaminokarbonylová skupina, alkenylaminokarbonylová skupina, alkylkarbonylová

skupina, arylkarbonylová skupina, arylalkylkarbonylová skupina, alkenylkarbonylová skupina, alkoxykarbonylová, aminokarbonylová, alkylthiokarbonylová skupina, fosfát, fosfonátoskupina, fosfinátoskupina, kyanoskupina, aminoskupina (včetně alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, arylaminoskupiny, diarylaminoskupiny a alkylarylaminoskupiny), acylaminoskupiny (včetně alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonylaminoskupiny, karbamoylu a ureidoskupiny), amidinoskupina, iminoskupina, sulfhydryl, alkylthioskupina, arylthioskupina, thiokarboxylát, sulfáty, alkylsulfinylová skupina, sulfonátoskupina, sulfamoyl, sulfonamidoskupina, nitroskupina, trifluormethyl, kyanoskupina, azidoskupina, heterocyklylová skupina, alkylarylová skupina nebo aromatická nebo heteroaromatická část.

Arylové skupiny mohou být také kondenzované nebo přemostěné alicyklickými nebo heterocyklickými kruhy, které nejsou aromatické, takovým způsobem, že vzniká polycyklická skupina (např. tetralin).

Termín „alkenylová skupina“ zahrnuje nenasycené alifatické skupiny analogické v délce a možnosti substituce s alkylovými skupinami popsanými výše, ale které obsahují alespoň jednu dvojnou vazbu.

Termín „alkenylová skupina“ například zahrnuje alkenylové skupiny s lineárním řetězcem (např. ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, oktenyl, nonenyl, decenyl, atd.), alkenylové skupiny s rozvětveným řetězcem, cykloalkenylové (alicyklické) skupiny (cyklopropenyl, cyklopentenyl, cyklohexenyl, cykloheptenyl, cyklooktenyl), alkylem nebo alkenylem substituované cykloalkenylové skupiny, cykloalkylem nebo cykloalkenylem substituované alkenylové skupiny. Termín alkenylová skupina dále zahrnuje alkenylové skupiny, které obsahují atomy kyslíku, dusíku, síry nebo fosforu nahrazující jeden nebo více uhlíků uhlovodíkového řetězce. V určitých provedeních má alkenylová skupina s lineárním řetězcem nebo rozvětveným řetězcem 6 nebo méně atomů uhlíku ve svém řetězci (např. C_2-C_6 u lineárního řetězce, C_3-C_6 u rozvětveného řetězce). Taktéž výhodné cykloalkenylové skupiny mají od 3-8 atomů uhlíku ve své kruhové struktuře a výhodněji mají 5 nebo 6 uhlíků ve své kruhové struktuře. Termín „ C_2-C_6 “ zahrnuje alkenylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku.

Mimoto termín alkenylová skupina zahrnuje jak „nesubstituované alkenylové skupiny“, tak i „substituované alkenylové skupiny“, přičemž tento druhý termín se vztahuje na alkenylové části mající substituenty nahrazující vodík na jednom nebo více uhlících uhlovodíkového řetězce. Tyto substituenty mohou zahrnovat např. alkylové,

alkynylové skupiny, halogeny, hydroxyl, alkylkarbonyloxyskupinu, arylkarbonyloxyskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aryloxykarbonyloxyskupinu, karboxylát, alkylkarbonylovou, arylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou skupinu, aminokarbonyl, alkylaminokarbonylovou skupinu, dialkylaminokarbonylovou skupinu, alkylthiokarbonylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, fosfát, fosfonátoskupinu, fosfinátoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu (včetně alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, arylaminoskupiny, diarylaminoskupiny a alkylarylaminoskupiny), acylaminoskupinu (včetně alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonylaminoskupiny, karbamoylu a ureidoskupiny), amidinoskupinu, iminoskupinu, sulfhydryl, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, thiokarboxylát, sulfáty, alkylsulfinylovou skupinu, sulfonátoskupinu, sulfamoyl, sulfonamidoskupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, kyanoskupinu, azidoskupinu, heterocyklyl, alkylarylovou skupinu nebo aromatickou nebo heteroaromatickou část.

Termín „alkynylová skupina“ zahrnuje nenasycené alifatické skupiny analogické v délce a možné substituci s alkylovými skupinami popsanými výše, ale které obsahují alespoň jednu trojnou vazbu.

Termín „alkynylová skupina“ například zahrnuje alkynylové skupiny s lineárním řetězcem (např. ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, oktynyl, nonynyl, decynyl, atd.), alkynylové skupiny s rozvětveným řetězcem, cykloalkylem nebo cykloalkenylem substituované alkynylové skupiny. Termín alkynylová skupina dále zahrnuje alkynylové skupiny, které obsahují atomy kyslíku, dusíku, síry nebo fosforu nahrazující jeden nebo více uhlíků uhlovodíkového řetězce. V určitých provedeních má alkynylová skupina s lineárním nebo rozvětveným řetězcem 6 nebo méně atomů uhlíku ve svém řetězci (např. C_2 - C_6 u lineárního řetězce, C_3 - C_6 u rozvětveného řetězce). Termín „ C_2 - C_6 “ zahrnuje alkynylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku.

Mimoto termín alkynylová skupina zahrnuje jak „nesubstituované alkynylové skupiny“, tak i „substituované alkynylové skupiny“, přičemž tento druhý termín se vztahuje na alkynylové části mající substituenty nahrazující atom vodíku na jednom nebo více uhlících uhlovodíkového řetězce. Tyto substituenty mohou zahrnovat např. alkylové skupiny, alkynylové skupiny, halogeny, hydroxyl, alkylkarbonyloxyskupinu, arylkarbonyloxyskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aryloxykarbonyloxyskupinu, karboxylát, alkylkarbonylovou, arylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou skupinu, aminokarbonyl, alkylaminokarbonylovou skupinu, dialkylaminokarbonylovou skupinu,

alkylthiokarbonylovou skupinu, alkoxy, fosfát, fosfonátoskupinu, fosfinátoskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu (včetně alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, arylaminoskupiny, diarylaminoskupiny a alkylarylaminoskupiny), acylaminoskupinu (včetně alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonylaminoskupiny, karbamoylu a ureidoskupiny), amidinoskupinu, iminoskupinu, sulfhydryl, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, thiokarboxylát, sulfáty, alkylsulfinylovou skupinu, sulfonátoskupinu, sulfamoyl, sulfonamidokupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, kyanoskupinu, azidoskupinu, heterocyklyl, alkylarylovou skupinu nebo aromatickou nebo heteroaromatickou část.

Není-li počet uhlíků jinak specifikován, termín „nižší alkylová skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na alkylovou skupinu definovanou výše, ale která má 1 až 5 atomů uhlíku ve struktuře svého řetězce. Termín „nižší alkenylová skupina“ a „nižší alkynylová skupina“ znamená, že řetězec má délku např. 2-5 atomů uhlíku.

Termín „acylová skupina“ zahrnuje sloučeniny a části, které obsahují skupinu acylového radikálu ($\text{CH}_3\text{CO}-$) nebo karbonylovou skupinu. Zahrnuje substituované acylové části. Termín „substituovaná acylová skupina“ zahrnuje acylové skupiny, ve kterých jeden nebo více atomů vodíku jsou nahrazeny např. alkylovými skupinami, alkynylovými skupinami, halogeny, hydroxylem, alkylkarbonyloxyskupinou, arylkarbonyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou, aryloxykarbonyloxyskupinou, karboxylátem, alkylkarbonylovou, arylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylem, alkylaminokarbonylovou skupinou, dialkylaminokarbonylovou skupinou, alkylthiokarbonylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, fosfátem, fosfonátoskupinou, fosfinátoskupinou, kyanoskupinou, aminoskupinou (včetně alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, arylaminoskupiny, diarylaminoskupiny a alkylarylaminoskupiny), acylaminoskupinou (včetně alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonylaminoskupiny, karbamoylu a ureidoskupiny), amidinoskupinou, iminoskupinou, sulfhydylem, alkylthioskupinou, arylthioskupinou, thiokarboxylátem, sulfáty, alkylsulfinylovou skupinou, sulfonátoskupinou, sulfamoylem, sulfonamidokupinou, nitroskupinou, trifluormethylem, kyanoskupinou, azidoskupinou, heterocyklylem, alkylarylovou skupinou nebo aromatickou nebo heteroaromatickou částí.

Termín „acylaminoskupina“ zahrnuje části, ve kterých acylová část je vázána k aminoskupině. Termín například zahrnuje alkylkarbonylaminoskupinu, arylkarbonylaminoskupinu, karbamoyl a ureidoskupinu.

Termín „aroylová skupina“ zahrnuje sloučeniny a části s aroylovou nebo heteroaromatickou částí vázanou ke karbonylové skupině. Příklady aroylových skupin zahrnují fenyلكarboxyskupinu, naftylkarboxyskupinu, atd.

Termíny „alkoxyalkylová skupina“, „alkylaminoalkylová skupina“ a „thioalkoxyalkylová skupina“ zahrnuje alkylové skupiny popsané výše, které dále zahrnují atomy kyslíku, dusíku nebo síry nahrazující jeden nebo více uhlíků uhlovodíkového řetězce, např. atomy kyslíku, dusíku nebo síry.

Termín „alkoxyskupina“ zahrnuje substituované a nesubstituované alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny kovalentně vázané k atomu kyslíku. Příklady alkoxyskupin zahrnují methoxyskupinu, ethoxyskupinu, izopropyloxyskupinu, propoxyskupinu, butoxyskupinu a pentoxyskupinu. Příklady substituovaných alkoxyskupin zahrnují halogenované alkoxyskupiny. Alkoxyskupiny mohou být substituované skupinami, např. alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, halogenem, hydroxylem, alkylkarbonyloxyskupinou, arylkarbonyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou, aryloxykarbonyloxyskupinou, karboxylátem, alkylkarbonylovou, arylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylem, alkylaminokarbonylovou skupinou, dialkylaminokarbonylovou skupinou, alkylthiokarbonylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, fosfátem, fosfonátoskupinou, fosfinátoskupinou, kyanoskupinou, aminoskupinou (včetně alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, arylaminoskupiny, diarylaminoskupiny a alkylarylaminoskupiny), acylaminoskupinou (včetně alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonylaminoskupiny, karbamoylu a ureidoskupiny), amidinoskupinou, iminoskupinou, sulfhydrylem, alkylthioskupinou, arylthioskupinou, thiokarboxylátem, sulfáty, alkylsulfinylovou skupinou, sulfonátoskupinou, sulfamoylem, sulfonamididoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylem, kyanoskupinou, azidoskupinou, heterocyklylem, alkylarylovou skupinou nebo aromatickou nebo heteroaromatickou částí. Příklady alkoxyskupin substituovaných halogenem zahrnují, ale není to nikterak limitováno, fluormethoxyskupinu, difluormethoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu, chlormethoxyskupinu, dichlormethoxyskupinu, trichlormethoxyskupinu, atd.

Termín „amin“ nebo „aminoskupina“ zahrnuje sloučeniny, ve kterých je atom dusíku kovalentně vázán k alespoň jednomu atomu uhlíku nebo heteroatomu. Termín zahrnuje „alkylaminoskupinu“, která obsahuje skupiny a sloučeniny, ve kterých je dusík vázán k alespoň jedné další alkylové skupině. Termín „dialkylaminoskupina“ zahrnuje skupiny, ve kterých je atom dusíku vázán k alespoň dvěma dalším alkylovým skupinám.

Termín „arylamínoskupina“ a „diarylamínoskupina“ zahrnuje skupiny, ve kterých je dusík vázán k alespoň jedné, nebo resp. dvěma arylovým skupinám. Termín „alkylarylamínoskupina“, „alkylamínioarylová skupina“ nebo „arylamínioalkylová skupina“ se vztahuje na aminoskupinu, která je vázána k alespoň jedné alkylové skupině a alespoň jedné arylové skupině. Termín „alkamínioalkylová skupina“ se vztahuje na alkylovou, alkenylovou nebo alkynylovou skupinu vázanou k atomu dusíku, který je také vázán k alkylové skupině.

Termín „amid“, „amido“ nebo „aminokarbonyl“ zahrnuje sloučeniny nebo části, které obsahují atom dusíku, který je vázán k uhlíku karbonylové nebo thiokarbonylové skupiny. Termín zahrnuje „alkaminokarbonylové skupiny“ nebo „alkylaminokarbonylové skupiny“, které zahrnují alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupiny vázané k aminoskupině, která je připojena ke karbonylové skupině. To se týká arylaminokarbonylových a arylkarbonylamínoskupin, které zahrnují arylové nebo heteroarylové části vázané k aminoskupině, která je připojena k uhlíku karbonylové nebo thiokarbonylové skupiny. Termíny „alkylaminokarbonyl“, „alkenylaminokarbonyl“, „alkynylaminokarbonyl“, „arylamínokarbonyl“, „alkylkarbonylamino“, „alkenylkarbonylamino“, „alkynylkarbonylamino“ a „arylkarbonylamino“ spadají pod termín „amid“. Amidy také zahrnují močovinové skupiny (aminokarbonylamínoskupinu) a karbamáty (oxykarbonylamínoskupinu).

Termín „karbonyl“ nebo „karboxyskupina“ zahrnuje sloučeniny a části, které obsahují uhlík spojený s dvojnou vazbou k atomu kyslíku. Karbonyl může být dále substituován jakoukoliv částí, která umožňuje poskytovat sloučeninám podle předloženého vynálezu zamýšlenou funkci. Karbonylové části mohou být například substituovány alkylovými, alkenylovými, alkynylovými, arylovými skupinami, alkoxyskupinami, aminoskupinami, atd. Příklady částí, které obsahují karbonyl, zahrnují aldehydy, ketony, karboxylové kyseliny, amidy, estery, anhydridy, atd.

Termín „thiokarbonyl“ nebo „thiokarboxyskupina“ zahrnuje sloučeniny a části, které obsahují uhlík spojený s dvojnou vazbou k atomu síry.

Termín „ether“ zahrnuje sloučeniny nebo části, které obsahují kyslík vázaný ke dvěma různým atomům uhlíku nebo heteroatomům. Například zahrnuje termín „alkoxyalkylová skupina“, jenž se vztahuje na alkylovou, alkenylovou nebo alkynylovou skupinu kovalentně vázanou k atomu kyslíku, který je kovalentně vázán k další alkylové skupině.

Termín „ester“ zahrnuje sloučeniny a části, jenž obsahují uhlík nebo heteroatom vázaný k atomu kyslíku, který je vázán k uhlíku karbonylu. Termín „ester“ zahrnuje alkoxykarboxyskupiny, např. methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, butoxykarbonyl, pentoxykarbonyl, atd. Alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupiny jsou definovány výše.

Termín „thioether“ zahrnuje sloučeniny a části, jenž obsahují atom síry vázaný ke dvěma různým uhlíkům nebo heteroatomům. Příklady thioetherů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, alktioalkylové, alktioalkenylové a alktioalkynylové skupiny. Termín „alktioalkylová skupina“ zahrnuje sloučeniny s alkylovou, alkenylovou nebo alkynylovou skupinou vázanou k atomu síry, která je vázána k alkylové skupině. Podobně se termín „alktioalkenylové a alktioalkynylové skupiny“ vztahují na sloučeniny nebo části, ve kterých alkylová, alkenylová nebo alkynylová skupina je vázána k atomu síry, která je kovalentně vázána k alkynylové skupině.

Termín „hydroxyskupina“ nebo „hydroxyl“ zahrnuje skupiny s $-OH$ nebo $-O^{\cdot}$ skupinou.

Termín „halogen“ zahrnuje fluor, brom, chlor, jod, atd. Termín „perhalogenovaný“ se obecně vztahuje na části, ve kterých všechny vodíky jsou nahrazeny atomy halogenu.

Termíny „polycyklyl“ nebo „polycyklický radikál“ se vztahuje na dva nebo více cyklických kruhů (např. cykloalkylová, cykloalkenylová, cykloalkynylová, arylová a/nebo heterocyklylová skupina), ve kterých dva nebo více uhlíků jsou společné dvě sousedním kruhům, např. kruhy jsou „kondenzované“. Kruhy, které jsou připojeny přes nesousední atomy, jsou nazývány „přemostěné“ kruhy. Každý z těchto kruhů polycyklu může být substituován výše popsanými substituenty, např. halogenem, hydroxylem, alkylkarbonyloxyskupinou, arylkarbonyloxyskupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou, aryloxykarbonyloxyskupinou, karboxylátem, alkylkarbonylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkylaminoakarbonylovou skupinou, arylalkylaminokarbonylovou skupinou, alkenylaminokarbonylovou skupinou, alkylkarbonylovou skupinou, arylkarbonylovou skupinou, arylalkylkarbonylovou skupinou, alkenylkarbonylovou skupinou, aminokarbonylem, alkylthiokarbonylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, fosfátem, fosfonátoskupinou, fosfinátoskupinou, kyanoskupinou, amidoskupinou, aminoskupinou (včetně alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, arylaminoskupiny, diarylaminoskupiny a alkylarylaminoskupiny), acylaminoskupinou (včetně alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonylaminoskupiny,

karbamoylu and ureidoskupiny), amidinoskupinou, iminoskupinou, sulfhydrylem, alkylthioskupinou, arylthioskupinou, thiokarboxylátem, sulfáty, alkylsulfinylovou skupinou, sulfonátoskupinou, sulfamoylem, sulfonamidoskupinou, nitroskupinou, trifluoromethylem, kyanoskupinou, azidoskupinou, heterocyklylovou, alkylovou, alkylarylovou skupinou nebo aromatickou nebo heteroaromatickou částí.

Termín „heteroatom“ zahrnuje atomy kteréhokoliv jiného prvku než uhlíku nebo vodíku. Příklady heteroatomů zahrnují dusík, kyslík, síru a fosfor.

Termín „proléčivová část“ zahrnuje části, které mohou být metabolizovány *in vivo* na hydroxylovou skupinu a části, které mohou výhodně zůstat esterifikované *in vivo*. Výhodně jsou proléčivové části metabolizovány *in vivo* esterázami nebo jinými mechanismy na hydroxylové skupiny nebo jiné výhodné skupiny. Příklady proléčiv a jejich použití lze nalézt v odborné literatuře (viz např. Berge *et al.*, (1977) „Pharmaceutical Salts“, *J. Pharm. Sci.* 66:1 – 19). Některá proléčiva mohou být připravena *in situ* během finální izolace a purifikace sloučenin nebo odděleně reakcí purifikované sloučeniny ve formě své volné kyseliny nebo hydroxyly s vhodným esterifikačním činidlem. Hydroxylové skupiny mohou být např. konvertovány na estery reakcí s karboxylovou kyselinou. Příklady proléčivových částí zahrnují substituované nebo nesubstituované, rozvětvené nebo lineární nižší alkylesterové části (např. estery propionové kyseliny), nižší alkenylestery, nižší-alkylestery di-nižší alkyl-aminoskupiny (např. dimethylaminoethylester), nižší alkylestery acylaminoskupiny (např. acetyloxymethylester), nižší alkylestery acyloxyskupiny (např. pivaloyloxymethylester), arylestery (fenylester), aryl-nižší alkylestery (např. benzylester), alkylestery substituované (např. methylem, halogenem nebo methoxyskupinou) arylové skupiny a aryl-nižší alkylestery, amidy, amidy nižší alkylové skupiny, di-nižší alkylamidy a hydroxyamidy. Výhodné proléčivové části jsou estery propionové kyseliny a acylestery.

Mělo by být uvedeno, že struktura některých tetracyklinových sloučenin podle předloženého vynálezu zahrnuje asymetrické atomy uhlíku. Tudíž by mělo být jasné, že izomery existující díky této asymetrii (např. všechny enantiomery a diastereoizomery), pokud není uvedeno jinak, spadají do rozsahu předloženého vynálezu. Tyto izomery mohou být připraveny v podstatně čisté formě standardními separačními technikami a stereochemicky řízenou syntézou. Dále zahrnují struktury a další sloučeniny a části uvedené v této přihlášce také všechny jejich tautomery.

Předložený vynález se také týká způsobů léčení stavů rezpozivních na tetracyklin u subjektů, vyznačujících se tím, že zahrnuje podání účinného množství tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu subjektu (např. sloučenina obecného vzorce (I) nebo sloučenina uvedená v tabulce 1) a to takovým způsobem, že stav rezpozivní na tetracyklin je léčen.

Označení „stav rezpozivní na tetracyklinovou sloučeninu“ zahrnuje stavy, které mohou být ošetřeny, může jím být zabráněno nebo mohou být jiným způsobem zlepšeny podáním tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu. Stavy rezpozivní na tetracyklin zahrnují bakteriální infekce (včetně těch, které jsou rezistentní vůči jiným tetracyklinům), rakovinu, diabetes a další stavy, u kterých mohou být tetracykliny aktivní (viz např. patent U.S. č. 5,789,395; 5,834,450; a 5,532,227). Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být používány k prevenci nebo regulaci důležitých savčích nebo zvířecích onemocnění, např. diarea, infekce močových cest, infekcí kůže a struktury kůže, uší, nosu a infekcí nosohltanu, infekce rány, mastitidy, atd. Navíc sem patří také způsoby ošetření neoplazmy pomocí tetracyklinů podle předloženého vynálezu (van der Bozert *et al.*, *Cancer Res.*, 48: 6686 – 6690 (1988)).

Bakteriální infekce mohou být způsobeny mnoha různými gram-pozitivními a gram-negativními bakteriemi. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou použitelné jako antibiotika proti organismům, které jsou rezistentní vůči jiným tetracyklinovým sloučeninám. Antibiotická aktivita tetracyklinových sloučenin podle předloženého vynálezu může být stanovena způsobem uvedeným v příkladu 2 nebo způsobem *in vitro* standardním zředěním živné půdy (standard broth dilution) popsáním v Waitz, J. A1, *National Commission for Clinical Laboratory Standards, Document M7-A2*, vol. 10, no. 8, pp. 13 – 20, 2nd edition, Villanova, PA (1990).

Tetracyklinové sloučeniny mohou být také používány k ošetření infekcí, které se obvykle ošetřují tetracyklinovými sloučeninami, např. rickettsie; gram-pozitivní a gram-negativní bakterie; a agens odpovědné za venerický granulom, inkluzi konjunktivitidy, psitakózu. Tetracyklinové sloučeniny mohou být používány k ošetření infekcí, např. *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus*, *E. hirae* nebo *E. faecalis*. V jednom provedení je používána k ošetření bakteriální infekce tetracyklinová sloučenina, která je rezistentní vůči dalším antibiotikům na bázi tetracyklinových sloučenin. Tetracyklinová sloučenina podle předloženého vynálezu může být podávána s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Označení „účinné množství“ sloučeniny znamená množství, které je potřebné nebo dostatečné k ošetření nebo prevenci stavu rezpozivního na tetracyklinovou sloučeninu. Účinné množství se může lišit v závislosti na faktorech jako je velikost a hmotnost subjektu, typ onemocnění nebo podle konkrétní tetracyklinové sloučeniny. Výběr tetracyklinové sloučeniny může např. ovlivnit význam „účinné množství“. Odborná veřejnost bude jistě schopna posoudit výše zmíněné faktory a stanovit účinné množství tetracyklinové sloučeniny bez experimentu.

Předložený vynález také poskytuje způsoby ošetření infekcí mikroorganismy a souvisejících poruch. Způsoby zahrnují podání účinného množství jedné nebo více tetracyklinových sloučenin subjektu. Subjekt může být buď rostlina nebo výhodně zvíře, např. savec, např. člověk.

Při terapeutických způsobech podle předloženého vynálezu mohou být jeden nebo více tetracyklinových sloučenin podle předloženého vynálezu podávány subjektu samotné nebo typičtěji může být sloučenina podle předloženého vynálezu podávána jako součást farmaceutického přípravku ve směsi s konvenčním excipientem, např. farmaceuticky přijatelným organickým nebo anorganickým nosičem vhodným pro parenterální, perorální nebo další potřebné podání, kde tento excipient negativně neovlivňuje aktivní sloučeniny a nemá škodlivé účinky na recipienta.

Předložený vynález se také týká farmaceutických přípravků, vyznačujících se tím, že zahrnují terapeuticky účinné množství tetracyklinové sloučeniny (např. sloučeniny obecného vzorce (I), tabulka 2, nebo jiných sloučenin popsanych v předloženém vynálezu) a případně farmaceuticky přijatelný nosič.

Označení „farmaceuticky přijatelný nosič“ zahrnuje látky schopné společného podání s tetracyklinovou sloučeninou, a které umožňují poskytovat zamýšlenou funkci, např. ošetření nebo prevenci stavu rezpozivního na tetracyklin. Vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče zahrnují, ale není to nikterak limitováno, vodu, roztoky solí, alkohol, rostlinné oleje, polyethylenglykoly, želatinu, laktosu, amylosu, stearat hořečnatý, talek, kyselinou křemičitou, viskózní parafin, vonný lej, monoglyceridy a diglyceridy mastných kyselin, petroetherální estery mastných kyselin, hydroxy-methylcelulosu, polyvinylpyrrolidon, atd. Farmaceutické preparáty mohou být sterilizovány, a pokud je třeba, smíchány s pomocnými látkami, např. lubrikanty, konzervačními látkami, smáčedly, emulzifikátory, solemi pro ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barvicími, ochucovacími

a/nebo aromatickými prostředky a podobně, které nemají vliv na aktivní sloučeniny podle předloženého vynálezu.

Tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu, které mají bazický charakter, jsou schopné tvorby širokého spektra solí s různými anorganickými a organickými kyselinami. Kyseliny, které mohou být používány k přípravě farmaceuticky přijatelných adičních solí tetracyklinových sloučenin s kyselinou podle předloženého vynálezu a mají bazický charakter, jsou ty, jenž vytvářejí netoxické adiční soli s kyselinou, tzn. soli obsahující farmaceuticky přijatelné aniony, např. hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, nitrát, sulfát, bisulfát, fosfát, kyselý fosfát, izonikotinát, acetát, laktát, salicylát, citrát, kyselý citrát, tartrát, pantothenát, bitartrát, askorbát, sukcinát, maleát, gentisinát, fumarát, glukonát, glukaronát, sacharát, formiát, benzoát, glutamát, methansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát, *p*-toluensulfonát a palmoát [tzn. 1,1'-methylen-bis-(2-hydroxy-3-naftoát)]. Ačkoliv tyto soli musí být farmaceuticky přijatelné pro podání subjektu, např. savci, v praxi je často třeba nejprve tetracyklinovou sloučeninu podle předloženého vynálezu z reakční směsi izolovat jako farmaceuticky nepřijatelnou sůl a poté jednoduchým způsobem konvertovat zpátky na její volnou bázi reakcí např. s alkalickým činidlem a následně konvertovat tuto volnou bázi na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou. Adiční soli s kyselinou odvozené od bazických sloučenin podle předloženého vynálezu jsou snadno připraveny reakcí báze sloučeniny s ekvivalentním množstvím vybrané minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědle nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, např. methanolu nebo ethanolu. Po opatrném odpaření rozpouštědla se snadno získá požadovaná pevná sůl.

Příprava dalších tetracyklinových sloučenin podle předloženého vynálezu, která není podrobně uvedena v experimentální části, může být provedena kombinacemi reakcí popsaných výše, známých odborníkům v oboru.

Tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu mající kyselý charakter jsou schopné tvořit různé báze. Chemické báze, které mohou být používány k přípravě farmaceuticky přijatelných adičních solí tetracyklinových sloučenin s bází podle předloženého vynálezu a mají kyselý charakter, jsou ty, jenž vytvářejí netoxické báze s těmito sloučeninami. Tyto netoxické báze zahrnují, ale není to nikterak limitováno, farmaceuticky přijatelné kationy, např. kationy alkalického kovu (např. draselné a sodné) a kationy kovů alkalických zemin (např. vápenaté a hořečnaté), amonné nebo adiční soli aminu rozpustné ve vodě, např. *N*-methylglukamin-(meglumin) a nižší alkanolammonium

a další báze farmaceuticky přijatelných organických aminů. Farmaceuticky přijatelné báze adičních solí tetracyklinových sloučenin podle předloženého vynálezu, které mají kyselé charakter, mohou být vytvořeny s farmaceuticky přijatelnými kationy pomocí standardních metod. Tyto soli mohou být tedy snadno připraveny reakcí tetracyklinových sloučenin podle předloženého vynálezu s vodným roztokem požadovaného, farmaceuticky přijatelného kationu a zahuštěním výsledného roztoku, výhodně za sníženého tlaku. Nebo mohou být nižší alkylalkoholové roztoky tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu smíchány s alkoxidem požadovaného kovu a roztok může být následně zahuštěn.

Příprava dalších tetracyklinových sloučenin podle předloženého vynálezu, která není podrobně uvedena v experimentální části, může být provedena kombinacemi reakcí popsaných výše, známých odborníkům v oboru.

Tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou být podávány buď perorálně, parenterálně nebo místně. Obecně jsou tyto sloučeniny nejvýhodněji podávány v účinném množství v závislosti na hmotnosti a stavu subjektu, který je ošetřován a vybraném konkrétním způsobu podání. Také se mohou vyskytovat četné změny v závislosti na ošetřovaném subjektu a jeho individuální odpovědi na uvedenou léčbu, jakož i na vybraném typu farmaceutické formulace a době a intervalu, v jakém se toto podání uskutečňuje.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu mohou být podávány samotné nebo v kombinaci s dalšími známými přípravky pro ošetření stavů u savce responzivních na tetracyklin. Preferovaní savci zahrnují domácí zvířata (např. kočky, psy, fretky, atd.), hospodářská zvířata (skot, ovce, prasata, koně, gorily), laboratorní zvířata (potkani, myši, opice, atd.) a primáti (šimpanzi, lidé, gorily). Označení „v kombinaci se“ známým přípravkem má označovat současné podání přípravku podle předloženého vynálezu a známého přípravku, nejprve podání přípravku podle předloženého vynálezu a následně známého přípravku, a podání nejprve známého přípravku a následně přípravku podle předloženého vynálezu. Ve způsobech podle předloženého vynálezu může být používán jakýkoliv terapeutický přípravek známý v dosavadní technice k ošetření stavů responzivních na tetracyklin.

Tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být podávány samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředícími roztoky jakýmikoliv způsoby uvedenými výše a podání může být provedeno najednou nebo po částech. Výhodně mohou být například podávány nové terapeutické agens podle

předloženého vynálezu v různých dávkovacích formách, např. mohou být dávky kombinovány s různými farmaceuticky přijatelnými nosiči ve formě tablet, kapslí, pastilek, trochetek, tvrdých cukrovinek, prášků, sprejů, krémů, mastí, čípků, želatin, gelů, past, lotionů, vodných suspenzí, injikovatelných roztoků, léčebných nápojů, sirupů, atd. Tyto nosiče zahrnují pevné ředící roztoky nebo fillery, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla, atd. Navíc mohou být perorální farmaceutické přípravky vhodně ochuceny a/nebo obarveny. Obecně jsou terapeuticky účinné sloučeniny podle předloženého vynálezu v dávkovacích formách o koncentracích v rozmezí od asi 5,0% do asi 70% hmotn.

Pro perorální podání mohou být používány tablety obsahující různé excipienty, např. mikrokrystalickou celulosu, citrát sodný, uhličitán vápenatý, dihydrogenfosforečnan vápenatý a glycin společně s různými bobtnadly, např. škrob (a výhodně kukuřice, brambory nebo manihotový škrob), kyselina alginová a určité komplexní silikáty, dále společně s granulačními pojivy jako polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská guma. Dále jsou velmi často pro tabletační účely použitelné lubrikační prostředky, např. stearát hořečnatý, laurylsulfát sodný a talek. Pevné přípravky podobného typu mohou být také použitelné jako fillery v želatinových kapslích; výhodné látky v této spojitosti zahrnují také laktosu nebo mléčný cukr, jakož i polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Pokud jsou pro perorální podání potřeba vodné suspenze a/nebo léčebné nápoje, může být aktivní složka kombinována s různými sladícími nebo aromatizačními prostředky, barvicí matricí nebo barvivy, a pokud je třeba také emulgátory a/nebo suspenzačními prostředky, společně s ředícími roztoky, např. vodou, ethanolem, propylenglykolem, glycerinem a jejich různými kombinacemi.

Pro parenterální podání (včetně intraperitoneálního, subkutánního, intravenózní, intradermální nebo intramuskulární injekce) mohou být používány roztoky terapeutické sloučeniny podle předloženého vynálezu v sezamovém nebo podzcmnicovém oleji nebo ve vodném propylenglykolu. Pokud je třeba, pak by vodné roztoky měly být vhodně pufrovány (výhodně pH větší než 8) a tekutý ředící roztok by měl být nejprve izotonický. Tyto vodné roztoky jsou vhodné pro účely intravenózní injekce. Olejovité roztoky jsou vhodné pro účely intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekce. Příprava všech těchto roztoků za sterilních podmínek je snadno proveditelná standardními farmaceutickými technikami. Pro parenterální aplikace zahrnují příklady vhodných preparátů roztoky, výhodně olejovité nebo vodné roztoky, jakož i suspenze, emulze nebo

implantáty, včetně čípků. Tetracyklinové sloučeniny mohou být připraveny ve sterilní formě v několikanásobné nebo jednorázové dávce, např. dispergací v tekutém nosiči, např. sterilní fyziologický roztok nebo 5% fyziologické roztoky dextrosy běžně používané injekcích.

Dále je také možné při ošetření zánětlivých stavů kůže podávat tetracyklinové sloučeniny podle předloženého vynálezu místně. Příklady způsobů místního podání zahrnují transdermální, bukální nebo sublinguální aplikace. Pro místní aplikace mohou být terapeutické sloučeniny vhodně smíchány ve farmakologicky inertním místním nosiči, např. gelu, masti, lotion nebo krému. Tyto místní nosiče zahrnují vodu, glycerol, alkohol, propylenglykol, mastné alkoholy, triglyceridy, estery mastných kyselin nebo minerální oleje. Další možné místní nosiče jsou tekuté petrolátum, izopropylpalmitát, polyethylenglykol, 95% ethanol, 5% polyoxyethylen-monolauritát ve vodě, 5% laurylsulfát sodný ve vodě, atd. Navíc, pokud je třeba, mohou být přidány takové látky jako např. antioxidanty, zvlhčovačla, stabilizátory viskozita, atd.

Pro enterální podání jsou zejména vhodné tablety, dražé nebo kapsle mající talek a/nebo pojivo na bázi karbohydrátového nosiče, nosič je výhodně laktosa a/nebo kukuřičný škrob a/nebo bramborový škrob. Tam, kde je třeba ochucený nosič, může být používán sirup, léčivý nápoj, atp. Připraveny mohou být přípravky na bázi postupného uvolňování i včetně těch, které mají aktivní složku chráněnu různými odbouratelnými potahy, např. mikroenkapsulace, několikanásobné potažení, atd.

Kromě ošetření lidských subjektů budou mít terapeutické způsoby podle předloženého vynálezu také významné veterinární aplikace, např. pro ošetření hospodářských zvířat, např. skot, ovce, kozy, krávy, vepřový dobytek, atd.; drůbež, např. kuřata, kachny, husy, krocany, atd; koně; a domácích zvířat, např. kočky a psy. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být používány také k ošetření nezvířecích subjektů, např. rostlin.

Konkrétní výhodná množství aktivních sloučenin používaná v příslušné terapii budou různá v závislosti na používané specifické sloučenině, konkrétním přípravku, způsobu aplikace, konkrétním místě podání, atd. Optimální množství pro příslušné aplikace stanoví odborná veřejnost podle předchozích doporučení.

Obecně mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu podávány subjektu v dávkách, které jsou stejné jako v dosavadních tetracyklinových terapiích. Viz např. *Physician's Desk Reference*. Například se vhodná účinná dávka jedné nebo více sloučenin

podle předloženého vynálezu bude pohybovat v rozmezí od 0,01 do 100 miligramů na kilogram tělesné váhy recipienta denně, výhodně v rozmezí od 0,1 do 50 miligramů na kilogram tělesné váhy recipienta denně, výhodněji v rozmezí od 1 do 20 miligramů na kilogram tělesné váhy recipienta denně. Požadovaná dávka je vhodně podávána jednoukrát denně nebo několikrát v dělené dávce, např. 2 až 5 dávkách, v příslušných intervalech v průběhu dne nebo jiným vhodným režimem.

K dosažení účinnosti za standardních podmínek budou podání tetracyklinů obecně provázet normální, standardní, známá opatření. Zejména pak při terapeutickém ošetření lidí a zvířat *in vivo*. Lékař by měl zvážit všechna možná opatření, aby se vyhnul možným kontraindikacím a toxickým účinkům. Tudíž by při konvenčním způsobu měly být řádně zváženy standardně respektované vedlejší reakce v trávicím traktu a záněty, renální toxicita, hypersenzitivita, změny v krvi, poruchy absorpce hlinitých, vápenatých a hořečnatých iontů.

Dále se předložený vynález týká použití tetracyklinové sloučeniny obecného vzorce (I) podle předloženého vynálezu určených k přípravě léčebného prostředku. Léčebný prostředek zahrnuje farmaceuticky přijatelný nosič a tetracyklinou sloučeninu v účinném množství, např. účinné množství k léčení stavu rezpozivního na tetracyklin.

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny níže uvedenými způsoby a s modifikacemi způsobů uvedených níže, které jsou v rozsahu známých odborných znalostí.

Příklad 1

Syntéza 7-substituovaných sancyklinů

7-Jod-sancyklin

Sancyklin (1 g) se rozpustí v 25 ml TFA (trifluoroctová kyselina), která se ochladí na 0°C (ledem). Do směsi se přidají 1,2 ekvivalenty *N*-jod-sukcinimidu (NIS) a směs se míchá 40 minut. Reakce se přestane chladit ledem a nechá se ohřát na pokojovou teplotu po dalších 5 hodin. Směs se pak analyzuje HPLC a TLC a dotáhne dokonce přidáním NIS podle potřeby. Po skončení reakce se TFA odstraní za vakua a k rozpuštění zbytku se přidají 3 ml MeOH. Methanolický roztok se pomalu přidává za intenzivního míchání

roztoku diethyletheru za vzniku zeleno-hnědého precipitátu. 7-Jod-izomer sancyklinu se purifikuje reakcí 7-jod-produktu s aktivním uhlím, filtruje přes Celit a následně se za vakua odtáhne rozpouštědlo, čímž se získá 7-izomer ve formě čistě žluté pevné látky v 75% výtěžku.

MS (M+H) (kyselina mravenčí jako rozpouštědlo) 541,3.

Rt: Hypersil C18 BDS sloupec, 11,73

^1H NMR (Methanol d_4 -300 MHz) δ 7,87-7,90 (d, 1H), 6,66-6,69 (d, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,62 (m, 4H), 0,99 (m, 2H).

Sloučenina B (7-fenyl-sancyklin)

Do baňky za intenzivního míchání se přidá 7-jod-sancyklin, 150 mg (0,28 mM), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a 10 ml MeOH a systém se 3 x odplyňuje argonem. Na_2CO_3 (87 mg, 0,8 mM) se rozpustí ve vodě a pod argonem se rovněž pomocí stříkačky přidá do systému společně s kyselinou fenylboritou (68 mg, 0,55 mM) v MeOH, která je rovněž odplyněna. Reakce se sleduje na HPLC po dobu 2 hodinu a ochladí na pokojovou teplotu. Roztok se filtruje a suší za vzniku surové směsi. Pevný podíl se rozpustí v dimethylformamidu a nanese na preparativní HPLC se sloupcem C18 s reverzní fází oxidu křemičitého. Frakce z 36-38 minuty se izolují a rozpouštědlo se odstraní za vakua za vzniku produktu a solí, které se odstraní extrakcí do směsi vody, butanolu a ethylacetátu (50:25:25) a suší za vakua. Tento pevný podíl se rozpustí v MeOH a připraví se hydrochloridová sůl probubláváním plynnou HCl. Rozpouštědlo se odstraní za vzniku produktu v 42% výtěžku ve formě žluté pevné látky.

Rt 21,6 min: MS (M+H, kyselina mravenčí jako rozpouštědlo): 491,3

^1H NMR (Methanol d_4 -300 MHz) δ 7,87 (d, $J=8,86$ Hz, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,64 (d, 8,87 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,46 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 0,95 (m, 2H)

Sloučenina E (7-(4'-chlorfenyl)-sancyklin)

Do baňky za intenzivního míchání se přidá 7-jod-sancyklin, 500 mg (0,91 mM), 21 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a 20 ml MeOH a systém se 3 x odplyňuje argonem. Na_2CO_3 (293 mg, 2,8 mM) se rozpustí ve vodě a pod argonem se rovněž pomocí stříkačky přidá do systému společně s kyselinou 4-Cl-fenylboritou (289 mg, 1,89 mM) v MeOH, která je rovněž

odplyněna. Reakce se po dobu 45 minut sleduje na HPLC a ochladí na pokojovou teplotu. Roztok se filtruje a suší za vzniku surové směsi. Pevný podíl se rozpustí v dimethylformamidu a nanese na HPLC se sloupcem C18. Frakce v 39 minutě se izoluje a rozpouštědlo odstraní za vakua, čímž se získá produkt se solemi, které se odstraní extrakcí do směsi vody, butanolu a ethylacetátu (50:25:25) a suší za vakua. Tento pevný podíl se rozpustí v MeOH a připraví se hydrochlorid probubláváním plynnou HCl. Rozpouštědlo se odstraní za vzniku produktu v 57% výtěžku jako žlutý pevný podíl.

Rt 20,3 min: MS (M+H, kyselina mravenčí jako rozpouštědlo): 525,7

^1H NMR (Methanol d_4 -300 MHz) δ 7,49-7,52 (d, $J=8,54$ Hz, 1H), 6,99-7,01 (d, 8,61 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,58 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,01 (m, 2H).

Sloučenina A (7-(4'-fluorfenyl)-sancyklin)

Do baňky za intenzivního míchání se přidá 7-jod-sancyklin, 200 mg (0,3 mM), 8,3 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a 10 ml MeOH a systém se 3 x odplyňuje argonem. Na_2CO_3 (104 mg, 1,1 mM) se rozpustí ve vodě a pod argonem se rovněž pomocí stříkačky přidá do systému společně s kyselinou 4-F-fenylboritou (104 mg, 0,7 mM) v MeOH, která je rovněž odplyněna. Reakce se po dobu 20 minut sleduje na HPLC a ochladí na pokojovou teplotu. Roztok se filtruje a suší za vzniku surové směsi. Pevný podíl se rozpustí v dimethylformamidu a nanese na preparativní HPLC se sloupcem C18 s reverzní fází oxidu křemičitého. Frakce v 19-20 minutě se izolují a rozpouštědlo odstraní za vakua, čímž se získá produkt se solemi, které se odstraní extrakcí do směsi vody, butanolu a ethylacetátu (50:25:25) a suší za vakua. Tento pevný podíl se rozpustí v MeOH a připraví se hydrochlorid probubláváním plynnou HCl. Rozpouštědlo se odstraní za vzniku produktu v 47% výtěžku jako žlutý pevný podíl.

Rt 19, 5 min : MS (M+H, kyselina mravenčí jako rozpouštědlo): 509,4

^1H NMR (Methanol d_4 -300 MHz) δ 6,92-6,95 (d, 1H), 7,45-7,48 (d, 1H), 7,15-7,35 (m, 4H), 4,05 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,55 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,00 (m, 2H).

Sloučenina AT (7-(4'-jod-1', 3'-karboethoxy-1',3'-butadien)-sancyklin)

7-I-Sancyklin (1 mg, 1,86 mmol) se rozpustí v 25 ml acetonitrilu a odplyňuje a sytí dusíkem (3x). Do této suspenze se přidá $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0,089 mmol), CuI (10 mg,

0,053 mmol), (*o*-tolyl)₃P (56 mg, 0,183 mmol) a směs se sytí dusíkem. Do suspenze se přidá ethylpropiolát (1 ml) a triethylamin (1 ml), která po přidání Et₃N zhnědne. Reakční směs se pak zahřívá na teplotu 70°C po dobu 2 hodin. Průběh reakce se sleduje HPLC. Směs se poté ochladí na pokojovou teplotu a filtruje přes celit. Odtazením rozpouštědla se získá hnědý pevný podíl, který se pak následně purifikuje preparativní HPLC, čímž se získá žlutý pevný podíl.

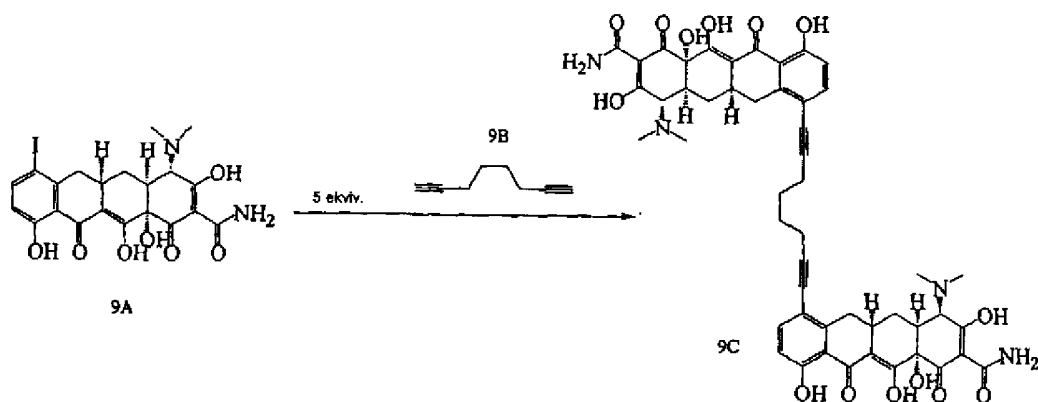
Sloučenina AI (7-(2'-chlorethenyl)-sancyklin)

Do roztoku/suspenze 0,65 g (1 mmol) 7-jod-sancyklinu se při pokojové teplotě přidá 0,05 g tetrakis-trifenyfosfináto-palladátu, 0,012 g palladium-acetátu, 0,05 g jodidu měďného v 10 ml acetonitrilu, 2 ml triethylaminu a 0,5 g trimethylsilylacetyleny. Reakce se nechá běžet po dobu 2 hodin, následně filtruje přes křemelinu a koncentruje. Surový produkt se purifikuje preparativní HPLC. Spojené frakce se koncentrují a zbytek se vytřepává v asi 1 ml methanolu a 2 ml methanolu syćeném HCl. Produkt se precipituje etherem. Pevné podíly se odfiltrují a suší za sníženého tlaku. Podle NMR a LC-MS je sloučenina 7-(2-chlorethenyl)-sancyklin.

Sloučenina D (7-(4'-aminofenyl)-sancyklin)

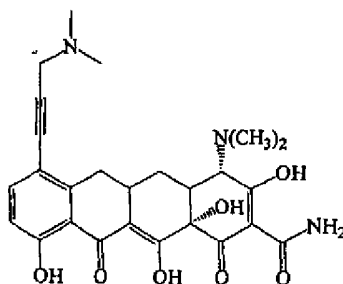
Do roztoku 200 mg 7-(4-nitrofenyl)-sancyklinu v 50 ml methanolu se přidá 10 mg 10% palladia na aktivním uhlí. Reakční směs se třepá za tlaku vodíku 40 psi po dobu 2 hodin, pak filtruje a koncentruje. Zbytek se dále purifikuje HPLC. Získá se 35 mg produktu ve formě hydrochloridové soli. Podle NMR a LC-MS jde o 7-(4-aminofenyl)-sancyklin.

Sloučenina EF (1,8-di-7-Sancyklinyl-1,8-heptyn)



Baňka se naplní 7-jodsancyklinem (3,0 g, 4,57 mmol, 9A), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,102 g, 0,46 mmol), CuI (0,044 g, 0,23 mmol) a $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (0,278 g, 0,91 mmol) a obsah se suspenduje v bezvodém acetonitrilu. Po probublávání této směsi didusíkem při teplotě 60°C (teplota lázně) se přidá 1,7-oktadiyn (0,305 ml, 2,29 mmol, 9B) a následně triethylamin. Tmavý roztok se míchá při teplotě 60°C po dobu 3 hodin, filtruje přes vrstvu celitu a suší. Produkt (9C) se rozpustí ve směsi methanolu, DMF a TFA (90:8:2) a purifikuje na preparativním sloupci HPLC. Finální produkt (9C) se charakterizuje HPLC, MS a ^1H NMR.

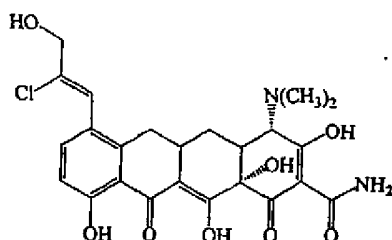
Sloučenina U (7-(*N,N*-dimethylpropynyl)-sancyklin)



7-I-Sancyklin (1 g, 1,86 mmol) v 25 ml acetonitrilu se odplyňuje a plní dusíkem (3x). Do této suspenze se přidá $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0,089 mmol), CuI (10 mg, 0,053 mmol), $(o\text{-tolyl})_3\text{P}$ (56 mg, 0,183 mmol) a do směsi se po dobu několika minut zavádí dusík. Do suspenze se přidá *N,N*-dimethylpropyn (308 mg, 3,72 mmol) a triethylamin (1 ml). Po přidání Et_3N roztok zhnědne. Reakční směs se pak zahřívá na teplotu 70°C po dobu 3 hodin. Průběh reakce se sleduje HPLC. Reakční směs se pak ochladí na pokojovou teplotu a filtruje přes celit. Odtahením rozpouštědel se získá hnědý pevný podíl, který se následně

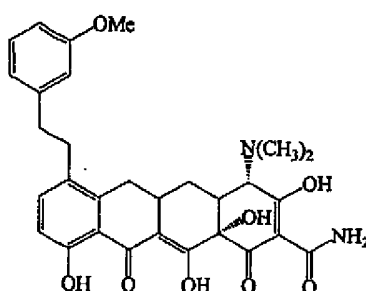
purifikuje na preparativní HPLC, čímž se získá žlutý pevný podíl. Struktura této sloučeniny se potvrdí ^1H NMR, HPLC a MS.

Sloučenina BA (7-(2'-chlor-3-hydroxypropenyl)-sancyklin)



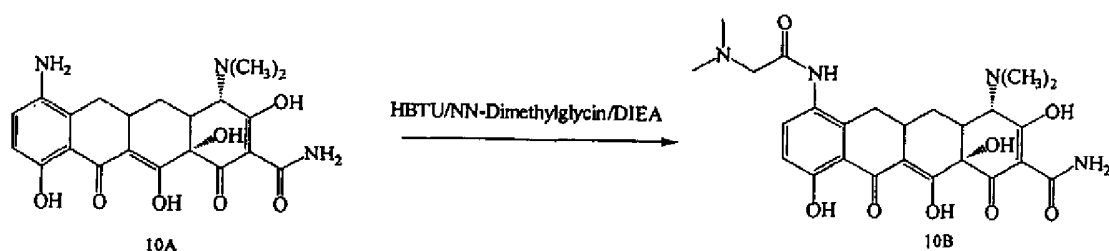
7-(Alkynyl)-sancyklin (100 mg) se suspenduje ve 20 ml nasyceného roztoku MeOH/Cl a směs se míchá po dobu 20 minut. Rozpouštědlo se odtáhne za vzniku žlutého prášku. Struktura této sloučeniny se charakterizuje ^1H NMR, HPLC a MS.

Sloučenina CC (7-(3'-methoxy-fenylethyl)-sancyklin)



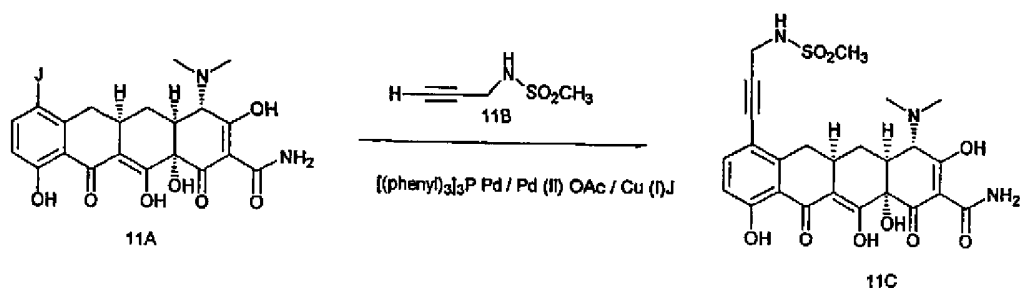
7-(3'-Methoxyfenylethynyl)-sancyklin (1 mmol) se míchá v nasyceném roztoku MeOH/HCl. Do tohoto roztoku se přidá 10% Pd/C a sloučenina se hydrogenuje po dobu 12 hodin při tlaku 50 psi a filtruje přes celit. Rozpouštědlo se odtáhne za vzniku žlutého prášku a následně precipituje ze směsi MeOH a diethyletheru. Struktura této sloučeniny se pak charakterizuje ^1H NMR, HPLC a MS.

Sloučenina CW ((2-dimethylamino-acetylaminoskupina)-sancyklin)



N,N-Dimethylglycin (1,2 mmol) se rozpustí v DMF (5 ml) a přidá se *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorofosfát (HBTU, 1,2 mmol). Roztok se pak míchá po dobu 5 minut při pokojové teplotě. K tomuto roztoku se přidá 7-aminosancyklin (1 mmol, 10A), poté diizopropylethylamin (DIEA, 1,2 mmol). Reakce se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo, DMF, se odtáhne za vakua a surová látka se rozpustí v 5 ml MeOH a filtruje pomocí autovialek a purifikuje preparativní HPLC. Struktura produktu (10B) se charakterizuje ¹H NMR, HPLC a MS.

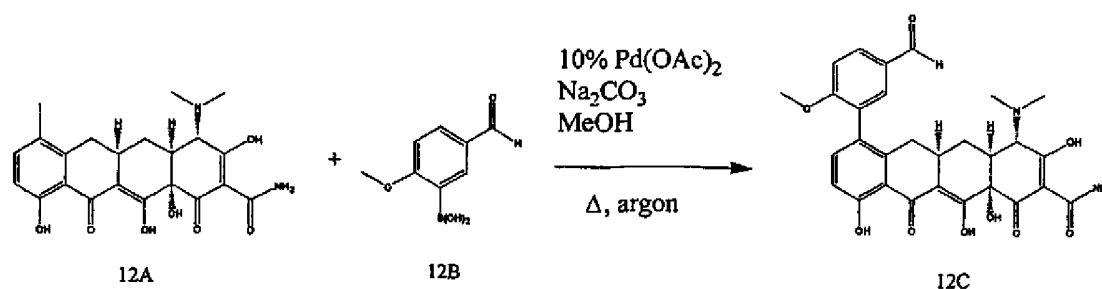
Sloučenina DJ (7-(*N*-methylsulfonamidopropargylamin)-sancyklin)



Do směsi soli monotrifluorooctové kyseliny s 7-jodsancyklinem (1 g; 1,53 mmol, 11A), octanu palladnatého (17, 2 mg; 0,076 mmol), tetrakis(trifenylofosfin)-palladia (176,8 mg; 0,153 mmol) a jodidu měďného (49 mg; 0,228 mmol) se přidá 15 ml acetonitrilu reagenční čistoty v baňce s kulatým dnem a dvěma hrdly. Reakce se za intenzivního míchání proplachuje po dobu 5 minut pomalým proudem argonu a poté se přidá *N*-methylsulfonamidopropargylamin (11B) (najednou v pevném podílu). Sulfonamid se připraví podle literatury (*J. Med. Chem* 31 (3) 1988; 577-82). Pak se přidá 1 ml triethylaminu (1 ml; 0,726 mg; 7,175 mmol) a reakce se míchá pod atmosférou argonu přibližně 1 hodinu při pokojové teplotě. Reakční směs se filtruje za vakua přes vrstvu křemeliny a promyje acetonitrilem. Filtráty se zahušťují za vakua a zbytek se podrobí

prostředí kyseliny trifluoroctové v acetonitrilu, čímž dojde ke tvorbě precipitátu, který se odstraní filtrací za vakua. Surové filtráty se purifikují HPLC na reverzní fázi s DVB jako pevnou fází; a gradientem z methanolu a acetonitrilu (1:1) s 1% trifluoroctovou kyselinou do 1% trifluoroctové kyseliny ve vodě. Příslušné frakce se zahušťují za sníženého tlaku a pevný podíl se spojí. Produkt (11C) se charakterizuje ^1H NMR, MS a LC na reverzní fázi.

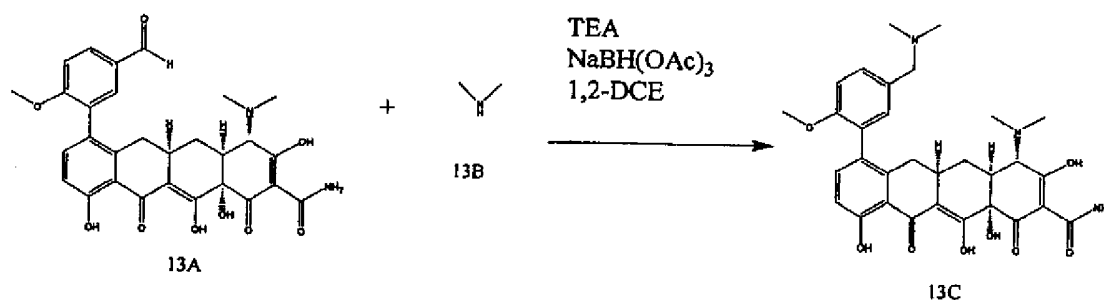
Sloučenina BK (7-(2'-methoxy-5'-formylfenyl)-sancyklin)



7-Jod-sancyklin (12 A, lg, 1,5 3mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (34 mg, 0,153 mmol) a MeOH (50 ml) se smíchají v 250 ml dvouhrdlé baňce s chladičem a pod argonem. Roztok se při zahřívání na olejové lázni (přibližně 70°C) propláchne argonem (15 minut). Uhličitan sodný (482 mg, 4,58 mmol) se rozpustí ve vodě (3-5 ml) a přidá do baňky. Baňka se dalších 5 minut znovu proplachuje argonem. 2-Methoxy-5-formylfenylboritá kyselina (12B, 333mg, 1,83 mmol) se rozpustí v MeOH (5ml) a přidá do reakční baňky. Baňka se dalších 10 minut znovu proplachuje argonem. Reakce se sleduje a zhruba po 3 hodinách je ukončena. Reakční směs se filtruje přes filtrační papír a zbývající rozpouštědlo se odtáhne. K přípravě hydrochloridu se zbytek rozpustí v MeOH (nasyc. HCl). Roztok se pak filtruje a rozpouštědlo odtahuje. Produkt (12C) se pak charakterizuje ^1H NMR, LC-MS.

Sloučenina FD (7-(2'-methoxy-5'-*N,N'*-dimethylaminomethylfenyl)-sancyklin)

SCHÉMA 13



Aldehyd (12A, 1 g, 1,82 mmol), dimethylamin-hydrochlorid (13B, 297 mg, 3,64 mmol), triethylamin (506 μ l, 3,64 mmol) a 1,2-DCE (7 ml) se smíchají v 40 ml baňce. Obsahy se rozpustí během několika minut třepání nebo míchání. Pak se přidá pevný triacetoxyborohydrid sodný (772 mg, 3,64 mmol). Reakce se sleduje na HPLC a LC-MS (zcela doběhne po 3 hodinách). Reakce se ukončí MeOH (20 ml) a rozpouštědlo se následně odtáhne. Zbytek se znovu rozpustí v 3 ml DMF a dělí na sloupci C-18. Frakce z preparativní kolony se suší za vakua a hydrochlorid se získá rozpouštěním v methanolu syceném HCl. Rozpouštědlo se odtáhne, čímž vznikne žlutý prášek (13C). Struktura se charakterizuje ¹H NMR, LC-MS, HPLC.

Příklad 2

Test *in vitro* minimální inhibiční koncentrace (MIC)

Následující test byl používán ke stanovení účinnosti tetracyklinových sloučenin proti běžným bakteriím. Každá sloučenina (2 mg) byla rozpuštěna ve 100 μ l DMSO. Roztok pak byl přidán do kationtově upravené Mueller-Hinton půdy (CAMHB), čímž se dosáhlo finální koncentrace sloučeniny 200 μ g na ml. Roztoky tetracyklinových sloučenin byly zředěny na objemy 50 μ l, kde koncentrace testované sloučeniny byla 0,098 μ g/ml. Stanovení optické hustoty (OD) bylo provedeno s čerstvými kulturami testovaných kmenů s logaritmickým zředěním půdy. Zředění byla provedena tak, aby finální hustota buněk činila asi 1×10^6 CFU/ml.

Při OD=1 by hustoty buněk různých rodů měly být přibližně:

E. coli

1×10^9 CFU/ml

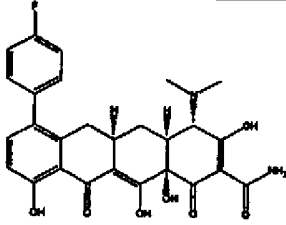
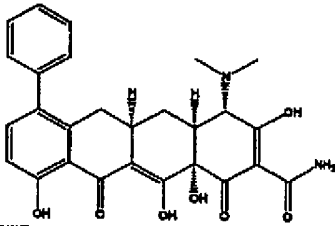
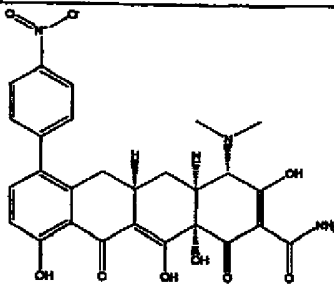
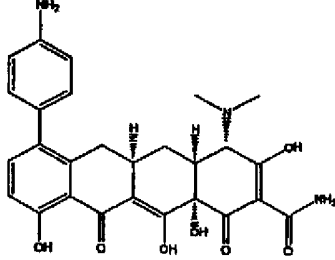
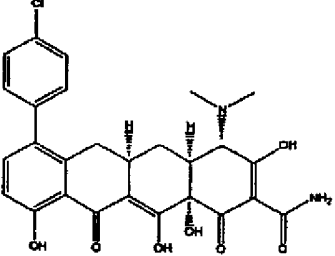
S. aureus 5×10^8 CFU/ml*Enterococcus sp.* $2,5 \times 10^9$ CFU/ml

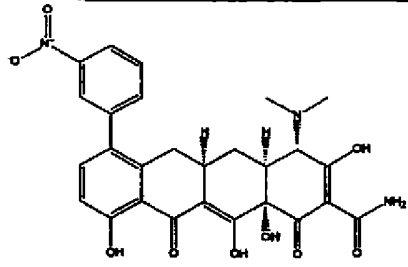
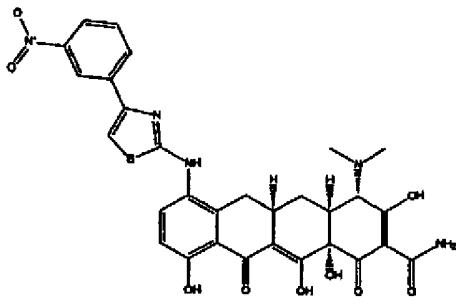
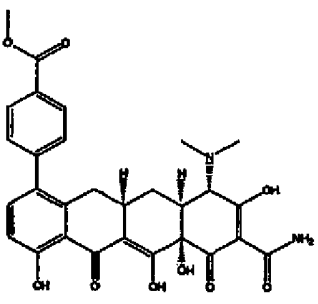
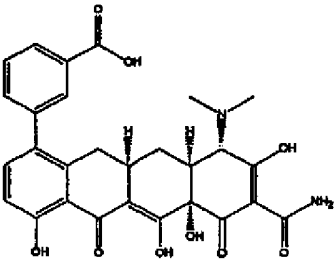
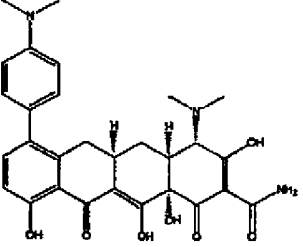
Suspenze buněk (50 μ l) byly přidány do každé jamky mikrotitrační destičky. Finální hustota buněk byla přibližně 5×10^5 CFU/ml. Tyto destičky byly inkubovány při teplotě 35°C v inkubátoru za okolního vzduchu po dobu přibližně 18 hodin. Tyto destičky byly měřeny mikrotitračním detektorem, a pokud bylo třeba vizuálně zkoumány. MIC byla definována jako nejnižší koncentrace tetracyklinové sloučeniny, která inhibuje růst. Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazovaly dobrou inhibici růstu.

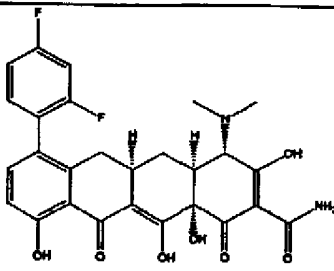
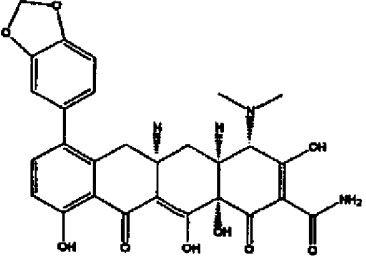
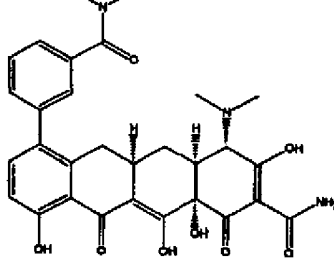
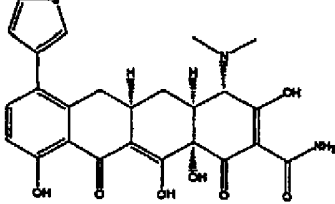
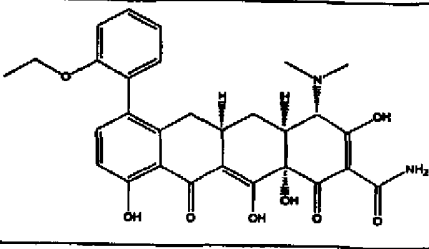
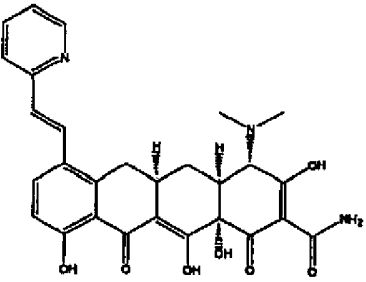
V tabulce 2 jsou sloučeniny, které byly dobrými inhibitory růstu příslušných bakterií, označeny *, sloučeniny, které byly velmi dobrými inhibitory příslušných bakterií, označeny ** a sloučeniny, které byly dobrými inhibitory příslušných bakterií, označeny ***.

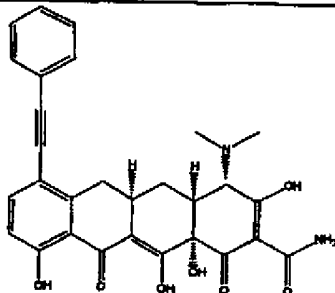
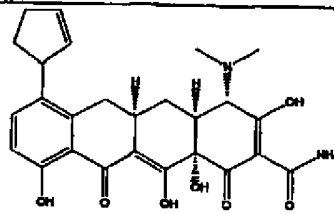
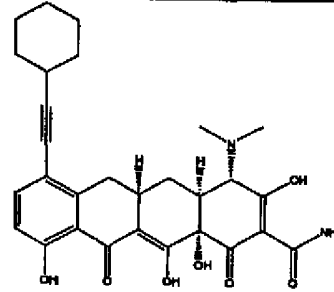
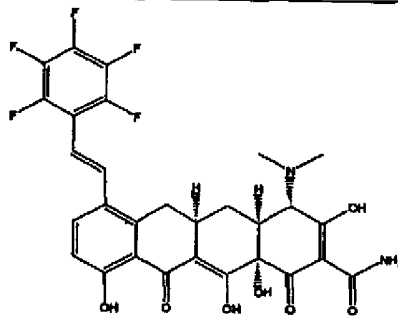
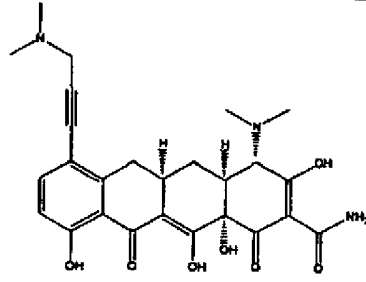
Po přečtení dosavadního textu bude odborné veřejnosti zřejmé, že lze provést mnoho obměn zde popsaných způsobů. Tyto ekvivalentní obměny spadají rovněž do rozsahu předloženého vynálezu a jsou ošetřeny v příložených patentových nárocích. Obsahy všech odkazů, patentů a přihlášek vynálezů citovaných v celém textu jsou zde uvedeny pouze jako odkazy. Příslušné složky, procesy a způsoby těchto patentů, přihlášek a dalších dokumentů mohou být vybrány podle předloženého vynálezu a jeho provedení.

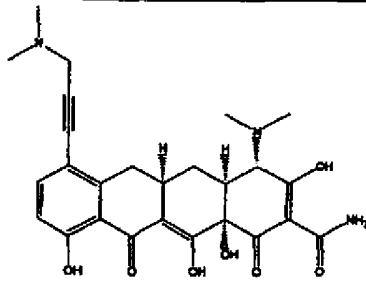
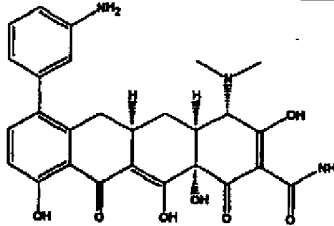
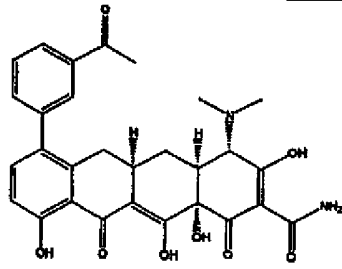
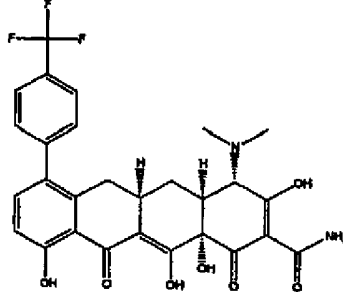
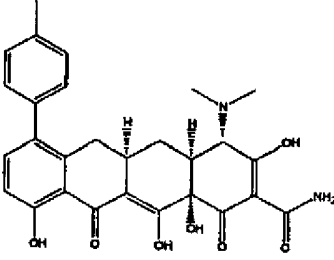
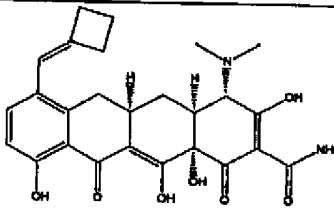
TABULKA 2

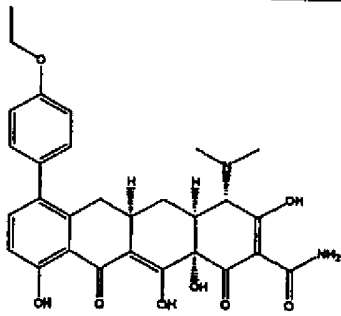
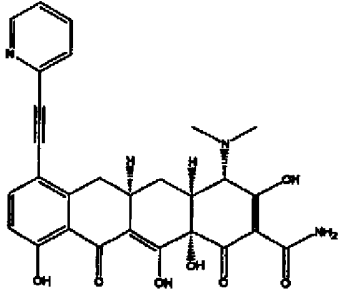
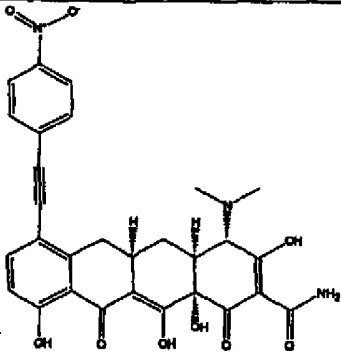
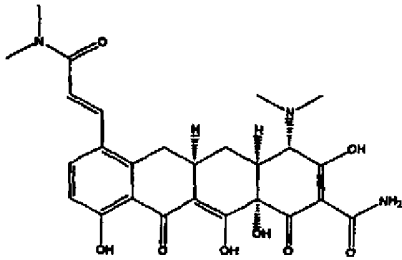
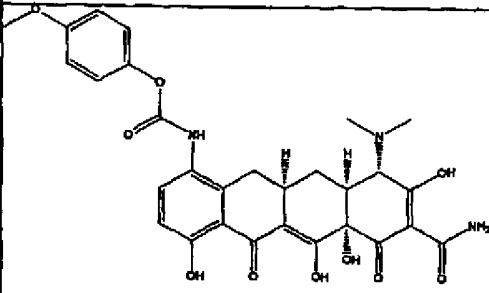
ID	STRUKTURA	S. aureus	E.hirae	E. coli
A		***	***	NT
B		**	**	NT
C		**	**	NT
D		*	*	NT
E		**	**	NT

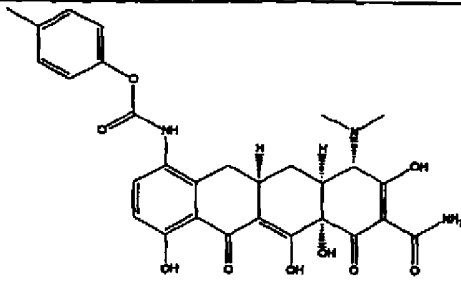
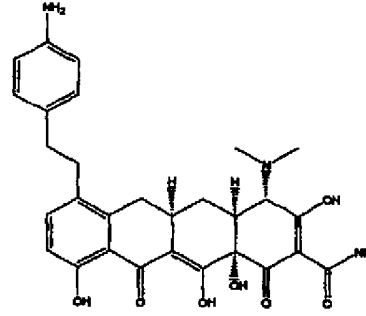
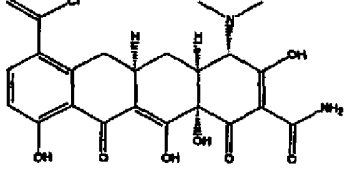
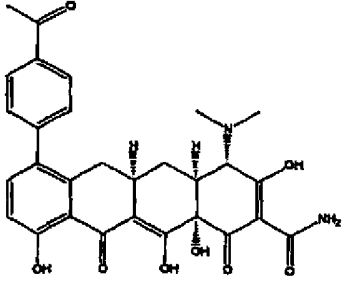
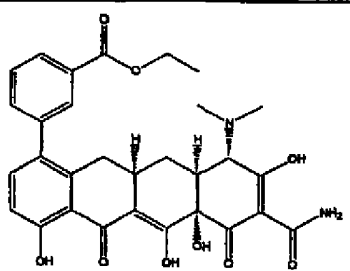
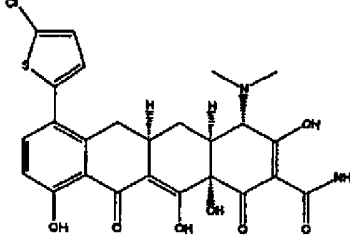
F		***	***	**
G		NT	NT	NT
H		***	***	*
I		***	***	NT
J		***	***	*

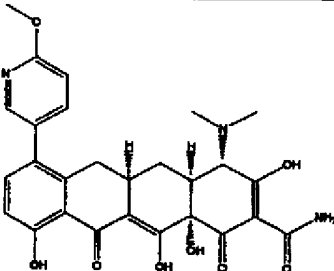
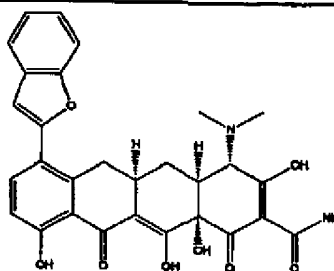
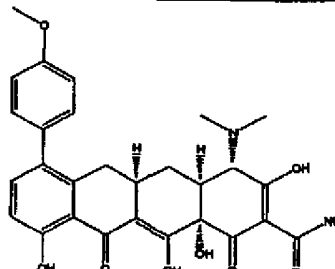
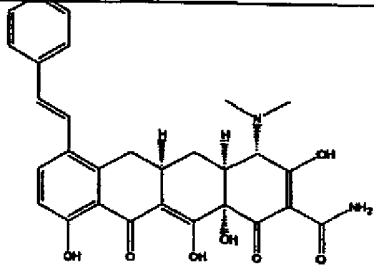
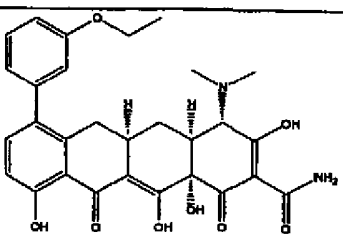
K		***	***	**
L		***	**	**
M		**	***	*
N		NT	NT	NT
O		**	**	**
P		**	**	**

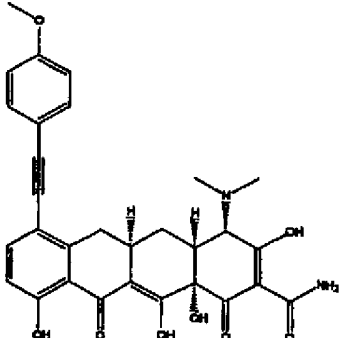
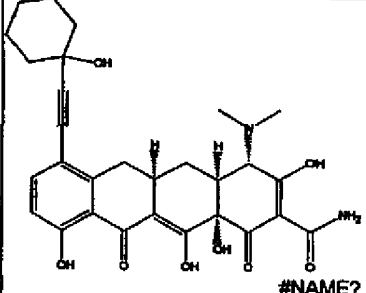
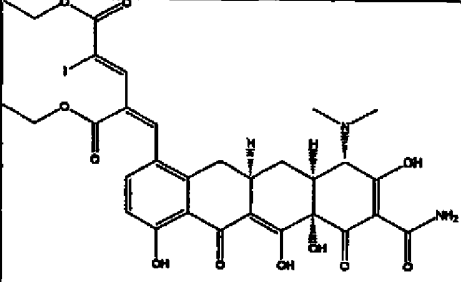
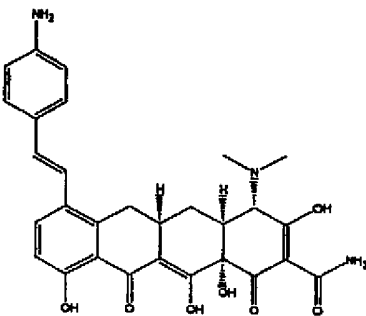
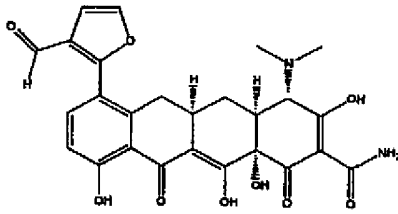
Q		***	***	*
R		***	***	**
S		*	**	*
T		*	**	*
U		**	**	***

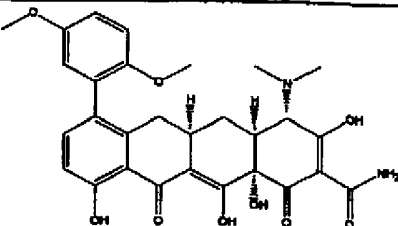
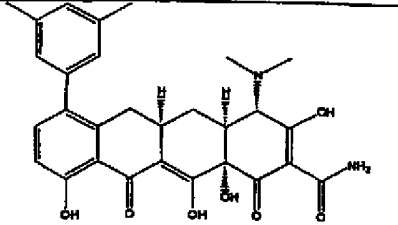
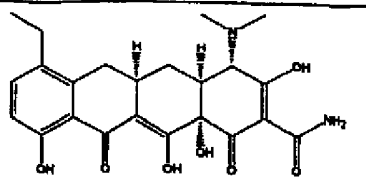
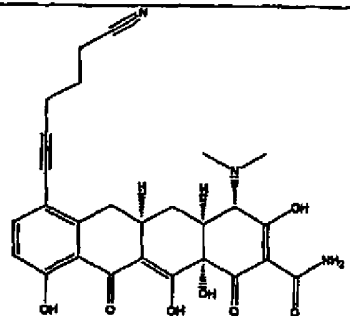
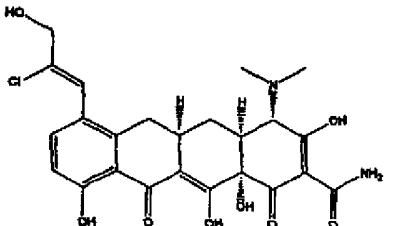
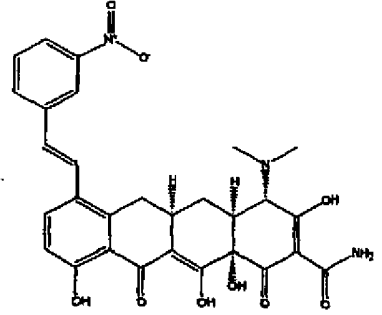
V		**	NT	***
W		**	***	**
X		***	***	**
Y		***	***	**
Z		***	***	*
AA		***	***	*

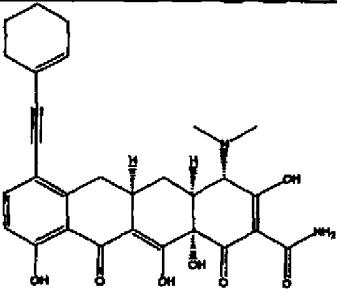
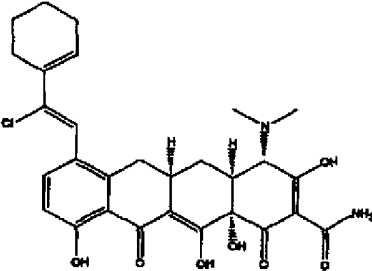
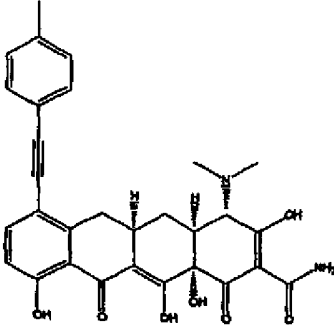
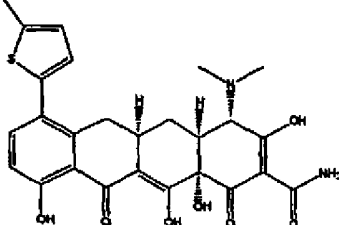
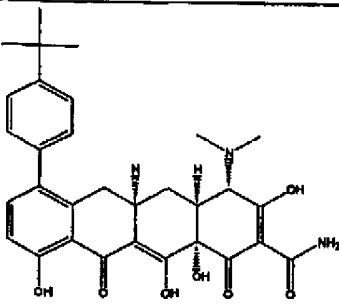
AB		***	***	*
AC		**	***	**
AD		**	***	*
AE		**	**	**
AF		NT	NT	NT

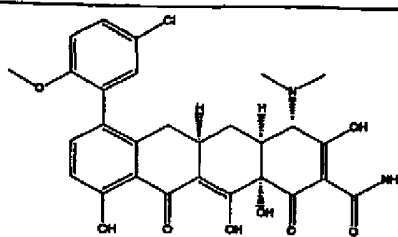
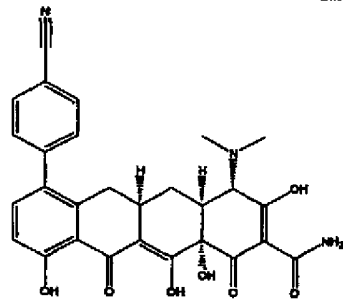
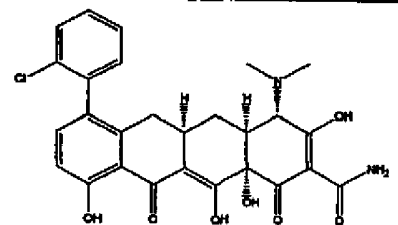
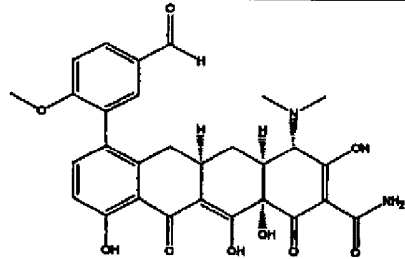
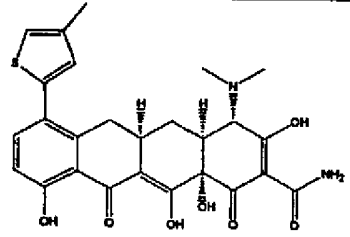
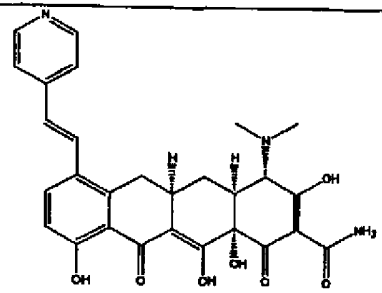
AG		NT	NT	NT
AH		**	**	*
AI		**	**	**
AJ		***	***	***
AK		***	***	*
AL		NT	NT	NT

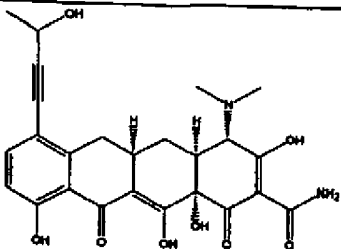
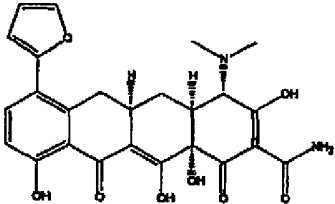
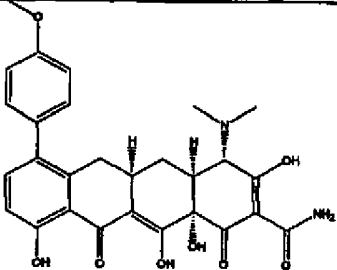
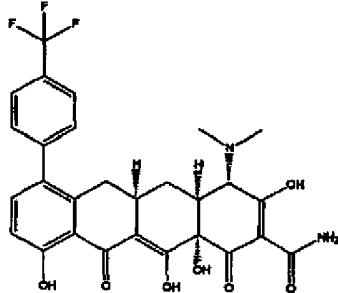
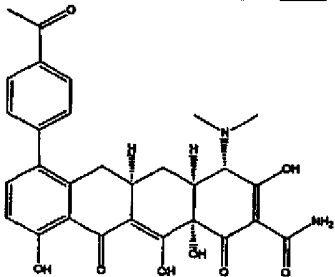
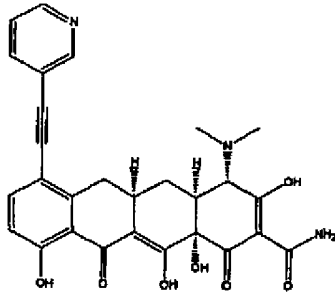
AM		NT	NT	NT
AN		NT	NT	NT
AO		***	***	*
AP		***	***	*
AQ		***	***	*

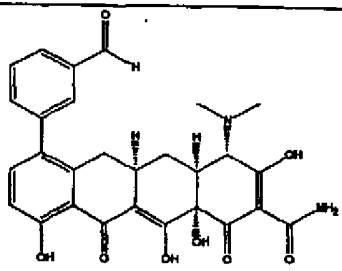
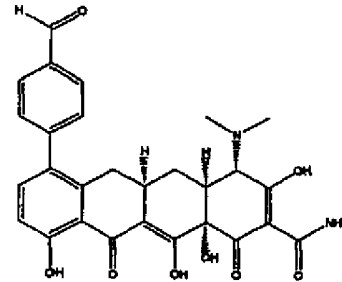
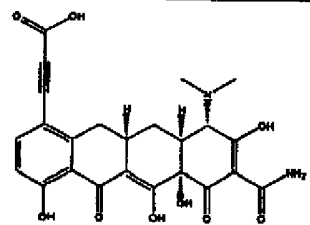
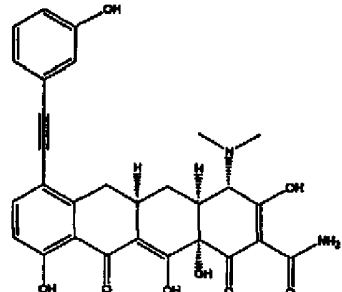
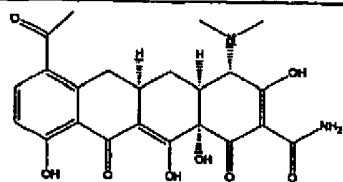
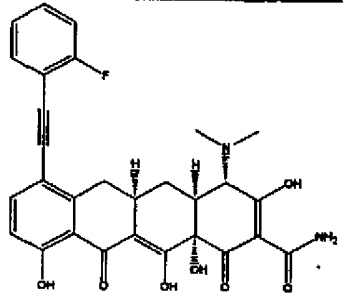
AR		***	***	*
AS	 #NAME?	***	***	**
AT		*	*	*
AU		**	**	*
AV		NT	NT	NT

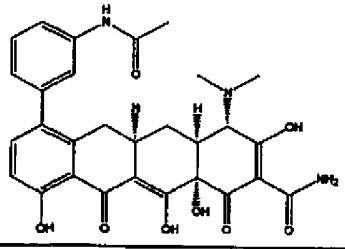
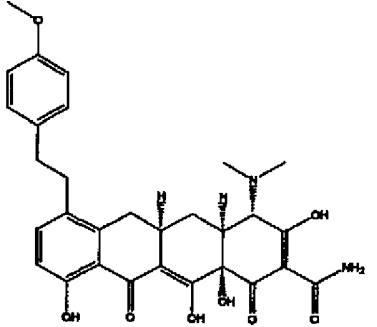
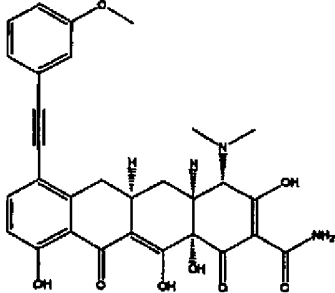
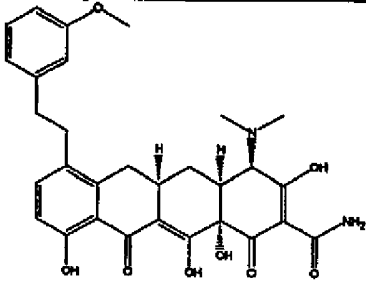
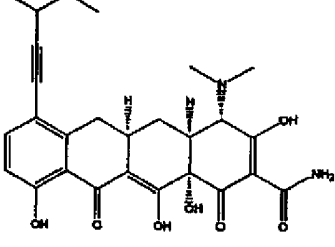
AW		***	**	*
AX		***	**	*
AY		**	**	***
AZ		***	**	**
BA		*	**	**
BB		**	**	**

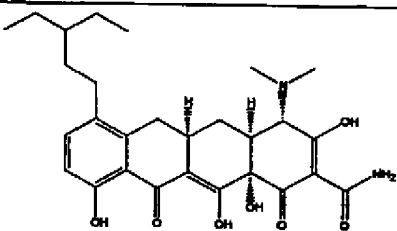
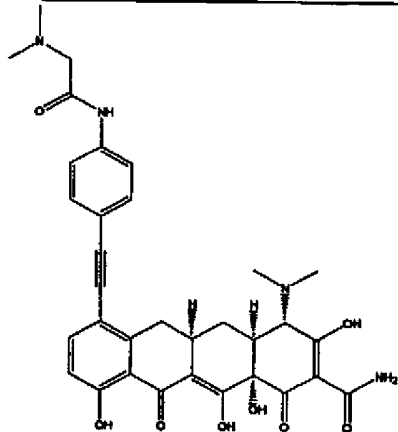
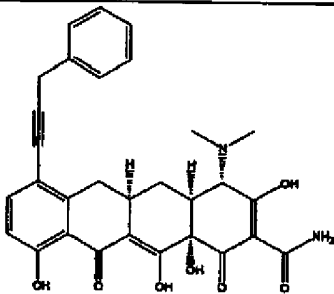
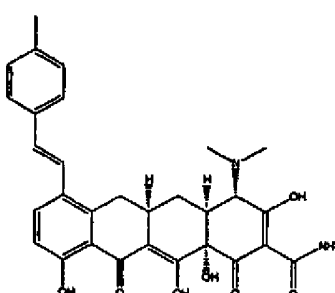
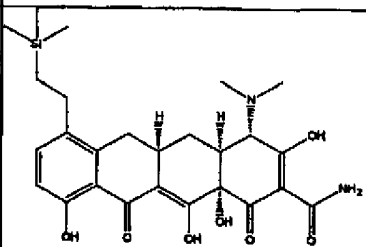
BC		***	***	*
BD		**	**	**
BE		**	***	*
BF		NT	NT	NT
BG		**	**	*

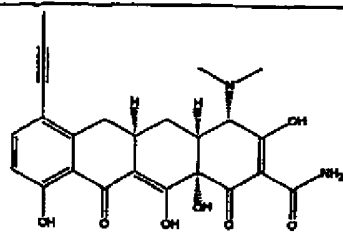
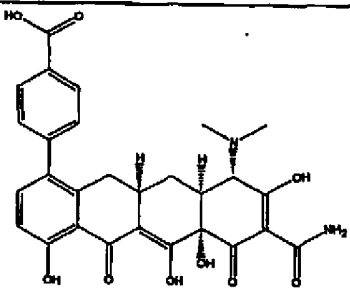
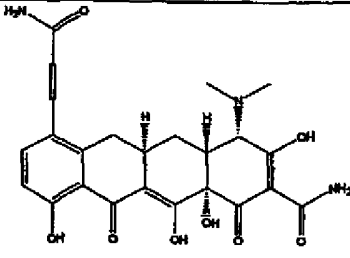
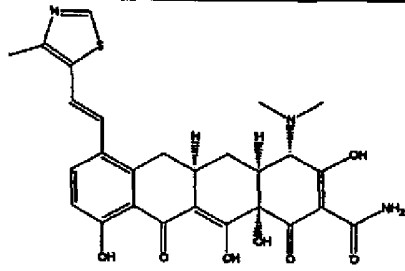
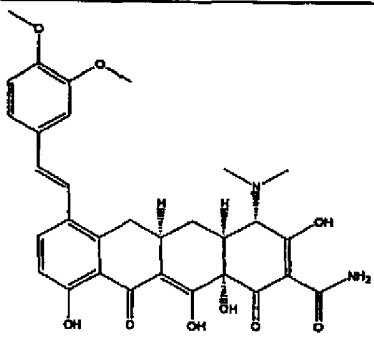
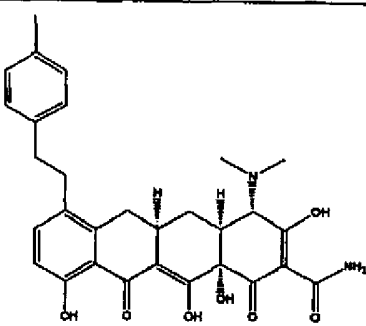
BH		***	***	*
BI		***	***	***
BJ		***	***	*
BK		***	***	***
BL		NT	NT	NT
BM		**	**	**

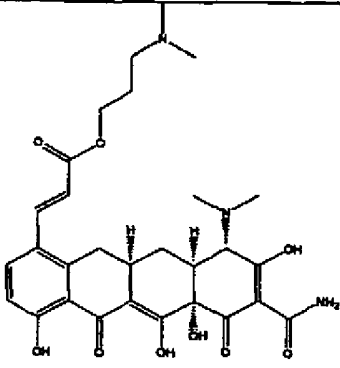
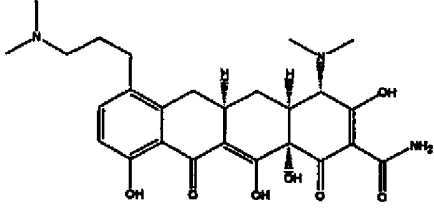
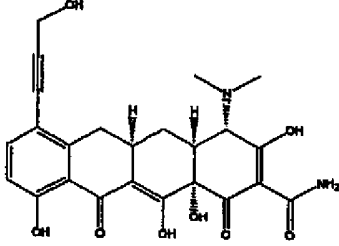
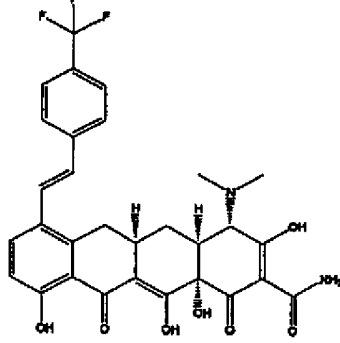
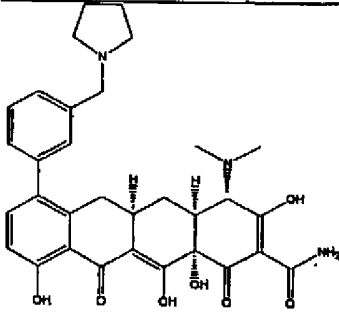
BN		**	*	*
BO		NT	NT	NT
BP		NT	NT	NT
BQ		NT	NT	NT
BR		NT	NT	NT
BS		**	***	*

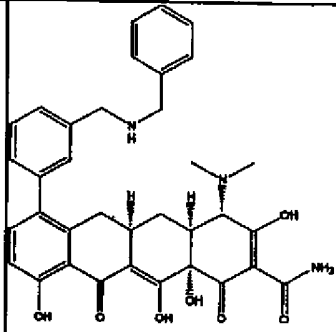
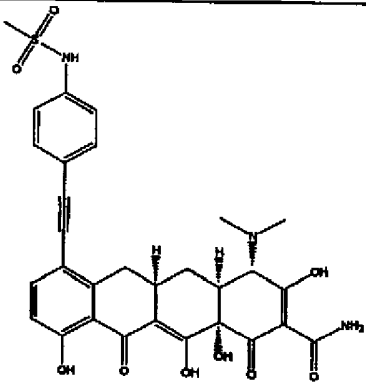
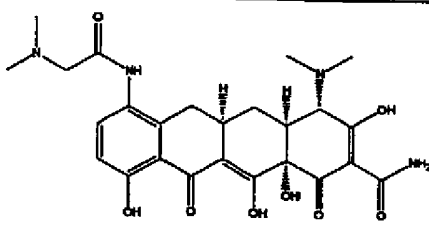
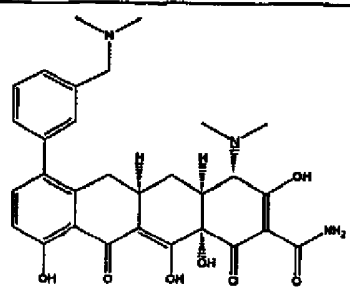
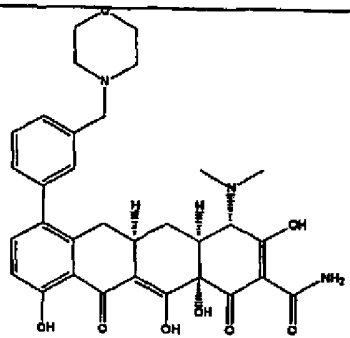
BT		***	***	***
BU		***	**	***
BV		*	*	*
BW		**	***	*
BX		**	**	*
BY		***	***	*

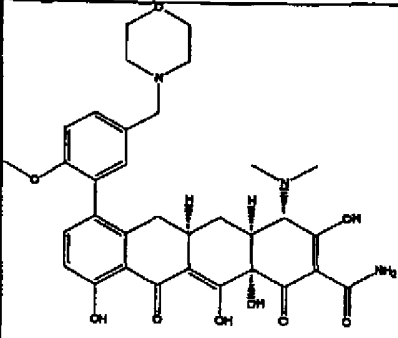
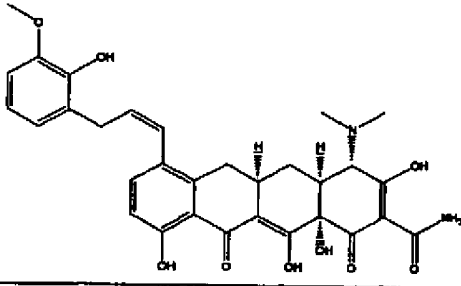
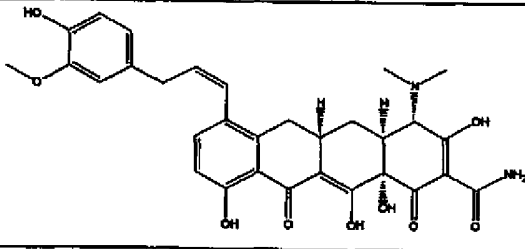
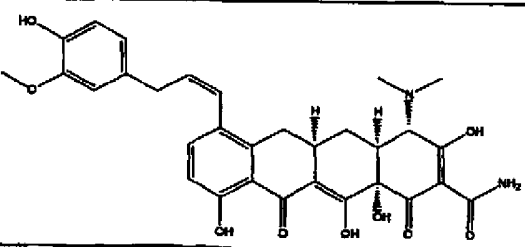
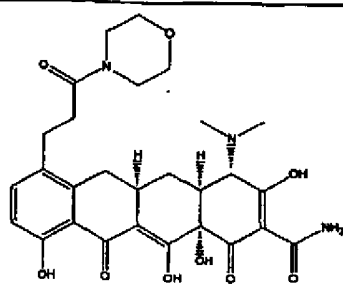
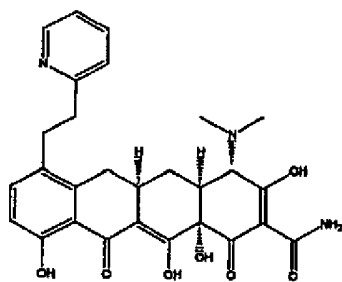
BZ		**	**	*
CA		**	***	*
CB		**	***	*
CC		**	**	*
CD		**	***	*

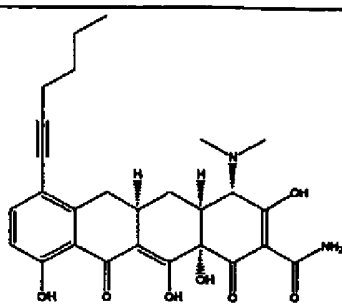
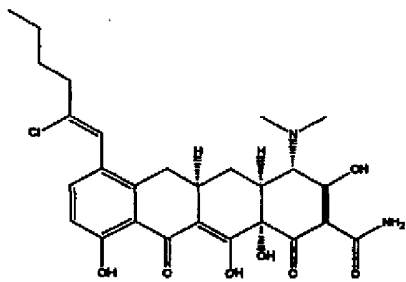
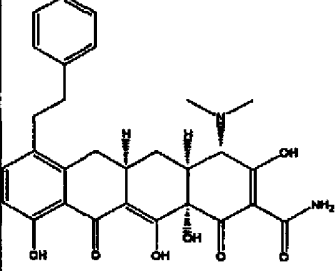
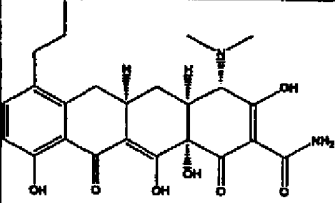
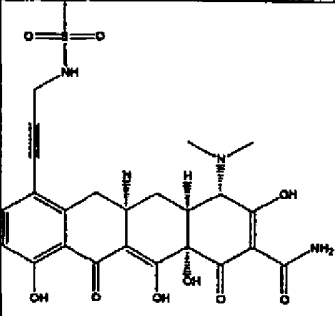
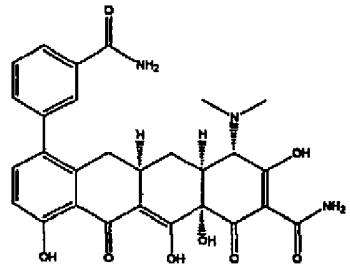
CE		**	**	*
CF		***	***	***
CG		**	***	*
CH		**	***	**
CI		**	**	*

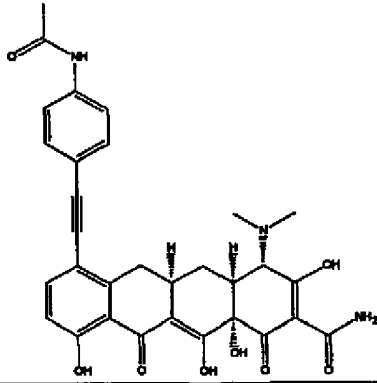
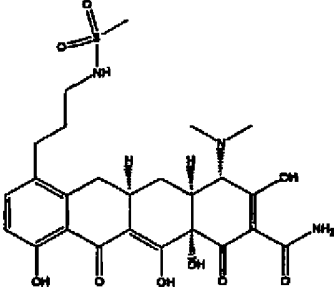
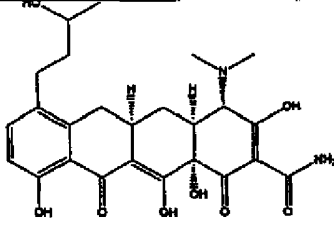
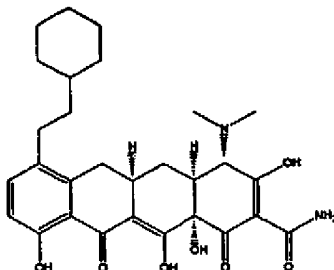
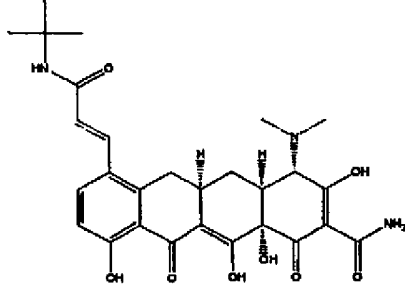
CJ		**	***	**
CK		**	**	*
CL		*	*	*
CM		**	**	*
CN		***	***	*
CO		**	**	*

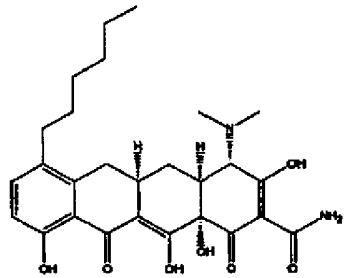
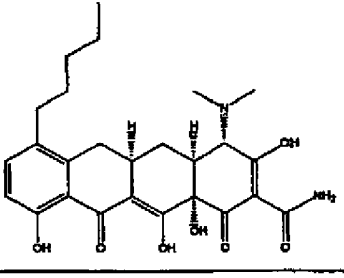
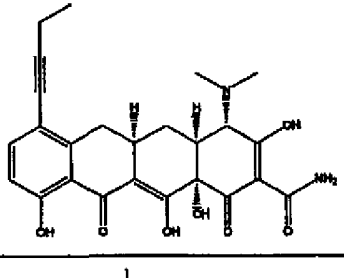
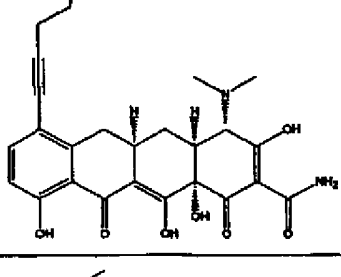
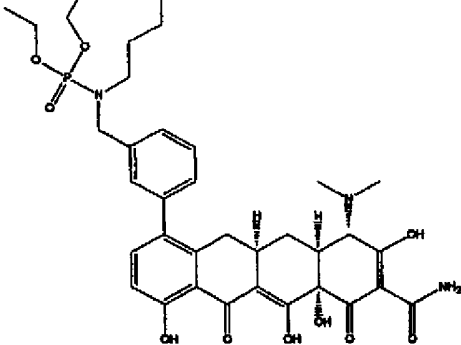
CP		*	*	*
CQ		*	**	*
CR		**	*	*
CS		**	**	*
CT		**	**	*

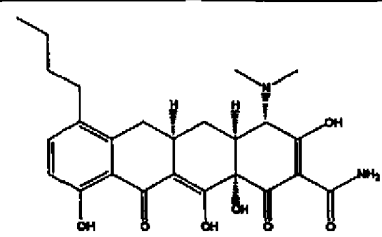
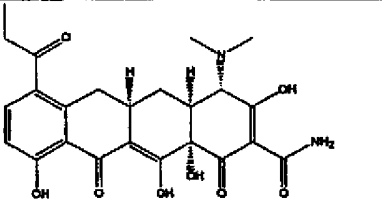
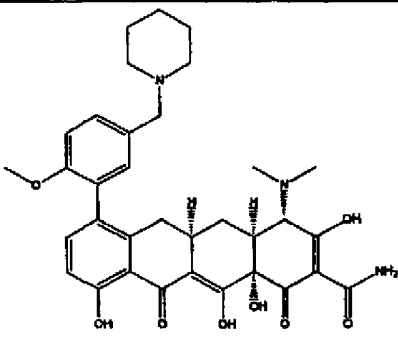
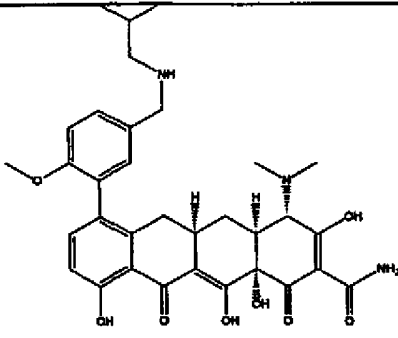
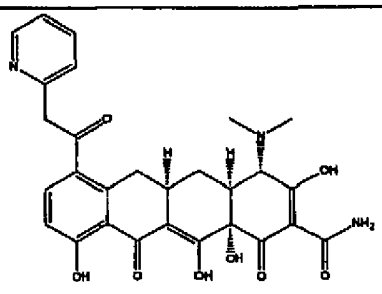
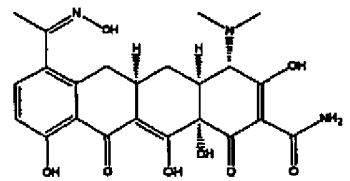
CU		**	**	***
CV		**	***	*
CW		NT	NT	NT
CX		***	**	**
CY		**	**	**

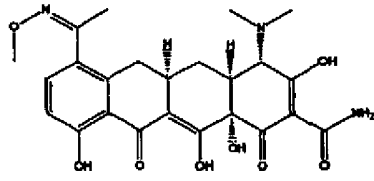
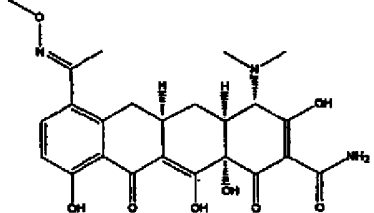
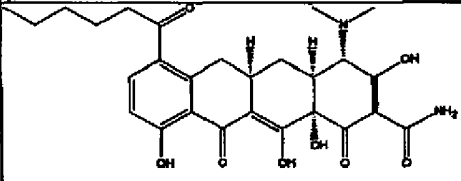
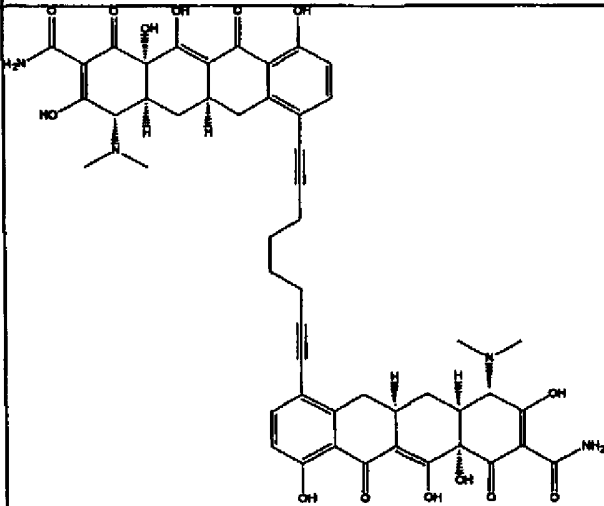
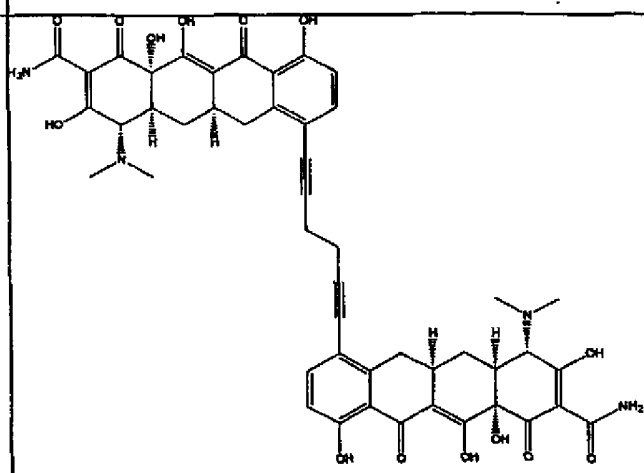
CZ		**	**	**
DA		**	**	*
DB		**	**	*
DC		**	**	*
DD		*	**	*
DE		**	**	*

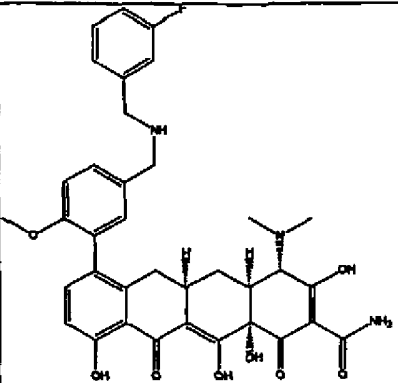
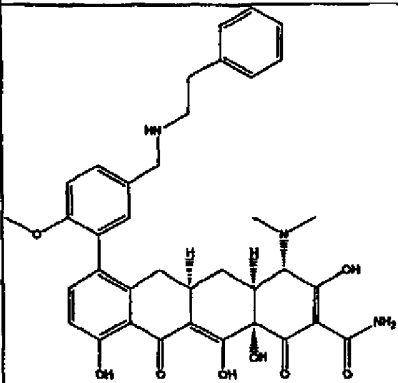
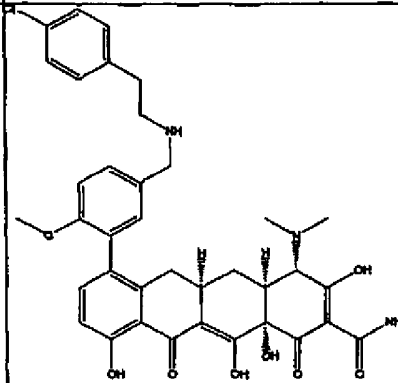
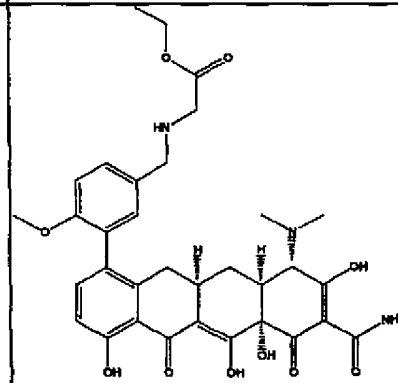
DF		***	***	*
DG		***	***	*
DH		***	***	*
DI		**	***	
DJ		*	*	*
DK		***	**	**

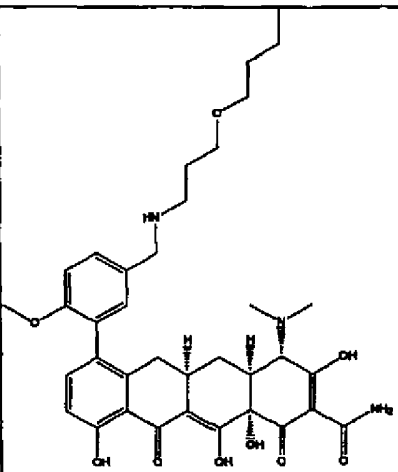
DL		**	**	*
DM		*	**	*
DN		*	**	*
DO		**	**	*
DP		*	*	*

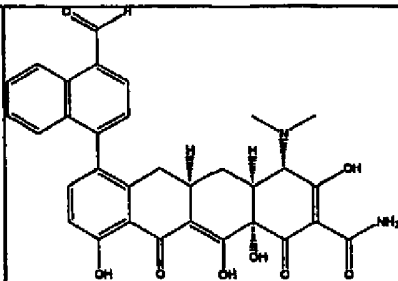
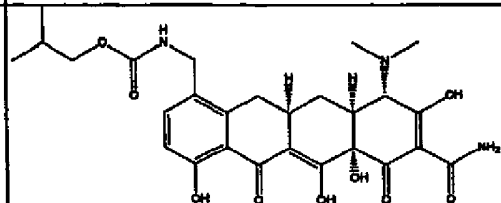
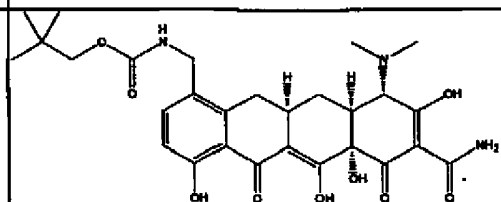
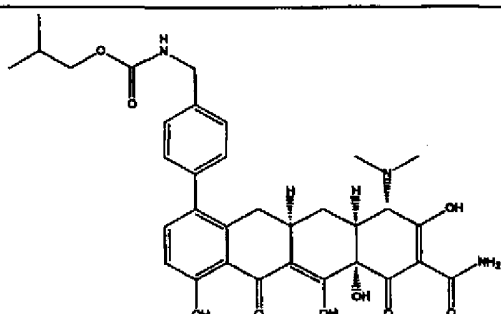
DQ		**	**	*
DR		**	**	*
DS		***	**	**
DT		*	*	*
DU		NT	NT	NT

DV		***	***	*
DW		***	***	**
DX		***	**	***
DY		***	**	***
DZ		***	NT	*
EA		*	NT	*

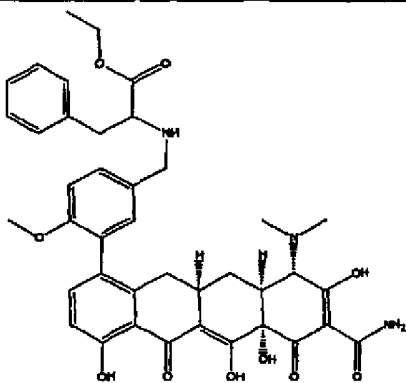
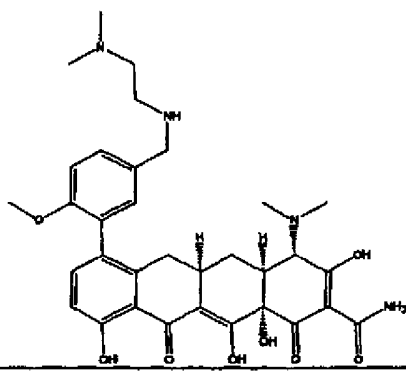
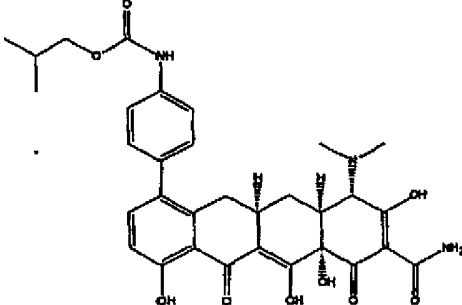
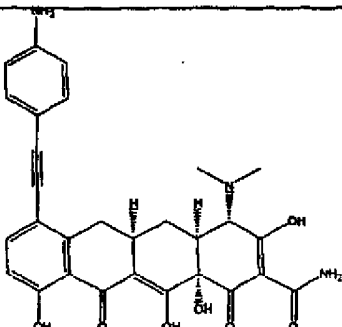
EB		**	NT	**
EC		**	NT	**
ED		***	NT	*
EF		*	*	*
EG		*	*	*

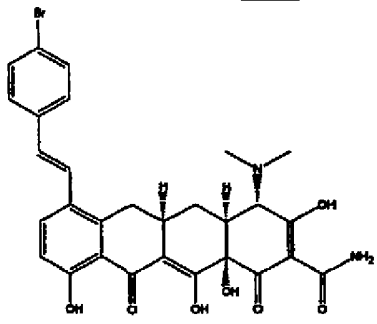
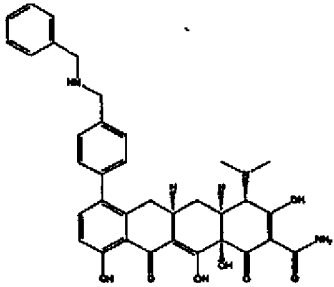
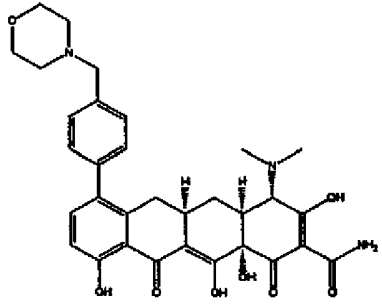
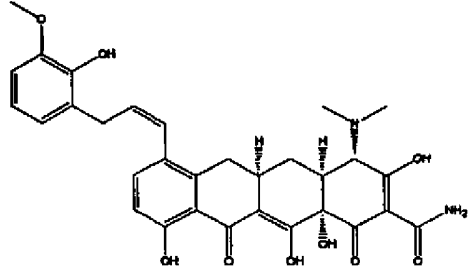
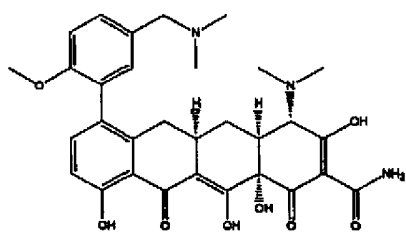
EH		**	**	***
EI		**	**	***
EJ		**	**	***
EK		**	**	**

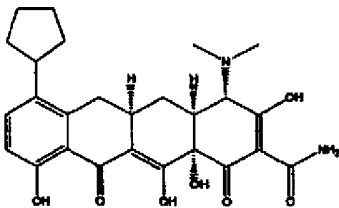
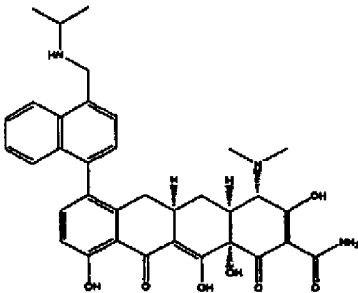
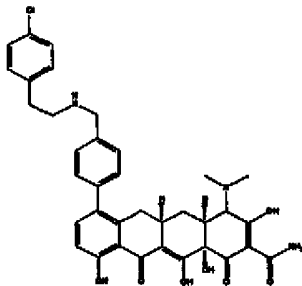
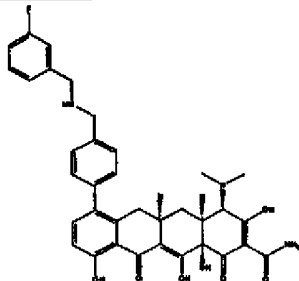
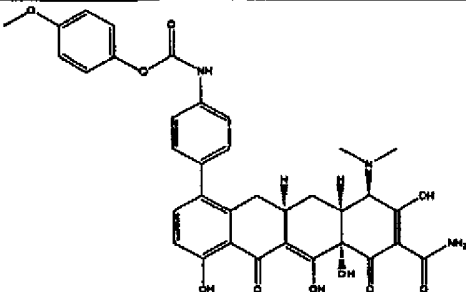
EL		**	*	**
----	---	----	---	----

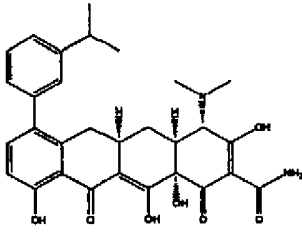
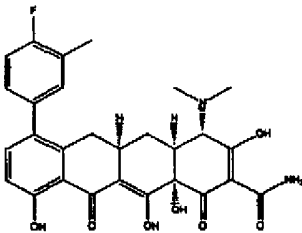
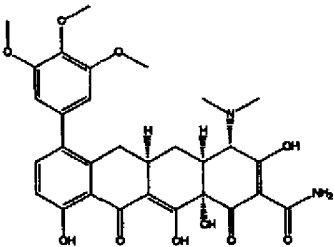
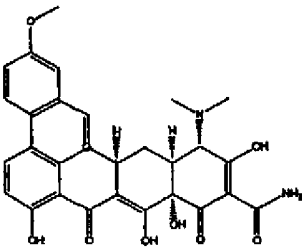
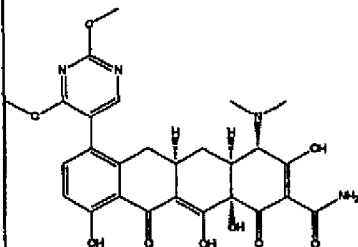
EM		NT	NT	NT
EN		NT	NT	NT
EO		NT	NT	NT
EP		NT	NT	NT

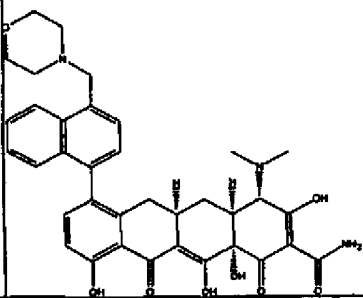
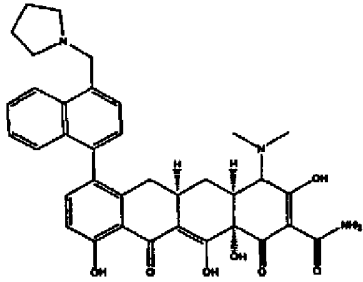
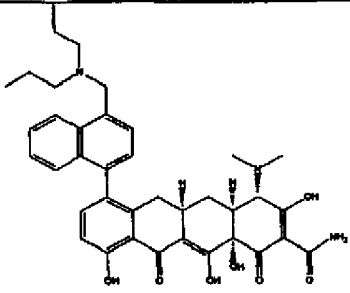
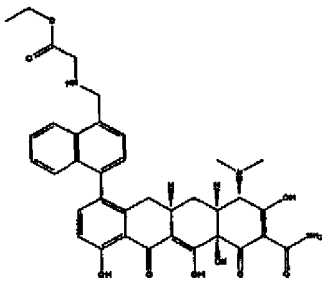
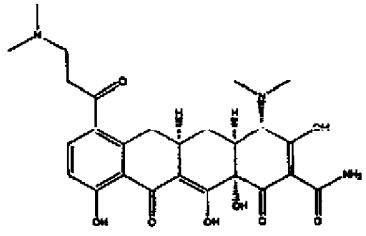
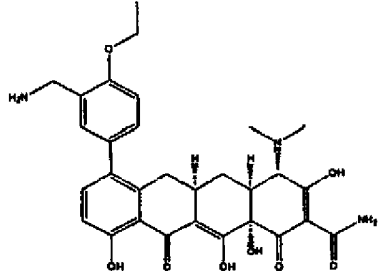
EQ		NT	NT	NT
ER		NT	NT	NT
ES		NT	NT	NT
ET		NT	NT	NT
EU		NT	NT	NT

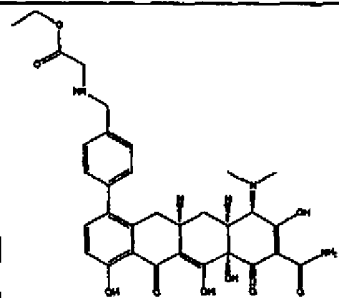
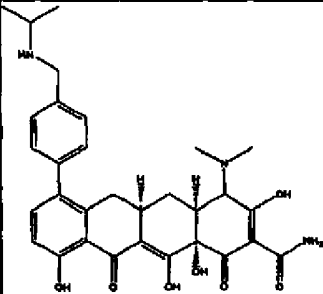
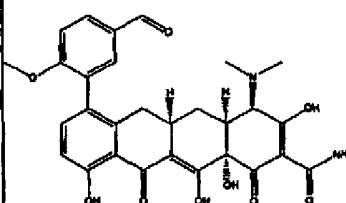
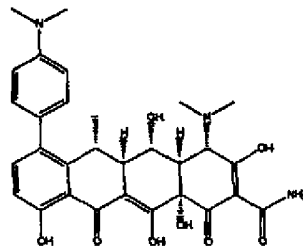
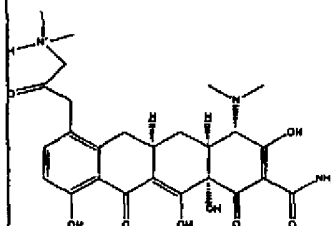
EV		NT	NT	NT
EW		NT	NT	NT
EX		NT	NT	NT
EY		**	***	*

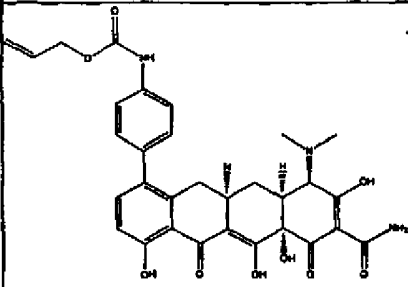
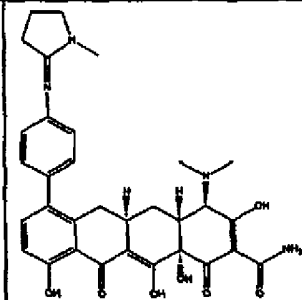
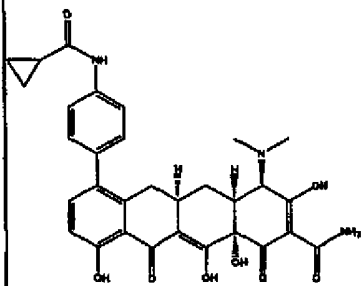
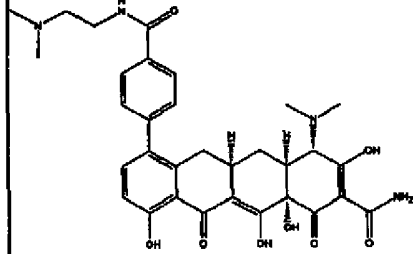
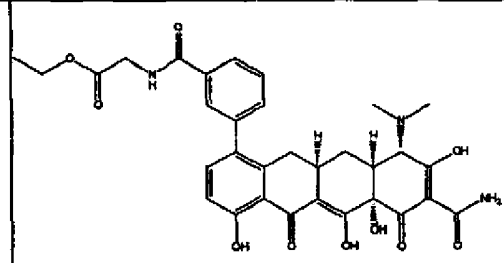
EZ		*	**	*
FA		**	**	***
FB		**	**	**
FC		NT	NT	NT
FD		***	**	***

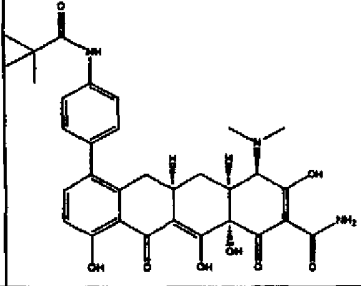
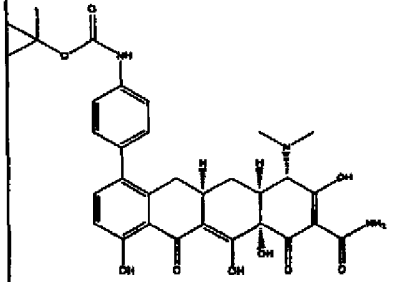
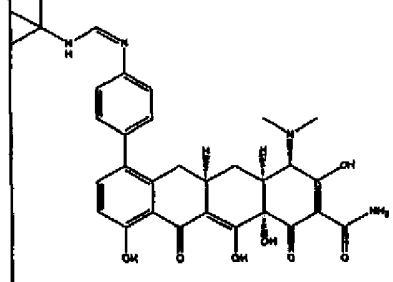
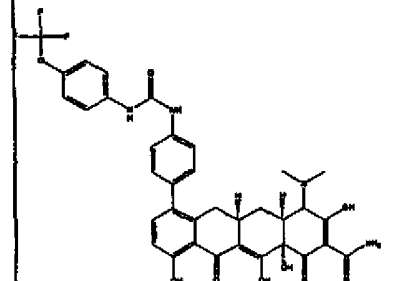
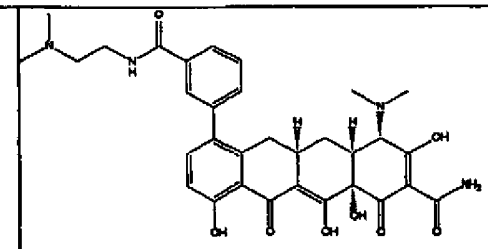
FE		NT	NT	NT
FF		NT	NT	NT
FG		NT	NT	NT
FH		NT	NT	NT
FI		NT	NT	NT

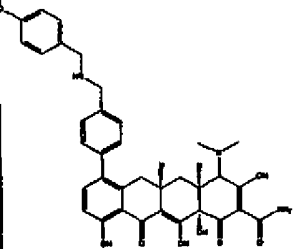
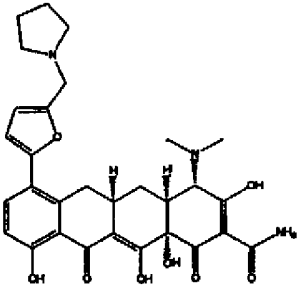
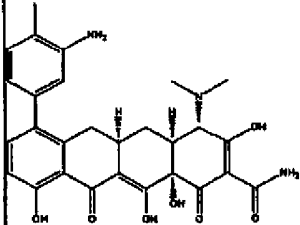
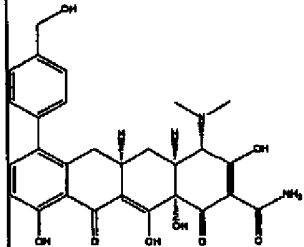
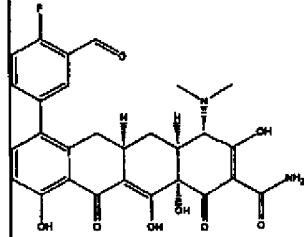
FJ		NT	NT	NT
FK		NT	NT	NT
FL		NT	NT	NT
FM		NT	NT	NT
FN		NT	NT	NT

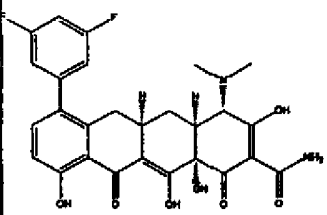
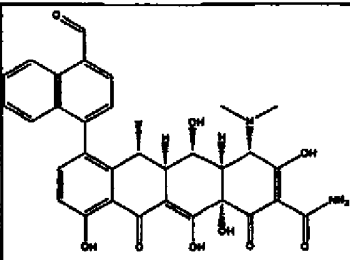
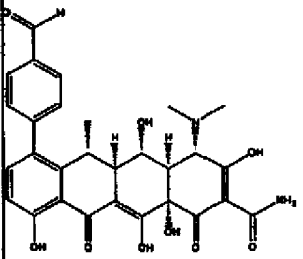
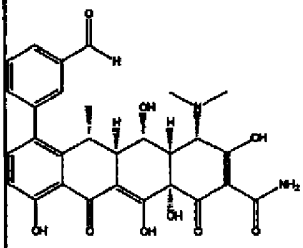
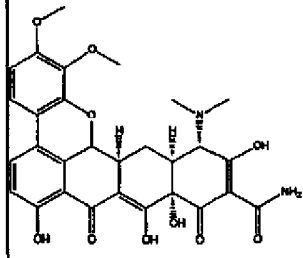
FO		NT	NT	NT
FP		NT	NT	NT
FQ		NT	NT	NT
FR		NT	NT	NT
FS		NT	NT	NT
FT		NT	NT	NT

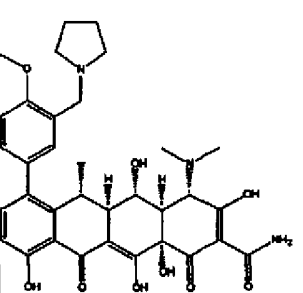
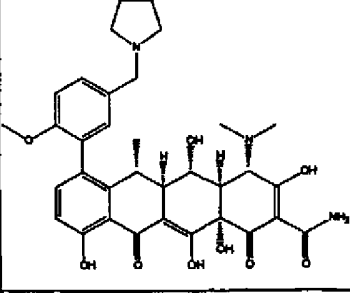
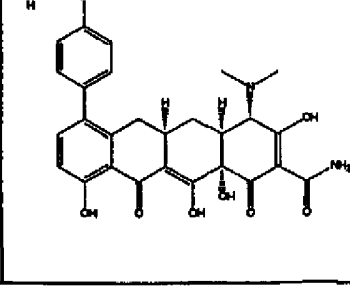
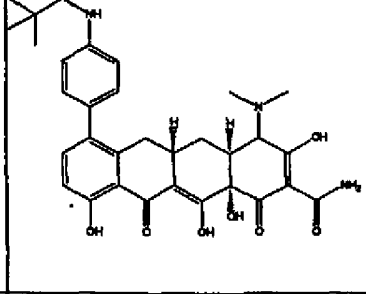
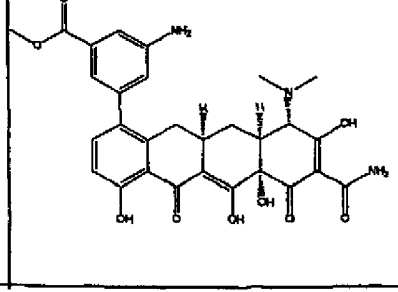
FU		NT	NT	NT
FV		NT	NT	NT
FW		NT	NT	NT
FX		NT	NT	NT
FY		NT	NT	NT

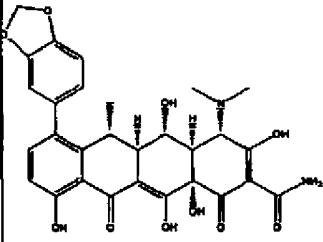
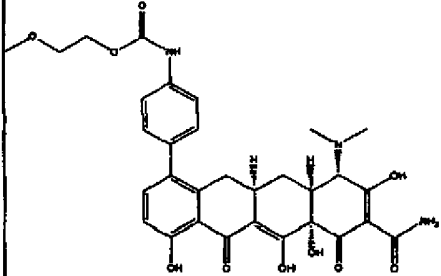
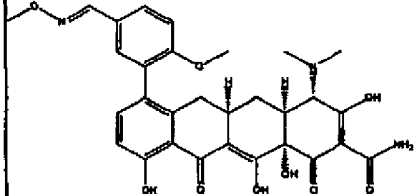
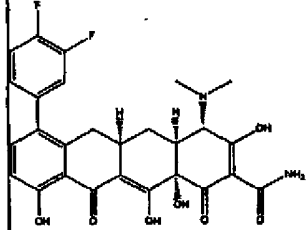
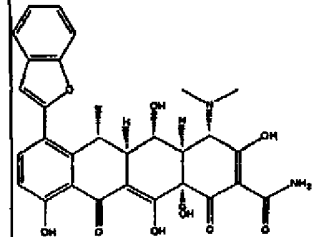
FZ		NT	NT	NT
GA		NT	NT	NT
GB		NT	NT	NT
GC		NT	NT	NT
GD		NT	NT	NT

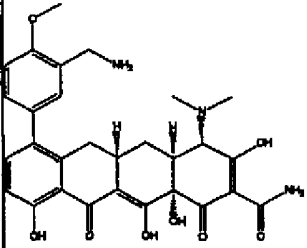
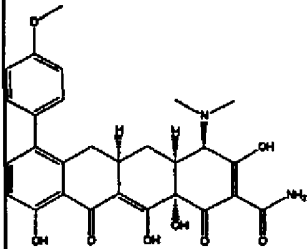
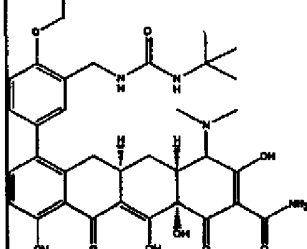
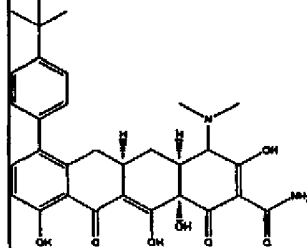
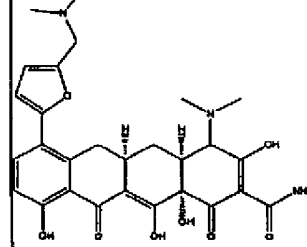
GE		NT	NT	NT
GF		NT	NT	NT
GG		NT	NT	NT
GH		NT	NT	NT
GI		NT	NT	NT

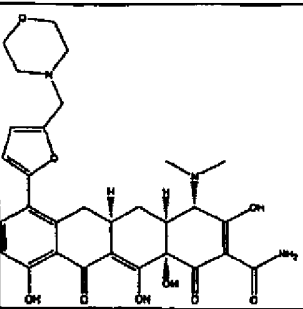
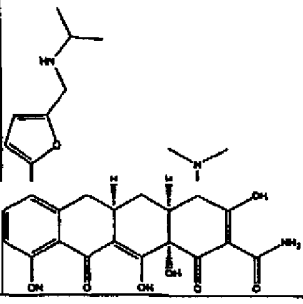
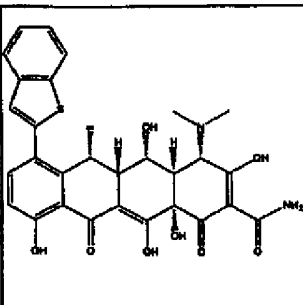
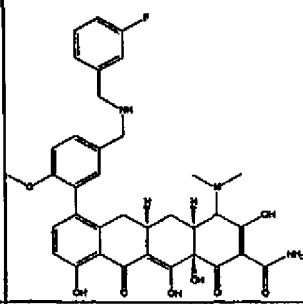
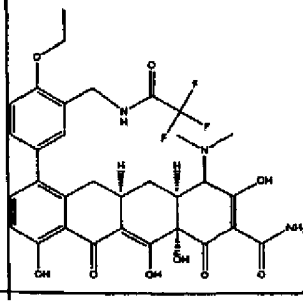
GJ		NT	NT	NT
GK		NT	NT	NT
GL		NT	NT	NT
GM		NT	NT	NT
GN		NT	NT	NT

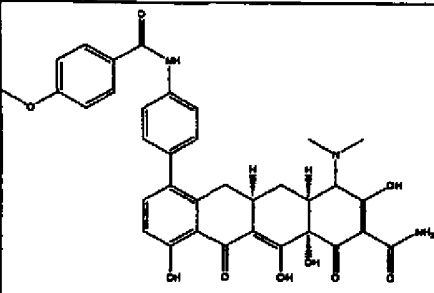
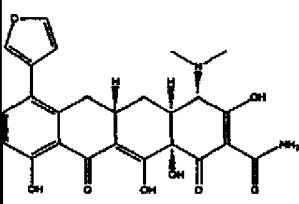
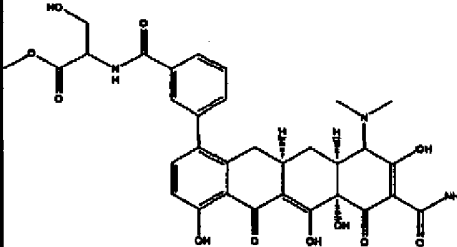
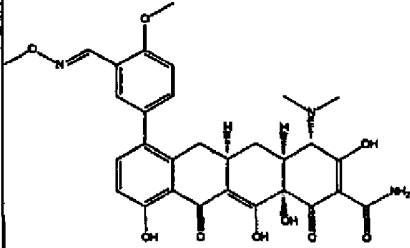
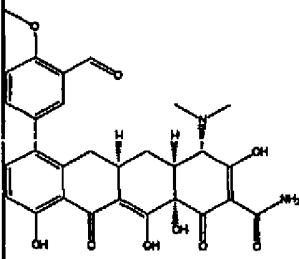
GO		NT	NT	NT
GP		NT	NT	NT
GQ		NT	NT	NT
GR		NT	NT	NT
GS		NT	NT	NT

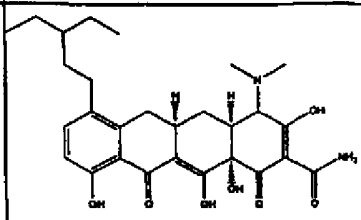
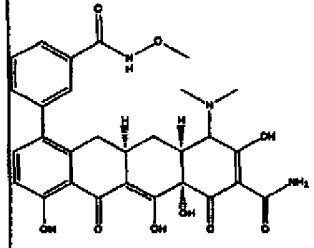
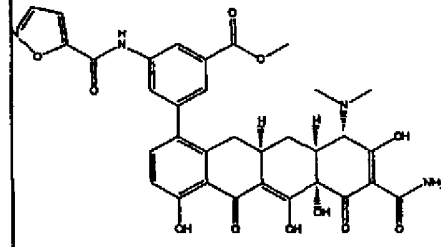
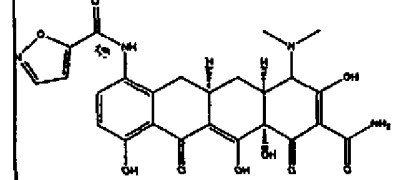
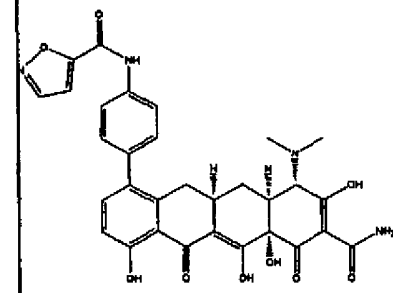
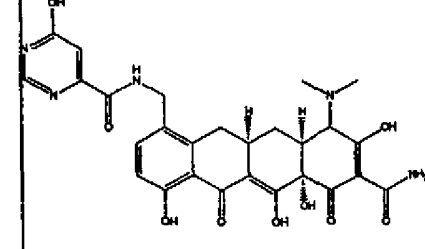
GT		NT	NT	NT
GU		NT	NT	NT
GV		NT	NT	NT
GW		NT	NT	NT
GX		NT	NT	NT

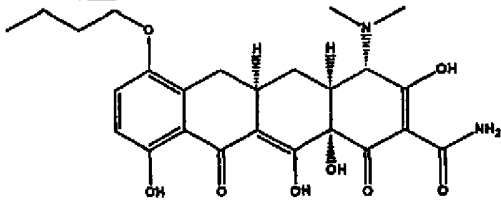
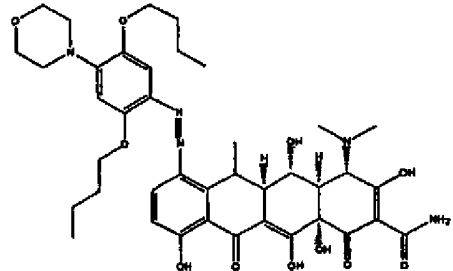
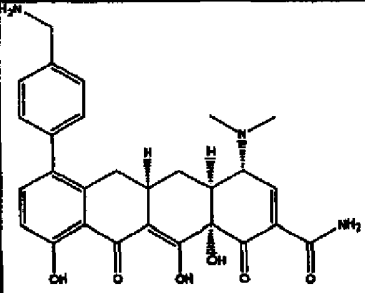
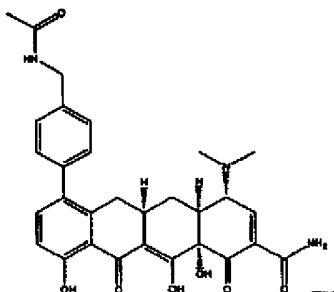
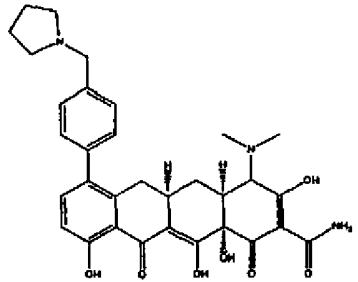
GY		NT	NT	NT
GZ		NT	NT	NT
HA		NT	NT	NT
HB		NT	NT	NT
HC		NT	NT	NT

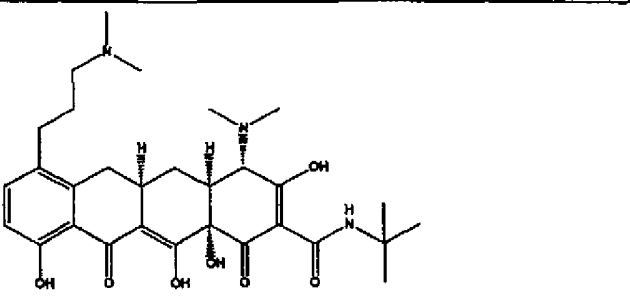
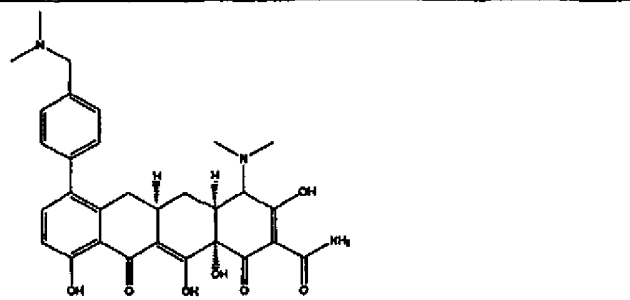
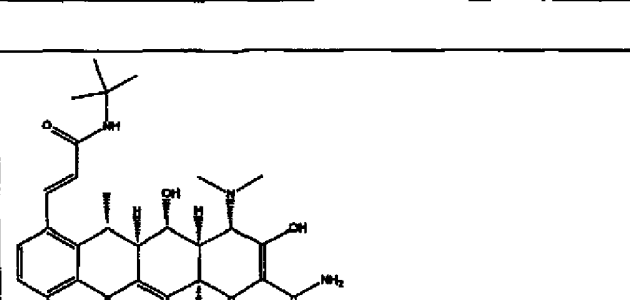
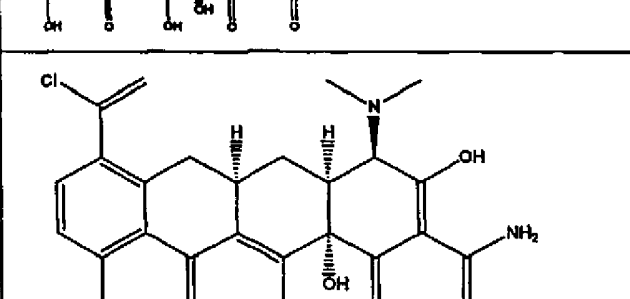
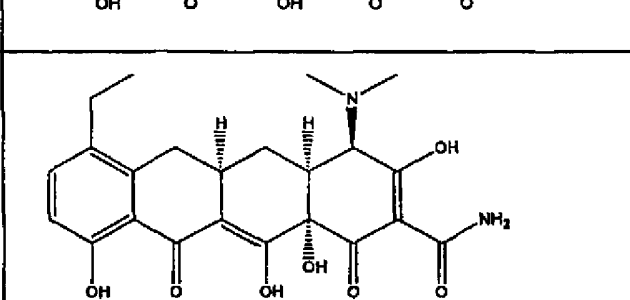
HD		NT	NT	NT
HE		NT	NT	NT
HF		NT	NT	NT
HG		NT	NT	NT
HH		NT	NT	NT

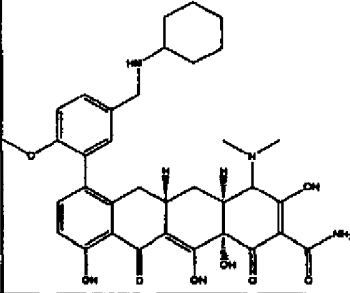
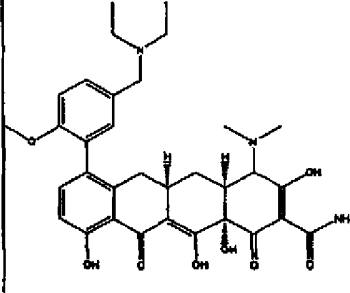
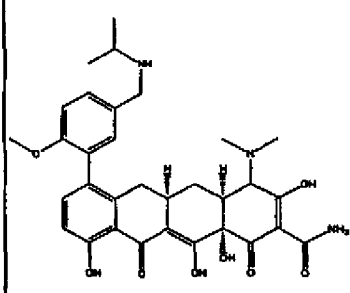
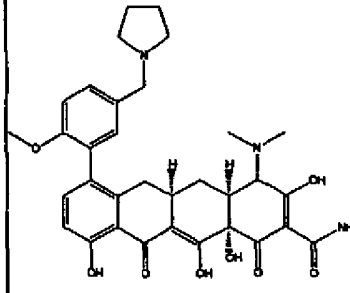
HI		NT	NT	NT
HJ		NT	NT	NT
HK		NT	NT	NT
HL		NT	NT	NT
HM		NT	NT	NT

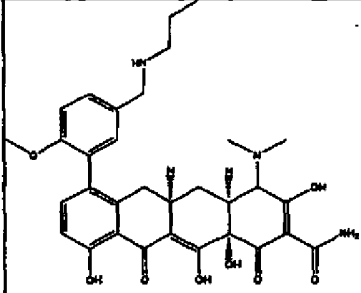
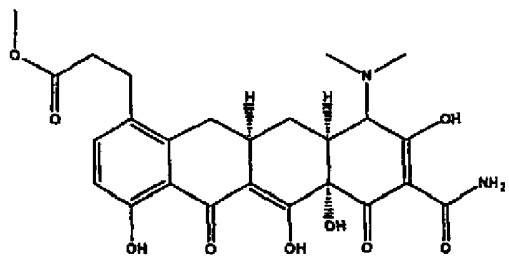
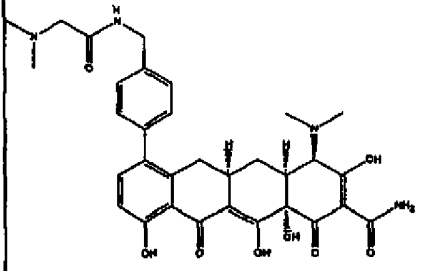
HN		NT	NT	NT
HO		NT	NT	NT
HP		NT	NT	NT
HQ		NT	NT	NT
HR		NT	NT	NT

HS		NT	NT	NT
HT		NT	NT	NT
HU		NT	NT	NT
HV		NT	NT	NT
HW		NT	NT	NT
HX		NT	NT	NT

HY		NT	NT	NT
HZ		NT	NT	NT
IA		NT	NT	NT
IB		NT	NT	NT
IC		NT	NT	NT

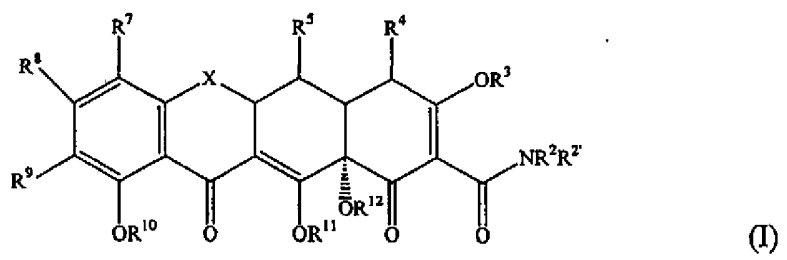
ID		NT	NT	NT
IE		NT	NT	NT
IF		NT	NT	NT
IG		NT	NT	NT
IH		NT	NT	NT

II		NT	NT	NT
IJ		NT	NT	NT
IK		NT	NT	NT
IL		NT	NT	NT

IM		NT	NT	NT
IN		NT	NT	NT
IO		NT	NT	NT

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituovaná tetracyklinová sloučenina obecného vzorce (I):



kde:

X je $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}^{\text{Y}})$, CR^6R^6 , $\text{C}=\text{CR}^6\text{R}^6$, S, NR^6 nebo O;

substituenty R^2 , R^2 , R^4 a $\text{R}^{4'}$ jsou každý nezávisle atom vodíku, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina, arylalkylová skupina, arylová skupina, heterocyklická, heteroaromatická skupina nebo proléčivová část;

substituent R^4 je $\text{NR}^4\text{R}^{4'}$, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, hydroxyl, halogen nebo atom vodíku;

substituenty R^2 , R^3 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou každý atom vodíku nebo proléčivová část;

substituent R^5 je hydroxyl, atom vodíku, thiol, alkanoylová, aroylová, alkaroylová, arylová, heteroaromatická, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina, arylalkylová skupina, alkylkarbonyloxyskupina nebo arylkarbonyloxyskupina;

substituenty R^6 a $\text{R}^{6'}$ jsou každý nezávisle atom vodíku, methylen, chybějí, hydroxyl, halogen, thiol, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina;

substituent R^7 je nitroskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová, alkoxy skupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylalkylová skupina, aminoskupina, arylalkenylová skupina, arylalkynylová skupina nebo $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^7\text{C}(=\text{W})\text{WR}^{7a}$;

substituent R^9 je atom vodíku, nitroskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, arylalkylová skupina, aminoskupina, arylalkenylová skupina,

arylalkynylová skupina, thionitrososkupina (např. -N=S) nebo
 $-(CH_2)_{0-3}NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$;

Z je $CR^{9d}R^{9e}$, S, NR^{9b} nebo O;

Z' je O, S nebo NR^{9f} ;

W je $CR^{7d}R^{7e}$, S, NR^{7b} nebo O;

W' je O, NR^{7f} S;

substituenty R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} a R^{9e} jsou každý nezávisle atom vodíku, acylová, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina, arylalkylová skupina, arylová skupina, heterocyklická, heteroaromatická skupina nebo proléčivová část;

substituent R^8 je atom vodíku, hydroxyl, halogen, thiol, alkylová, alkenylová, alkynylová, arylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina;

substituent R^{13} je atom vodíku, hydroxykupina, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina; a

Y' a Y jsou každý nezávisle atom vodíku, halogen, hydroxyl, kyanoskupina, sulfhydryl, aminoskupina, alkylová, alkenylová, alkynylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylaminoskupina nebo arylalkylová skupina,

a její farmaceuticky přijatelné soli.

2. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 1, kde substituent R^4 je $NR^{4'}R^{4''}$, X je $CR^6R^{6'}$; substituenty R^2 , $R^{2'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou každý atom vodíku; substituenty $R^{4'}$ a $R^{4''}$ jsou nižší alkylová skupina; a substituent R^5 je hydroxykupina nebo atom vodíku.

3. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 2, kde substituenty $R^{4'}$ a $R^{4''}$ jsou každý methyl a substituent R^5 je atom vodíku.

4. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R^7 je arylová skupina.

5. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 4, kde substituent R^7 je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl.
6. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 5, kde uvedený fenyl je substituován substituentem vybraným ze skupiny sestávající z alkylové, alkenylové skupiny, halogenu, hydroxyly, alkoxy skupiny, alkylkarbonyloxyskupiny, alkyloxykarbonylové skupiny, arylkarbonyloxyskupiny, alkoxykarbonylaminoskupiny, alkoxykarbonyl-oxyskupiny, aryloxykarbonyloxyskupiny, karboxylátu, alkylkarbonylové skupiny, alkylaminoakarbonylové skupiny, arylalkylaminokarbonylové skupiny, alkenylaminokarbonylové skupiny, alkylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny, aminoalkylové, arylalkylkarbonylové skupiny, alkenylkarbonylové, alkoxykarbonylové skupiny, silylu, aminokarbonylové skupiny, alkylthiokarbonylové skupiny, fosfátu, aralkylové skupiny, fosfonátoskupiny, fosfinátoskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, acylaminoskupiny, amidoskupiny, iminoskupiny, sulfhydrylu, alkylthioskupiny, sulfátu, arylthioskupiny, thiokarboxylátu, alkylsulfinylové skupiny, sulfonátoskupiny, sulfamoylu, sulfonamid skupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, azidoskupiny, heterocyklylové, alkylarylové, arylové a heteroarylové skupiny.
7. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 6, kde uvedený substituent je substituovaná nebo nesubstituovaná alkylová skupina.
8. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 5, kde uvedená alkylová skupina je substituována heterocyklickou skupinou.
9. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 8, kde uvedená heterocyklická skupina je morfolin, piperdin nebo pyrrolidin.
10. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 5, kde uvedený fenyl je substituován s aminoskupinou.

11. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 10, kde uvedená aminoskupina je substituována jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkylové, alkenylové, alkynylové skupiny, karbonylu, alkoxykupiny a arylové skupiny.
12. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 11, kde uvedená aminoskupina je substituována alkoxykupinou.
13. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 11, kde uvedená aminoskupina je substituována s substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou.
14. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 13, kde uvedený substituovaný fenyl je substituován halogenem.
15. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 13, kde uvedená substituovaná fenylaminoskupina je substituována druhou substituovanou aminoskupinou.
16. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 15, kde uvedená druhá substituovaná aminoskupina je substituovaná nebo nesubstituovaná arylová skupina.
17. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 16, kde uvedená druhá substituovaná aminoskupina je druhý substituovaný fenyl.
18. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 5, kde uvedená fenylová skupina je substituována alkoxykupinou.
19. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 5, kde uvedená fenylová skupina je substituována alkoxykarbonylaminoskupinou.
20. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 4, kde uvedená arylová skupina je substituována nebo nesubstituována naftylem
21. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 20, kde uvedená naftylová skupina je substituována jedním nebo více substituenty vybraným ze skupiny sestávající z alkylové,

alkenylové skupiny, halogenu, hydroxyly, alkoxykupiny, alkylkarbonyloxyskupiny, alkyloxykarbonylové skupiny, arylkarbonyloxyskupiny, alkoxykarbonylaminoskupiny, alkoxykarbonyloxyskupiny, aryloxykarbonyloxyskupiny, karboxylátu, alkylkarbonylové skupiny, alkylaminoakarbonylové skupiny, arylalkylaminokarbonylové skupiny, alkenylaminokarbonylové skupiny, alkylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny, aminoalkylové, arylalkylkarbonylové skupiny, alkenylkarbonylové, alkoxykarbonylové skupiny, silylu, aminokarbonylové skupiny, alkylthiokarbonylové skupiny, fosfátu, aralkylové skupiny, fosfonátoskupiny, fosfinátoskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, acylaminoskupiny, amidoskupiny, iminoskupiny, sulfhydrylu, alkylthioskupiny, sulfátu, arylthioskupiny, thiokarboxylátu, alkylsulfinylové skupiny, sulfonátoskupiny, sulfamoylu, sulfonamidoskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, azidoskupiny, heterocyklylové, alkylarylové, arylové a heteroarylové skupiny.

22. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 21, kde uvedený substituent je aminoskupina nebo formyl.

23. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 4, kde substituent R^7 je heteroarylová skupina.

24. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 23, kde uvedená heteroarylová skupina je vybraná ze skupiny sestávající z furanylu, imidazolyly, benzothiofenyly, benzofuranyly, chinolinyly, izochinolinyly, pyridinyly, pyrazolyly, benzodioxazolyly, benzoxazolyly, benzothiazolyly, benzoimidazolyly, methylenedioxyfenyly, indolyly, thienyly, pyrimidyly, pyrazinyly, purinyly, pyrazolyly, oxazolyly, izooxazolyly, naftridinyly, thiazolyly, izothiazolyly a deazapurinyly.

25. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 24, kde uvedená heteroarylová skupina je thiazolyl, thiofenyl nebo furanyl.

26. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R^7 je substituovaná nebo nesubstituovaná alkylová skupina.

27. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 26, kde uvedená alkylová skupina má lineární nebo rozvětvený řetězec.
28. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 27, kde uvedená alkylová skupina je methyl, ethyl, *i*-propyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *t*-butyl, pentyl nebo hexyl.
29. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 26, kde uvedená alkylová skupina zahrnuje cykloalkylovou skupinu.
30. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 29, kde uvedená cykloalkylová skupina je cyklopentyl, cyklohexyl, cyklopropyl nebo cyklobutyl.
31. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 26, kde uvedená alkylová skupina je substituována jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkenylové skupiny, halogenu, hydroxylu, alkoxykupiny, alkylkarbonyloxyskupiny, alkyloxykarbonylové skupiny, karboxyskupiny, arylkarbonyloxyskupiny, alkoxykarbonylaminoskupiny, alkoxykarbonyloxyskupiny, aryloxykarbonyloxyskupiny, karboxylátu, alkylkarbonylové skupiny, alkylaminoakarbonylové skupiny, arylalkylaminokarbonylové skupiny, alkenylaminokarbonylové skupiny, alkylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny, aminoalkylové, arylalkylkarbonylové, alkenylkarbonylové, alkoxykarbonylové skupiny, silylu, aminokarbonylové skupiny, alkylthiokarbonylové skupiny, fosfátu, aralkylové skupiny, fosfonátoskupiny, fosfinátoskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, acylaminoskupiny, amidoskupiny, iminoskupiny, sulfhydrylu, alkylthioskupiny, sulfátu, arylthioskupiny, thiokarboxylátu, alkylsulfinylové skupiny, sulfonátoskupiny, sulfamoylu, sulfonamidoskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, azidoskupiny, heterocyklylové, alkylarylové, arylové a heteroarylové skupiny.
32. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 31, kde uvedená alkylová skupina je substituována aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, karbonylem nebo arylovou skupinou.

33. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 32, kde uvedená arylová skupina je heteroaromatická skupina.
34. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 33, kde uvedená heteroaromatická skupina je furanyl, imidazolyl, benzothiofenyl, benzofuranyl, chinoliny, izochinoliny, benzodioxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzoimidazolyl, methylenedioxyfenyl, indolyl, thienyl, pyridinyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, purinyl, pyrazolyl, oxazolyl, izooxazolyl, naftridinyl, thiazolyl, izothiazolyl a deazapurinyl.
35. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 34, kde uvedená heteroaromatická skupina je pyridinyl.
36. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 32, kde uvedená arylová skupina je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl.
37. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 36, kde uvedená fenylová skupina je substituována sulfonamidoskupinou nebo alkylovou skupinou.
38. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 32, kde uvedená karbonylová skupina je morfolinylkarbonylová skupina.
39. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R^7 je substituovaná nebo nesubstituovaná alkenylová skupina.
40. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 39, kde uvedená alkenylová skupina je substituována jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkylové skupiny, halogenu, hydroxylu, alkoxykupiny, alkylkarbonyloxyskupiny, alkyloxykarbonylové skupiny, karboxyskupiny, arylkarbonyloxyskupiny, alkoxykarbonylaminoskupiny, alkoxykarbonyloxyskupiny, aryloxykarbonyloxyskupiny, karboxylátu, alkylkarbonylové, alkylaminoakarbonylové skupiny, arylalkylaminokarbonylové skupiny, alkenylaminokarbonylové skupiny, alkylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny, aminoalkylové, arylalkylkarbonylové, alkenylkarbonylové, alkoxykarbonylové skupiny, silylu, aminokarbonylové skupiny,

alkylthiokarbonylové skupiny, fosfátu, aralkylové skupiny, fosfonátoskupiny, fosfinátoskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, acylaminoskupiny, amidoskupiny, iminoskupiny, sulfhydrylu, alkylthioskupiny, sulfátu, arylthioskupiny, thiokarboxylátu, alkylsulfinylové skupiny, sulfonátoskupiny, sulfamoylu, sulfonamidoskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, azidoskupiny, heterocyklylové, alkylarylové, arylové a heteroarylové skupiny.

41. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 40, kde uvedená alkenylová skupina je substituována aminokarbonylem nebo alkoxykarbonylovou skupinou.

42. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 41, kde uvedený aminokarbonyl je dialkylaminokarbonylová skupina.

43. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 40, kde uvedená alkenylová skupina je substituována jedním nebo více halogeny.

44. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 40, kde uvedená alkenylová skupina je substituována jednou nebo více hydroxyskupinami.

45. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 40, kde uvedená alkenylová skupina je substituována heteroarylovou skupinou.

46. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 45, kde uvedená heteroarylová skupina je vybrána ze skupiny sestávající z furanylu, imidazolylu, benzothiofenylu, benzofuranylu, chinolinyly, izochinolinyly, benzodioxazolyly, benzoxazolyly, benzothiazolyly, benzoimidazolyly, methylendioxyfenylu, indolyly, thienylu, pyridinyly, pyrazolyly, pyrimidyly, pyrazinyly, purinyly, pyrazolyly, oxazolyly, izooxazolyly, naftridinyly, thiazolyly, izothiazolyly a deazapurinyly.

47. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 46, kde uvedená heteroarylová skupina je thiazolyl.

48. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 40, kde uvedený arylový substituent je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl.
49. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 48, kde uvedený substituovaný fenyl je substituován jedním nebo více halogeny, alkoxy skupinami, hydroxy skupinami nebo alkylovými skupinami.
50. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 49, kde uvedený substituovaný fenyl je substituován jedním nebo více fluory.
51. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R^7 je substituovaná nebo nesubstituovaná alkynylová skupina.
52. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 51, kde uvedená substituovaná alkynylová skupina je substituována arylovou skupinou.
53. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 52, kde uvedená substituovaná alkynylová skupina je substituována substituovaným nebo nesubstituovaným fenylem
54. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 53, kde uvedený substituovaný fenyl je substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkylové skupiny, halogenu, hydroxy, alkoxy skupiny, alkylkarbonyloxyskupiny, alkyloxykarbonylové skupiny, karboxyskupiny, alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonyloxyskupiny, alkoxykarbonylaminoskupiny, alkoxykarbonyloxyskupiny, aryloxykarbonyloxyskupiny, karboxylátu, alkylkarbonylové skupiny, alkylaminoakarbonylové skupiny, arylalkylaminokarbonylové skupiny, alkenylaminokarbonylové, alkylkarbonylové, arylkarbonylové, aminoalkylové, arylalkylkarbonylové, alkenylkarbonylové, alkoxykarbonylové skupiny, silylu, aminokarbonylové skupiny, alkylthiokarbonylové skupiny, fosfátu, aralkylové skupiny, fosfonátoskupiny, fosfinátoskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, acylaminoskupiny, amidoskupiny, iminoskupiny, sulfhydrylu, alkylthioskupiny, sulfátu, arylthioskupiny, thiokarboxylátu, alkylsulfinylové skupiny, sulfonátoskupiny, sulfamoylu,

sulfonamidoskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, azidoskupiny, heterocyklylové, alkylarylové, arylové a heteroarylové skupiny.

55. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 54, kde uvedený fenyl je substituován alkylkarbonylaminoskupinou nebo sulfonamidoskupinou.

56. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 51, kde uvedená substituovaná alkynylová skupina je substituována tetracyklinovou částí.

57. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R^7 je alkylkarbonylaminoskupina.

58. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R^7 je karbonyl.

59. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 58, kde substituent R^7 je substituovaná nebo nesubstituovaná alkylkarbonylová skupina.

60. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 59, kde uvedená alkylkarbonylová skupina je substituována arylovou skupinou.

61. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 60, kde uvedený arylový substituent je heteroarylová skupina.

62. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 61, kde uvedený heteroarylový substituent je pyridinyl.

63. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R^7 je substituovaná nebo nesubstituovaná iminoskupina.

64. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde uvedená substituovaná iminoskupina je substituována hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou.

65. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R^7 je $NR^{7c}(C=W')WR^{7a}$.

66. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 55, kde substituent R^{7c} je atom vodíku, W' je kyslík a W je kyslík.

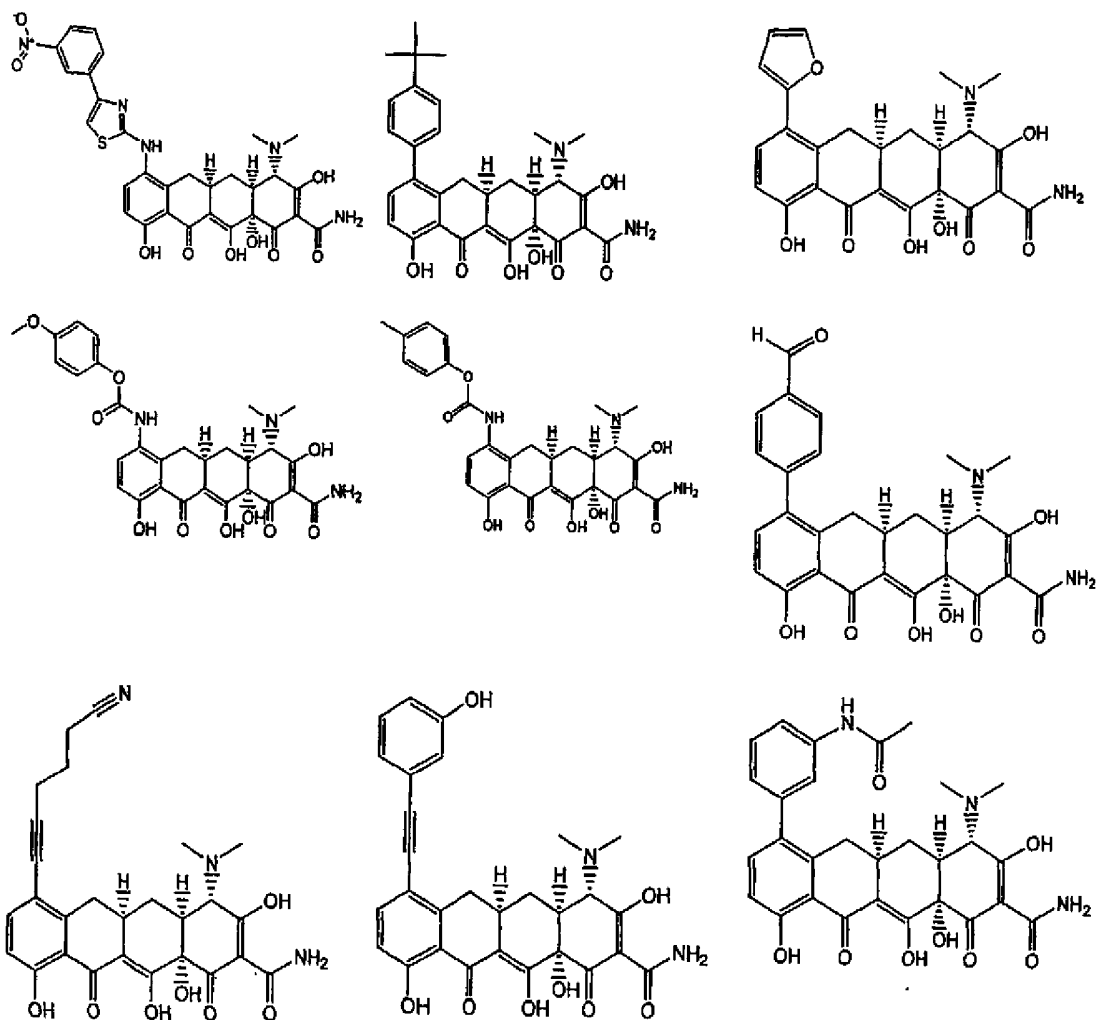
67. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 65 nebo 66, kde substituent R^{7a} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl.

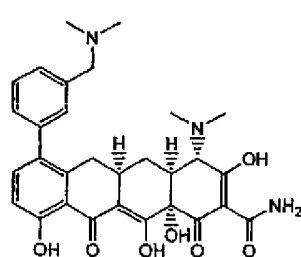
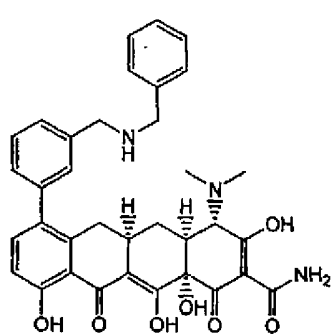
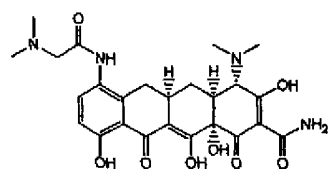
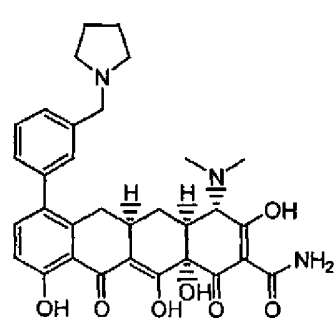
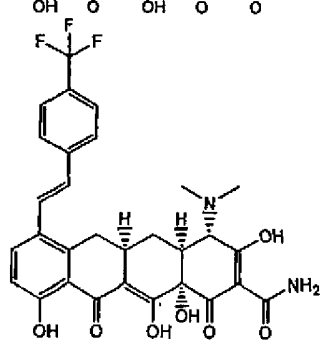
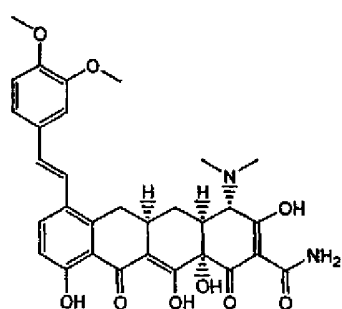
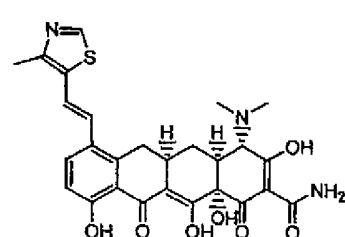
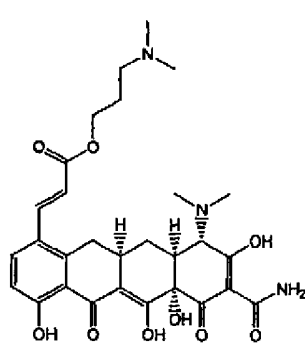
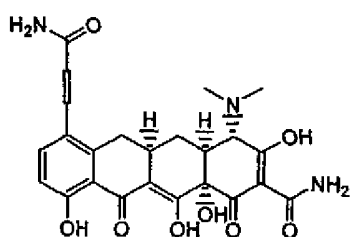
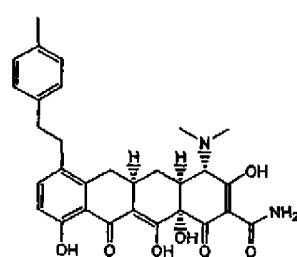
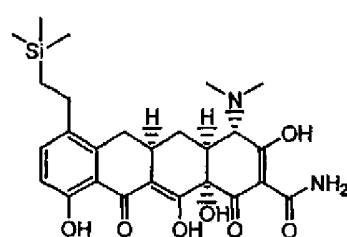
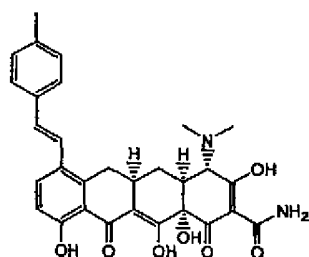
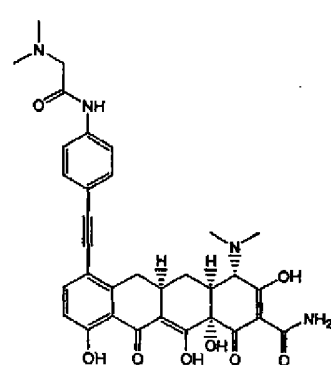
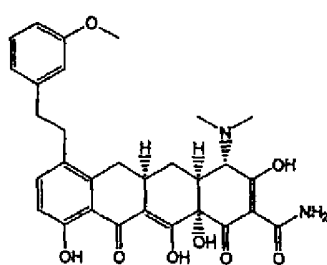
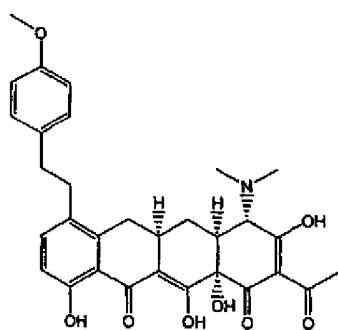
68. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 67, kde uvedený substituovaný fenyl je substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkylové skupiny, halogenu, hydroxyly, alkoxykupiny, alkylkarbonyloxyskupiny, alkyloxykarbonylové skupiny, karboxyskupiny, alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonyloxyskupiny, alkoxykarbonylaminoskupiny, alkoxykarbonyloxyskupiny, aryloxykarbonyloxyskupiny, karboxylátu, alkylkarbonylové, alkylaminoakarbonylové, arylalkylaminokarbonylové, alkenylaminokarbonylové, alkylkarbonylové, arylkarbonylové, aminoalkylové, arylalkylkarbonylové, alkenylkarbonylové, alkoxykarbonylové skupiny, silylu, aminokarbonylové skupiny, alkylthiokarbonylové skupiny, fosfátu, aralkylové skupiny, fosfonátoskupiny, fosfinátoskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, acylaminoskupiny, amidoskupiny, iminoskupiny, sulfhydrylu, alkylthioskupiny, sulfátu, arylthioskupiny, thiokarboxylátu, alkylsulfínylové skupiny, sulfonátoskupiny, sulfamoylu, sulfonamidoskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, azidoskupiny, heterocyklylové, alkylarylové, arylové a heteroarylové skupiny.

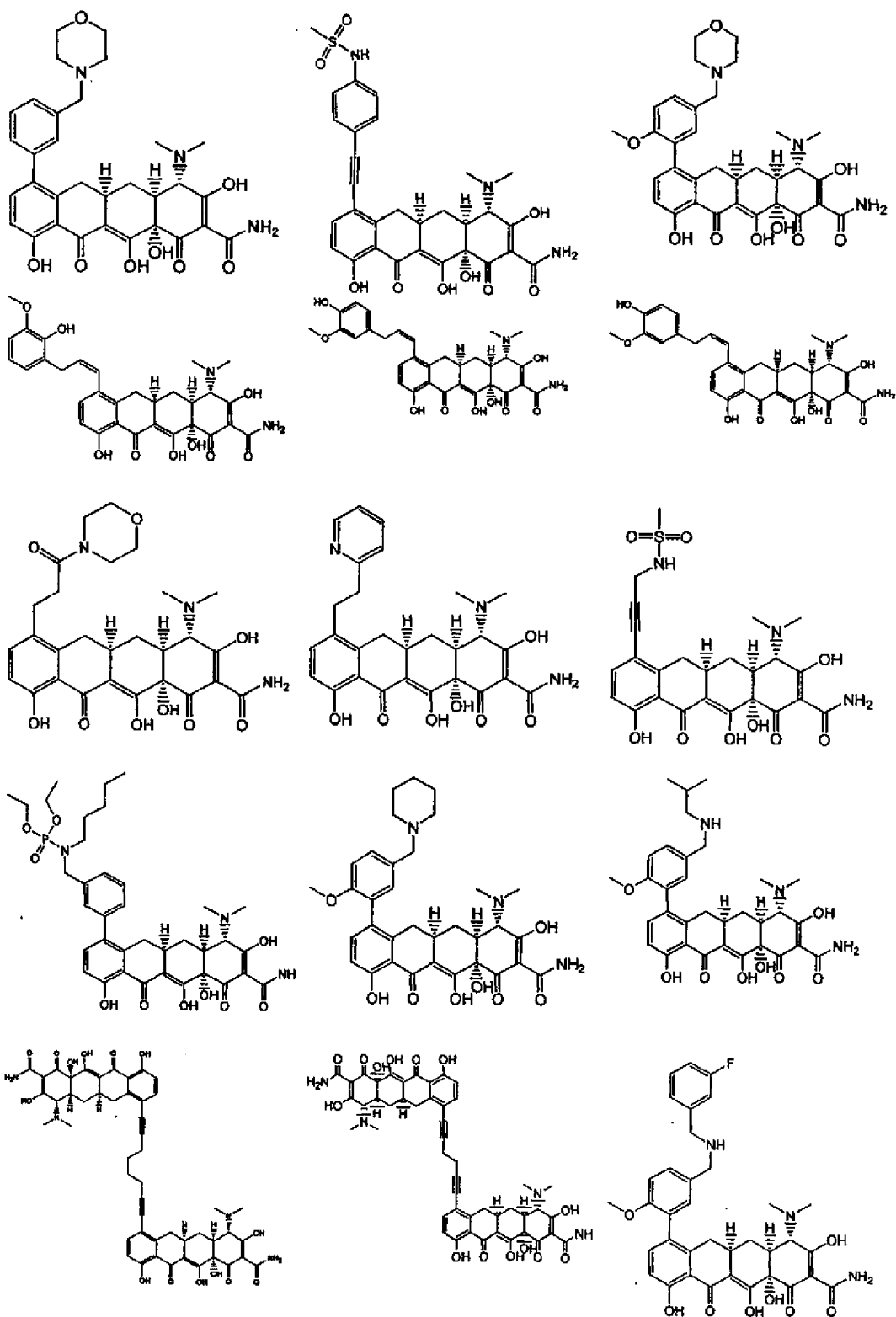
69. Tetracyklinová sloučenina podle nároku 65 nebo 66, kde substituent R^{7a} je alkylová skupina.

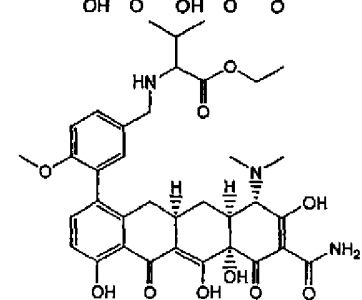
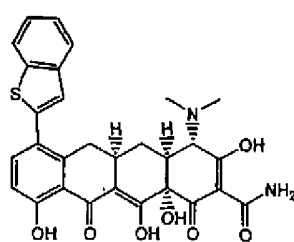
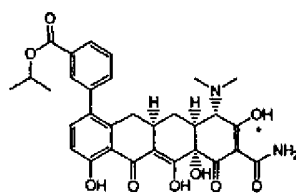
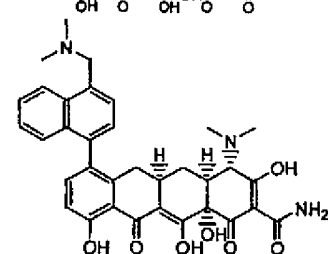
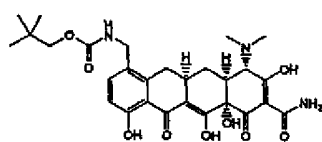
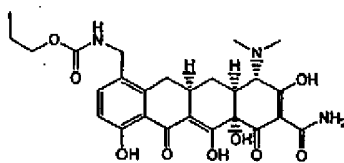
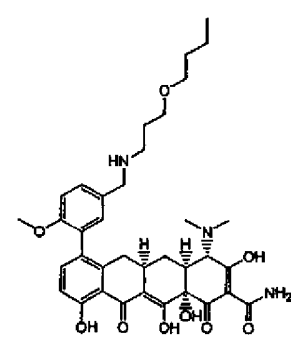
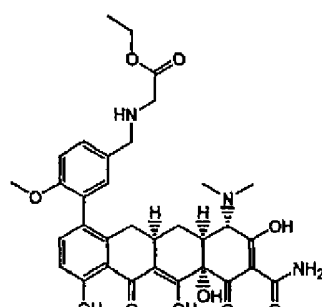
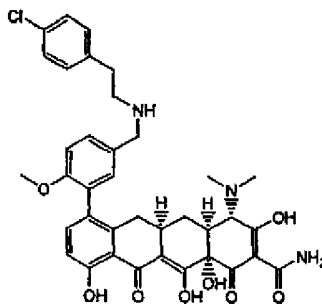
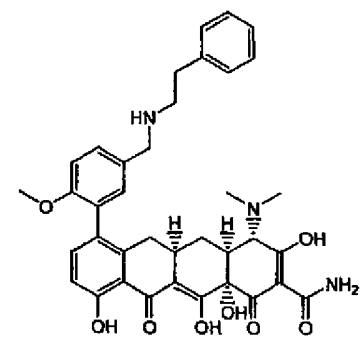
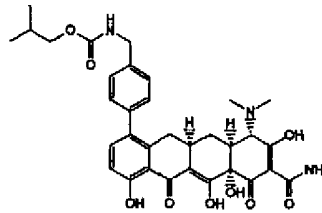
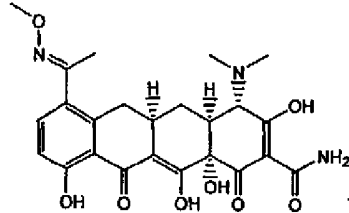
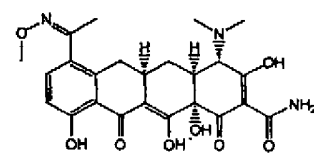
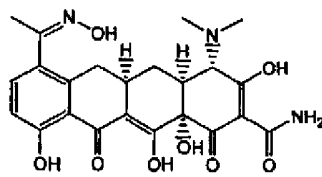
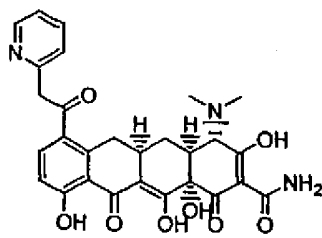
70. Tetracyklinová sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituent R^7 je sulfonamidoskupina.

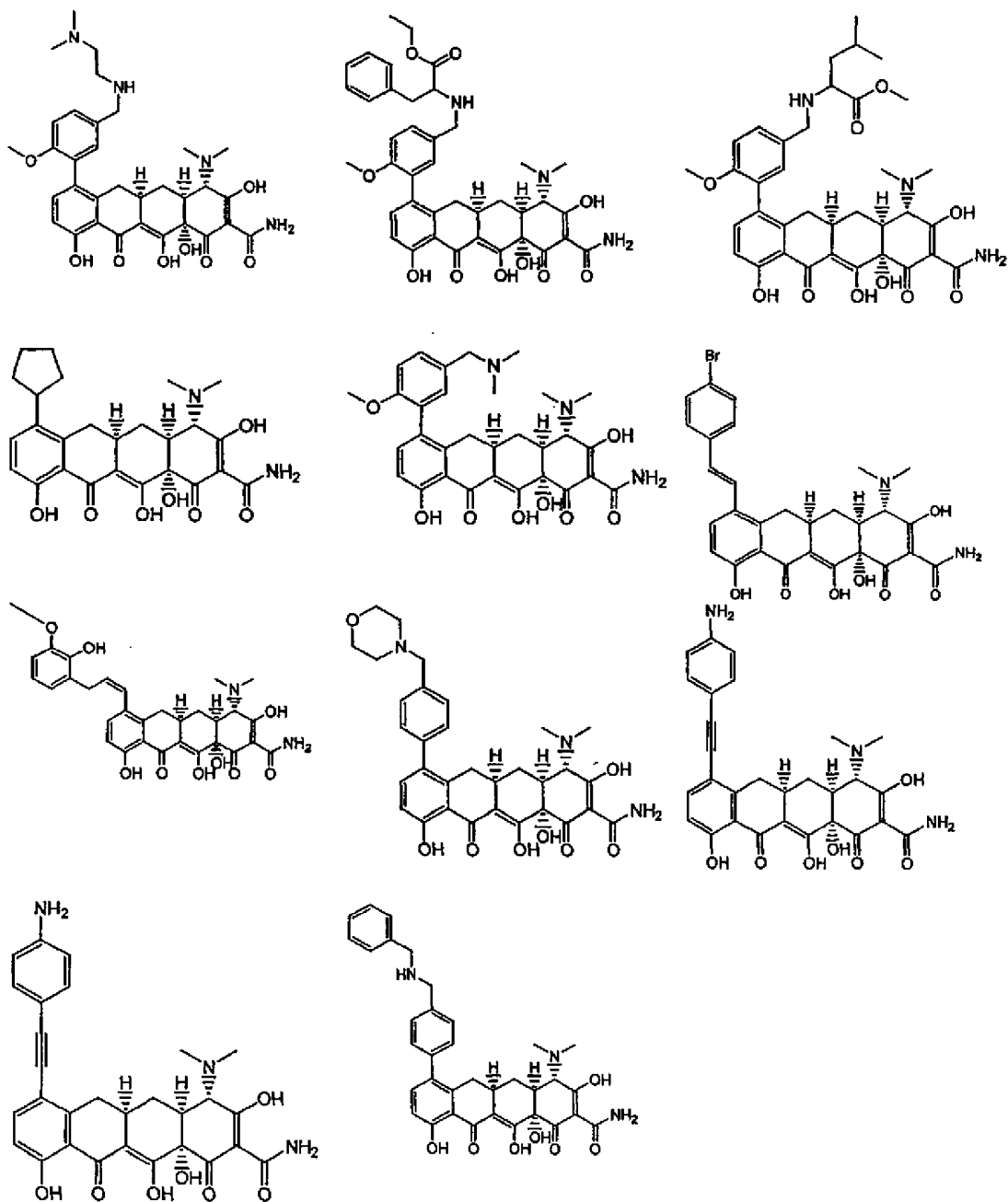
71. Tetracyklinová sloučenina vybraná ze skupiny sestávající z:





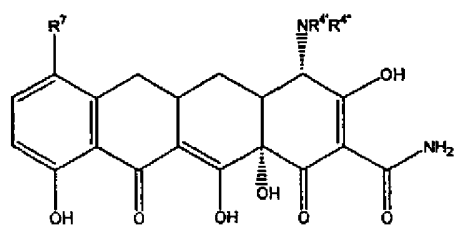






a její farmaceuticky přijatelné soli, proléčiva a estery.

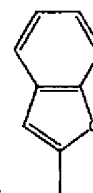
72. 7-Substituovaná sancyklinová sloučenina obecného vzorce



(II),

kde:

substituenty $R^{4'}$ a $R^{4''}$ jsou každý alkylová skupina;



substituent R^7 je část s kondenzovaným kruhem obecného vzorce

kde Q je C nebo heteroatom; an acylfuranylová skupina; tri-, tetra- nebo penta-halogenem substituovaná fenylová skupina; aminomethylfenylová skupina; acylaminomethylfenylová skupina; alkylesterfenylová skupina; acylfenylová skupina; acylalkynylová skupina; acylalkoxyfenylová skupina; methylfenylová skupina; dimethylfenylová skupina; karboxyfenylová skupina; karboxyalkynylová skupina; thiofenová skupina; halogenthiofenová skupina; alkoxykarbonylfenylová skupina; alkoxyfenylová skupina; alkoxyfenylalkynylová skupina; alkoxyipyridylová skupina; alkylipyridinová skupina; cyklopentylová nebo cyklopentenyllová skupina; cyklohexylalkynylová skupina; cyklohexenylalkynylová skupina; cyklohexenylhalogenalkenylová skupina; hydroxycyklohexylalkynylová skupina; fenyalkynylová skupina; fenyalkenylová skupina; aminoalkynylová skupina; cyklobutylalkenylová skupina; pyridylalkynylová skupina; pyridylalkenylová skupina; nitrofenylalkynylová skupina; nitrofenylalkenylová skupina; kyanoalkynylová skupina; alkynylová skupina; kyanoalkenylová skupina; kyanofenylová skupina; dialkylamidoalkenylová skupina; dialkylamidofenylová skupina; aminofenylethylová skupina; aminofenylethynylová skupina; halogenethenylová skupina; halogenfenylalkynylová skupina; nebo pentenylová skupina substituovaná alkylesterovou skupinou;

a její farmaceuticky přijatelné soli, estery a prolečiva.

73. Sloučenina podle nároku 72, kde uvedená sloučenina je 7-(2-benzofuran)-sancyklin, 7-(3-formylfuranyl)-sancyklin, 7-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyl)-sancyklin, 7-(4-aminomethylfenyl)-sancyklin, 7-(4-formylaminomethylfenyl)-sancyklin, 7-(4-karboxyfenylmethylester)-sancyklin, 7-(2-karboxyfenylethylester)-sancyklin, 7-(4-tolyl)-sancyklin, 7-(3-formylfenyl)-sancyklin, 7-(4-formylfenyl)-sancyklin, 7-(3-acetylfenyl)-sancyklin, 7-(2-acetylfenyl)-sancyklin, 7-(3-acetylfenyl)-sancyklin, 7-(4-acetylfenyl)-sancyklin, 7-(3-formyl-6-methoxyfenyl)-sancyklin, 7-(4-methylfenyl)-

sancyklin, 7-(3,5-dimethylfenyl)-sancyklin, 7-(3-karboxyfenyl)-sancyklin, 7-(karboxyethynyl)-sancyklin, 7-(3-thiofen)-sancyklin, 7-(3-methyl-2-thiofen)-sancyklin, 7-(3-methyl-5-thiofen)-sancyklin, 7-(3-chlor-2-thiofen)-sancyklin a 7-(4-chlor-2-thiofen)-sancyklin, 7-(2-ethoxykarbonylfenyl)-sancyklin, 7-(2-ethoxyfenyl)-sancyklin, 7-(3-ethoxyfenyl)-sancyklin, 7-(4-methoxyfenyl)-sancyklin, 7-(2,5-dimethoxyfenyl)-sancyklin, 7-(4-methoxyfenylethynyl)-sancyklin, 7-(4-methoxy-5-pyridyl)-sancyklin, 7-(cyklopentenyl)-sancyklin, 7-(cyklohexylethynyl)-sancyklin, 7-(1-ethynyl-1-cyklohexyl)-sancyklin, 7-(1-chlorvinyl-1-cyklohexyl)-sancyklin, 7-(1-ethynyl-1-hydroxycyklohexyl)-sancyklin, 7-(fenylethynyl)-sancyklin, 7-(tolylethynyl)-sancyklin, 7-(4-methoxyfenylethynyl)-sancyklin, 7-(2-vinylpyridyl)-sancyklin, 7-(vinylfenyl)-sancyklin, 7-(dimethylaminoethynyl)-sancyklin, 7-(cyklobutylmethenyl)-sancyklin, 7-(2-pyridylethynyl)-sancyklin, 7-(3-pyridylethynyl)-sancyklin, 7-(4-pyridylethenyl)-sancyklin, 7-(kyano-1-pentynyl)-sancyklin, 7-(kyanohexenyl)-sancyklin, 7-(3-kyanofenyl)-sancyklin, 7-(4-kyanofenyl)-sancyklin, 7-(3-hydroxyfenylethynyl)-sancyklin, 7-(*N,N*-dimethylakrylamid)-sancyklin, 7-(dimethylamidoethenyl)-sancyklin, 7-(4-nitrofenylethynyl)-sancyklin, 7-(4-nitrostyryl)-sancyklin, 7-(ethynyl)-sancyklin, 7-(*N,N*-dimethylakrylamid)-sancyklin, 7-(3-dimethylamidofenyl)-sancyklin, 7-(4-methoxyfenyl)-sancyklin, 7-(4-aminofenylethyl)-sancyklin, 7-(2-chlorethenyl)-sancyklin, 7-(2-fluorfenylethenyl)-sancyklin, 7-(1-jod-1,3-dikarboethoxy-1,3-butadien)-sancyklin nebo 7-(4-aminofenylvinyl)-sancyklin.

74. Sloučenina podle nároku 1 nebo 71, kde uvedená sloučenina je alespoň z 75% bez svých polohových izomerů.

75. Sloučenina podle nároku 74, kde uvedená sloučenina je alespoň z 80% bez svých polohových izomerů.

76. Sloučenina podle nároku 75, kde uvedená sloučenina je alespoň z 85% bez svých polohových izomerů.

77. Sloučenina podle nároku 76, kde uvedená sloučenina je alespoň z 90% bez svých polohových izomerů.

78. Sloučenina podle nároku 77, kde uvedená sloučenina je alespoň z 95% bez svých polohových izomerů.
79. Způsob léčení stavu rezpozivního na tetracyklin u subjektu, vyznačující se tím, že zahrnuje podání tetracyklinové sloučeniny podle nároků 1, 71 nebo 72 uvedenému subjektu a to takovým způsobem, že uvedený subjekt se léčí.
80. Způsob podle nároku 79, vyznačující se tím, že uvedeným stavem rezpozivní na tetracyklin je bakteriální infekce.
81. Způsob podle nároku 80, vyznačující se tím, že uvedená bakteriální infekce je spojena s *E. coli*.
82. Způsob podle nároku 80, vyznačující se tím, že uvedená bakteriální infekce je spojena s *S. aureus*.
83. Způsob podle nároku 80, vyznačující se tím, že uvedená bakteriální infekce je spojena s *E. faecalis*.
84. Způsob podle nároku 80, vyznačující se tím, že uvedená bakteriální infekce je rezistentní vůči jiným tetracyklinovým antibiotikům.
85. Způsob podle nároku 79, vyznačující se tím, že uvedeným subjektem je člověk.
86. Způsob podle nároku 79, vyznačující se tím, že uvedená tetracyklinová sloučenina je podávána s farmaceuticky přijatelným nosičem.
87. Substituovaná tetracyklinová sloučenina vybraná ze skupiny uvedené v tabulce 2.
88. Farmaceutický přípravek, vyznačující se tím, že zahrnuje terapeuticky účinné množství tetracyklinové sloučeniny podle nároku 1, 71, 72 nebo 87 a farmaceuticky přijatelný nosič.