



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83266 (13) C2
(51) МПК (2006)

C07D 263/52 (2006.01)

C07C 237/26 (2006.01)

A61K 31/423

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ОКСАЗОЛЬНІ ПОХІДНІ ТЕТРАЦИКЛІНІВ

1

2

(21) а200606344

(22) 07.12.2004

(86) PCT/US2004/040850, 07.12.2004

(31) 60/527,928

(32) 08.12.2003

(33) US

(31) 60/584,823

(32) 01.07.2004

(33) US

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) САМ ФАЙК-ЕНГ, САУС, ХАУ ДЕВІД БРАЙЄН,
САУС, ХОППЕР ДАРРЕН УІЛЬЯМ, ВЕРА МЕТЬЮ
ДУГЛАС, САБАТІНІ ДЖОШУА ДЖЕЙМС

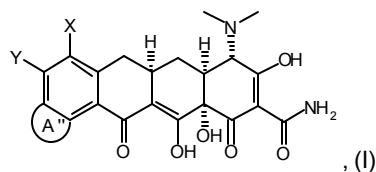
(73) УАЙЄТ

(56) US 5 494 903 A 27.02.1996

SUM ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 37, no. 1, 1994,
pages 184-188, XP002323590

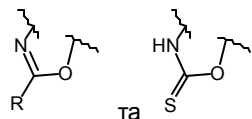
EP 0 582 788 A 16.02.1994

(57) 1. Сполука формули (I)



у якій:

X вибраний з водню, аміногрупи, $NR^{11}R^{12}$, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену; A'' являє собою залишок, вибраний з групи:



R^{11} та R^{12} кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або R^{11} та R^{12} , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений,

утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;

Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

R вибраний з алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2-6 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, $-CH_2NR^2$, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, аралкілу, що складається з 7-16 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, ароїлу, що складається з 7-13 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, SR^3 , гетероарилу, що складається з 5 або 6 кільцевих атомів, який необов'язково заміщений, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки, та гетероарилкарбонілу, що складається з 5 або 6 кільцевих атомів, який необов'язково заміщений, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки;

R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або R^1 та R^2 , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;

R^3 являє собою алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, $-CH_2$ -арил, який необов'язково заміщений, аралкіл, що складається з 7-16 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, ароїл, $-CH_2(CO)OCH_2$ арил, який необов'язково заміщений, $-CH_2$ -алкеніл, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково

(13) C2

(11) 83266

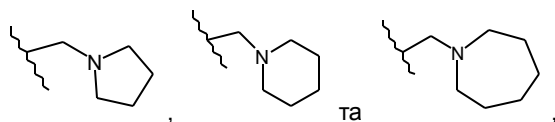
(19) UA

заміщений, та $-\text{CH}_2$ -алкініл, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений; за умов, що, коли X являє собою NR^1R^2 та R^1 являє собою водень, тоді R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, н-бутил, 1-метилетил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл або 1,1-диметилетил; та коли R^1 являє собою метил або етил, тоді R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил, н-пропіл, 1-метилпропіл або 2-метилпропіл; або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п.1, у якій R являє собою феніл, який необов'язково заміщений за допомогою 1-3 замісників, або її фармацевтично прийнятна сіль.

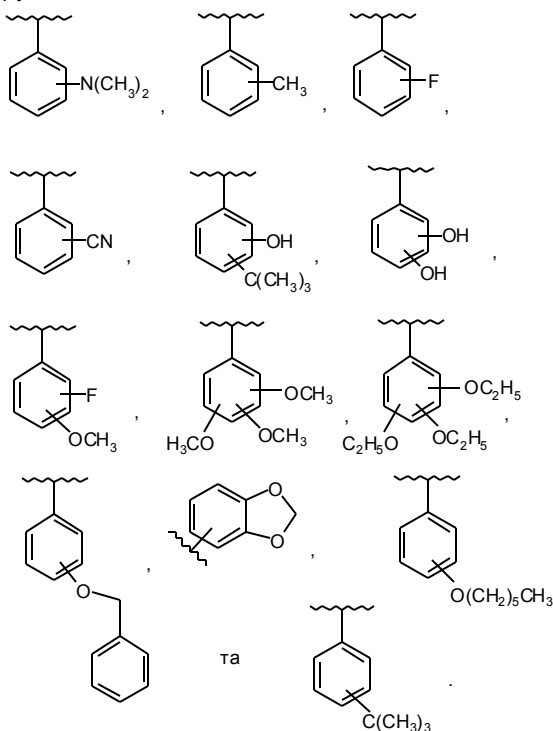
3. Сполука за п.1, у якій R формули (I) вибраний з групи, яка включає алкіл, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкеніл, що складається з 2-6 атомів вуглецю, та алкілгетероцикліл, або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п.3, у якій алкілгетероцикліл вибраний з залишків групи, що включає



або її фармацевтично прийнятна сіль.

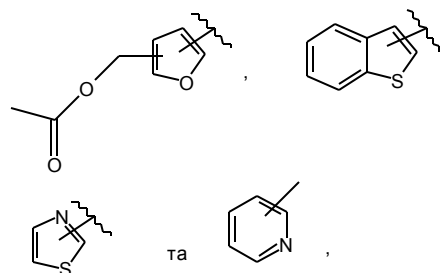
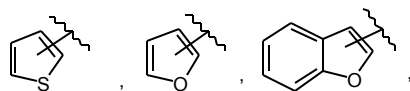
5. Сполука за п.2, у якій R вибраний з залишків групи, яка включає



або її фармацевтично прийнятна сіль.

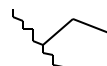
6. Сполука за п.1, у якій R являє собою гетероарил, або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п.6, у якій R вибраний з залишків групи, яка включає

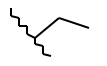


або її фармацевтично прийнятна сіль.

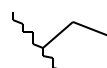
8. Сполука за п.1, у якій R являє собою алкіл, що складається з 1-6 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкеніл, що складається з 2-6 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений,



NH(циклоалкіл, що має від 5 до 6 атомів вуглецю),

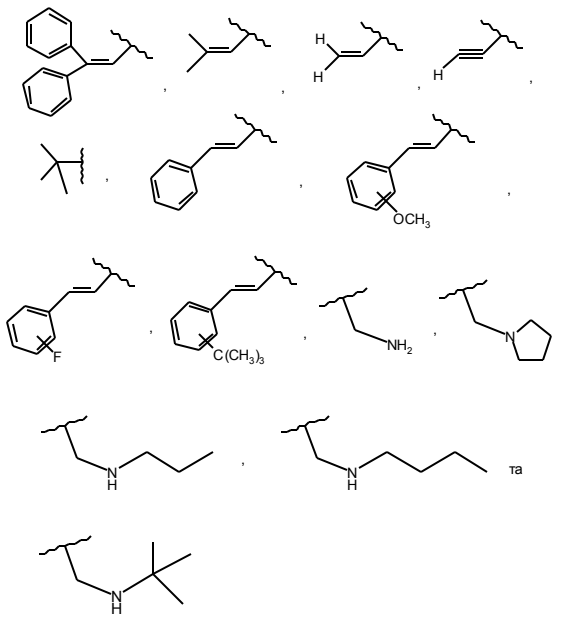


NH(алкіл, що має від 1 до 6 атомів вуглецю) та



NH(алкіл, що має від 1 до 6 атомів вуглецю)-арил, який необов'язково заміщений, або її фармацевтично прийнятна сіль.

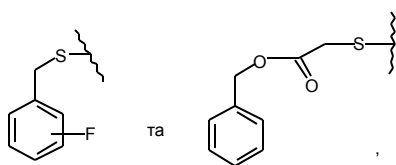
9. Сполука за п.1, у якій R вибраний з залишків



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п.1, у якій R являє собою S-алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, S- CH_2 -арил, який необов'язково заміщений, та S- $\text{CH}_2(\text{CO})\text{OCH}_2$ арил, який необов'язково заміщений, або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п.10, у якій R вибраний з залишків групи



або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за будь-яким з пп.1-11, у якій Y являє собою H.

13. Сполука за будь-яким з пп.1-12, у якій X являє собою -NMe₂.

14. Сполука за п.1, вибрана з групи:

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(2,2-дифенілвініл)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(7aS,8S,11aS)-8-(диметиламіно)-9,11a,13-тригідрокси-2-(2-метил-1-пропеніл)-11,12-діоксо-7,7a,8,11,11a,12-гексагідронафтацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-трет-бутил-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(E)-2-(2-фурил)етеніл]-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-[(E)-2-фенілетеніл]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-2-[(E)-2-(4-метоксифеніл)етеніл]-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-2-[(E)-2-(3-метоксифеніл)етеніл]-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-2-[(E)-2-(4-метоксифеніл)етеніл]-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(E)-2-(4-фторфеніл)етеніл]-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(E)-2-(2-фторфеніл)етеніл]-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(хлорметил)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(диметиламіно)метил]-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(піролідин-1-ілметил)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-[(пропіламіно)метил]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(бутиламіно)метил]-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-[(пропіламіно)метил]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід та
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(трет-бутиламіно)метил]-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
15. Сполука за п.1, вибрана з групи:
(7aS,8S,11aS)-8-(диметиламіно)-2-[4-(диметиламіно)феніл]-9,11a,12-тригідрокси-11,12-діоксо-7,7a,8,11,11a,12-гексагідронафтацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-трет-бутил-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-2-(4-метилфеніл)-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(3-фторфеніл)-9,11a,13-тригідрокси-11,12-діоксо-7,7a,8,11,11a,12-гексагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-ціанофеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[4-(диметиламіно)феніл]-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(5-трет-бутил-2-гідроксифеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[4-(бензилокси)феніл]-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-

октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(2,4-дигідроксифеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(2,4,6-триметоксифеніл)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(2,4,5-триетоксифеніл)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-2-(1-метил-1H-індол-2-іл)-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-трет-бутилфеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід та
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[4-(гексилокси)феніл]-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід; або її фармацевтично прийнятна сіль.

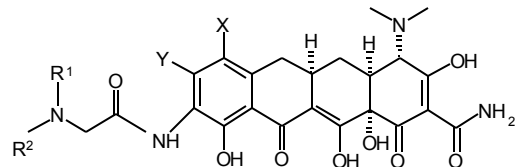
16. Сполука за п.1, вибрана з групи:
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-тієн-3-іл-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-бензофуран-2-іл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(2-фурил)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 {5-[(6aR,7aS,8S,11aS)-10-(амінокарбоніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-2-іл]-2-фурил}метилацетат,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-бензотієн-3-іл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(1,3-тіазол-2-іл)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-піридин-4-іл-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід та
 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-піридин-3-іл-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп.1-16 або її фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з фармацевтично прийнятним носем.

18. Спосіб лікування або боротьби з бактеріальними інфекціями у теплокровних тварин, який включає введення зазначеній тварині фармакологічно ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп.1-16 або її фармацевтично прийнятої солі.

19. Спосіб одержання сполуки формули

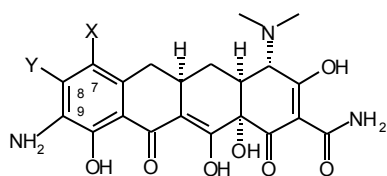


або її фармацевтично прийнятої солі, у якій:

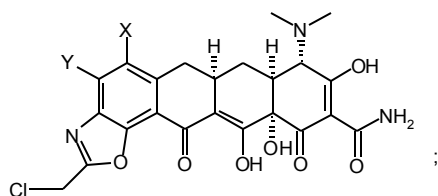
X вибраний з водню, аміногрупи, $NR^{11}R^{12}$, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;
 R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або R^1 та R^2 , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;
 R^{11} та R^{12} кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або R^{11} та R^{12} , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;

Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;
 який включає стадії:

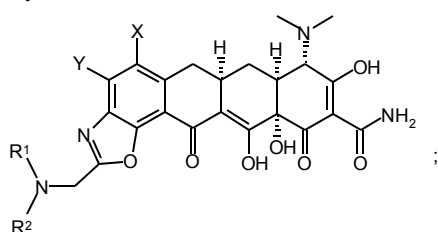
а) введення у реакцію 7-(заміщеного)-8-(заміщеного)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



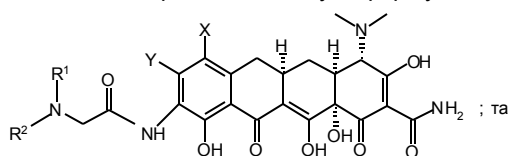
або його фармацевтично прийнятної солі з 2-хлортриметоксіетаном у апротонному розчиннику з одержанням хлорпохідної сполуки формули



b) введення у реакцію хлорпохідної сполуки з аміном R^1R^2NH з утворенням заміщеного аміну формули



c) гідролізування заміщеного аміну за допомогою кислоти з одержанням сполуки формули



d) виділення цієї сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

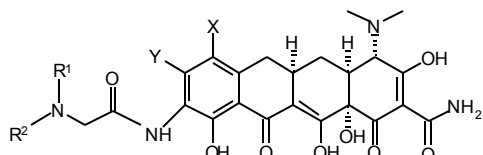
20. Спосіб за п.19, у якому X являє собою $N(CH_3)_2$.

21. Спосіб за п.19 або п.20, у якому амін R^1R^2NH являє собою трет-бутиламін.

22. Спосіб за будь-яким з пп.19-21, у якому апротонний розчинник являє собою N,N-диметилформамід.

23. Спосіб за будь-яким з пп.19-22, у якому одержують [4S-(4 α ,4a α ,5a α ,12a α)]-4,7-біс(диметиламіно)-9-[2-(1,1-диметилетиламіно)ацетиламіно]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідро-3,10,12,12a-тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

24. Спосіб одержання сполуки формули



у якій:

X вибраний з водню, аміногрупи, $NR^{11}R^{12}$, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений,

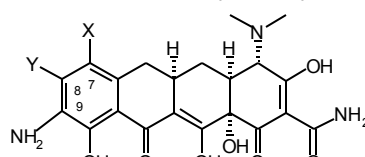
алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену; R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або R^1 та R^2 , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;

R^{11} та R^{12} кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або R^{11} та R^{12} , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;

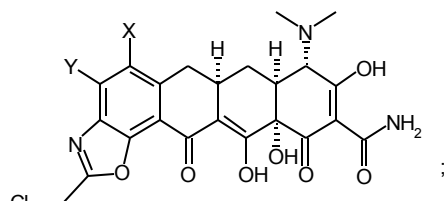
Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

або її фармацевтично прийнятної солі, який включає стадії:

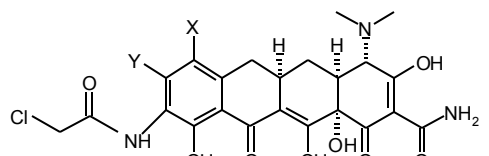
a) введення у реакцію 7-(заміщеного)-8-(заміщеного)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



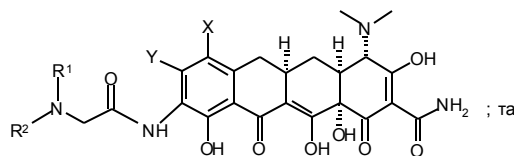
або його фармацевтично прийнятної солі з 2-хлортриметоксіетаном у апротонному розчиннику з одержанням хлорпохідної сполуки формули



b) введення у реакцію хлорпохідної сполуки з кислотою з одержанням 9-(2-хлорметилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



c) введення у реакцію 9-(2-хлорметилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну з аміном R^1R^2NH з одержанням сполуки формули



d) виділення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

25. Спосіб за п.24, у якому X являє собою $N(CH_3)_2$.

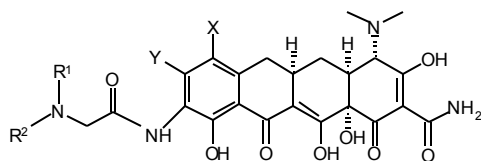
26. Спосіб за п.24 або п.25, у якому амін R^1R^2NH являє собою трет-бутиламін.

27. Спосіб за будь-яким з пп.24-26, у якому апротонний розчинник являє собою N,N-диметилформамід.

28. Спосіб за будь-яким з пп.24-27, у якому одержують

[4S-(4 α ,4a α ,5a α ,12a α)]-4,7-біс(диметиламіно)-9-[2-(1,1-диметилетиламіно)ацетиламіно]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідро-3,10,12,12a-тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

29. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

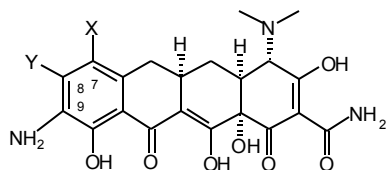
X вибраний з водню, аміногрупи, $NR^{11}R^{12}$, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену; R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або R^1 та R^2 , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;

R^{11} та R^{12} кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або R^{11} та R^{12} , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;

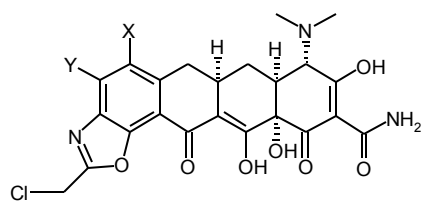
Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

яку одержують за способом, що включає стадії:

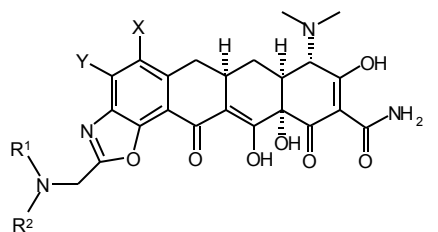
а) введення у реакцію 7-(заміщеного)-8-(заміщеного)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



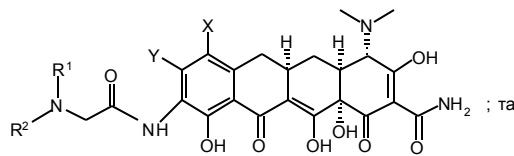
або його фармацевтично прийнятної солі з 2-хлортриметоксіетаном у апротонному розчиннику з одержанням хлорпохідної сполуки формули



b) введення у реакцію хлорпохідної сполуки з аміном R^1R^2NH з утворенням заміщеного аміну формули



c) гідролізування заміщеного аміну за допомогою кислоти з одержанням сполуки формули



d) виділення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

30. Сполука за п.29, у якій X являє собою $N(CH_3)_2$.

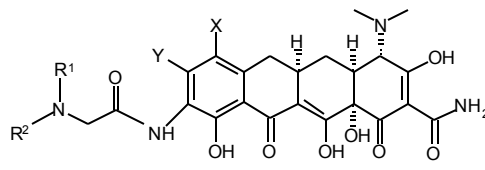
31. Сполука за п.29 або п.30, у якій амін R^1R^2NH являє собою трет-бутиламін.

32. Сполука за будь-яким з пп.29-31, де апротонний розчинник являє собою N,N-диметилформамід.

33. Сполука за будь-яким з пп.29-31, яка являє собою

[4S-(4 α ,4a α ,5a α ,12a α)]-4,7-біс(диметиламіно)-9-[2-(1,1-диметилетиламіно)-ацетиламіно]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідро-3,10,12,12a-тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

34. Сполука формули



у якій:

X вибраний з водню, аміногрупи, $NR^{11}R^{12}$, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену; R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або R^1 та R^2 коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;

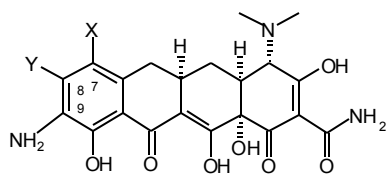
R^{11} та R^{12} кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1-12 атомів вуглецю, або

R^{11} та R^{12} коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце;

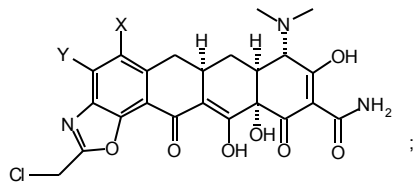
Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2-12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

або її фармацевтично прийнятна сіль, яку одержують за способом, що включає стадії:

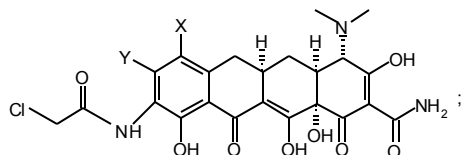
а) введення у реакцію 7-(заміщеного)-8-(заміщеного)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



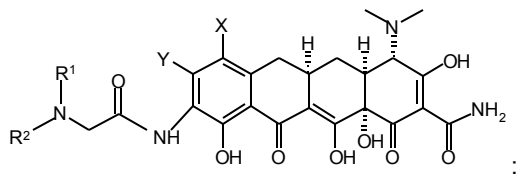
або його фармацевтично прийнятної солі з 2-хлортриметоксітаном у апротонному розчиннику з одержанням хлорпохідної сполуки формули



б) введення у реакцію хлорпохідної сполуки з кислотою з одержанням 9-(2-хлорметилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



с) введення у реакцію 9-(2-хлорметилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну з аміном R^1R^2NH з одержанням сполуки формули



д) виділення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

35. Сполука за п.34, у якій X являє собою $N(CH_3)_2$.

36. Сполука за п.34 або п.35, у якій амін R^1R^2NH являє собою трет-бутиламін.

37. Сполука за будь-яким з пп.34-36, де апротонний розчинник являє собою N,N-диметилформамід.

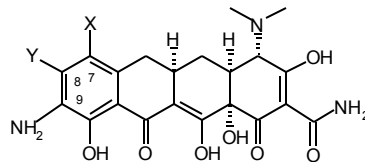
38. Сполука за будь-яким з пп.34-37, яка являє собою

[4S-(4 α ,4 $\alpha\alpha$,5 $\alpha\alpha$,12 $\alpha\alpha$)]-4,7-біс(диметиламіно)-9-[2-(1,1-

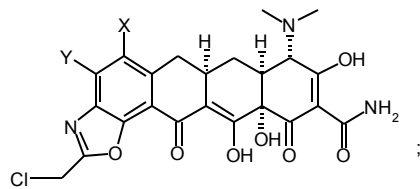
диметиламіно)ацетиламіно]-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -октагідро-3,10,12,12 α -тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

39. Спосіб одержання сполуки формули I за п.1, який включає

а) введення у реакцію 7-(заміщеного)-8-(заміщеного)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули

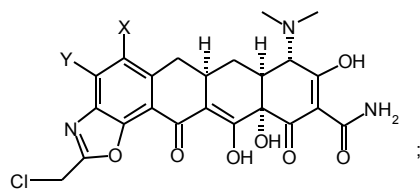


або його фармацевтично прийнятної солі з 2-хлортриметоксітаном у апротонному розчиннику з одержанням хлорпохідної сполуки формули

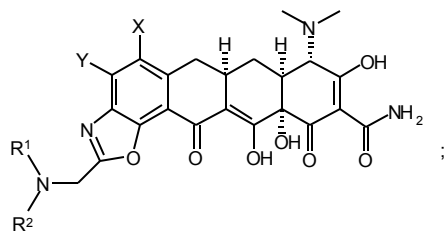


у якій змінні приймають значення, визначені у п.1; або

б) введення у реакцію хлорпохідної сполуки формули



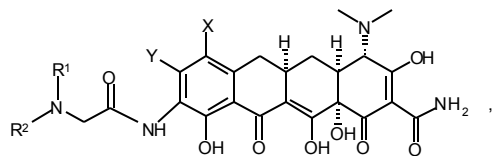
у якій змінні приймають значення, визначені у п.1; з аміном R^1R^2NH з одержанням заміщеного аміну формули



або

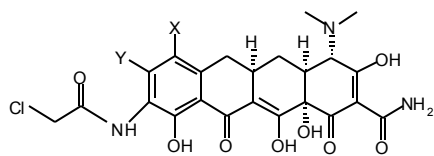
с) перетворення основної сполуки формули I, як описано у п.1, в її фармацевтично прийнятну сіль або навпаки.

40. Спосіб одержання сполуки формули:

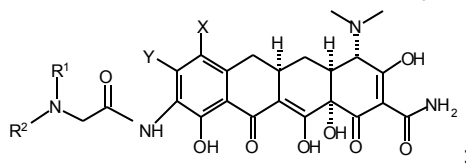


у якій змінні приймають значення, визначені у п.34, який включає:

а) введення у реакцію 9-(2-хлорметилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули

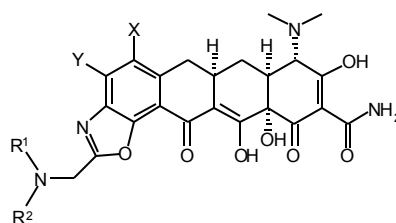


з аміном R^1R^2NH з одержанням сполуки формули

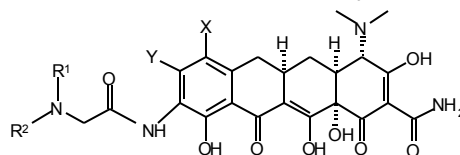


або

b) гідролізування заміщеного аміну формули



у якій змінні приймають значення, визначені у п.29, з кислотою з одержанням сполуки формули



та, за необхідності, перетворення продукту у його фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід відноситься до нових оксазольних похідних тетрациклінів, які є корисними як антибіотики та проявляють антибактеріальну активність проти широкого спектру організмів, включаючи організми, які є стійкими до тетрациклінів та інших антибіотиків. Даний винахід також відноситься до нових тетрациклінових проміжних сполук, придатних для одержання нових сполук, та нових способів одержання нових сполук і проміжних сполук.

З 1947 цілий ряд тетрациклінових антибіотиків був синтезований та описаний для лікування інфекційних захворювань у людей та тварин. Тетрацикліни інгібують синтез білку шляхом прикріплення до 30S субодиниці бактеріальної рибосоми, заважаючи зв'язуванню аміноацил РНК [Chopra, Handbook of Experimental Pharmacology, том 78, 317-392. Springer-Verlag, 1985]. Резистентність до тетрациклінів виникає у багатьох клінічно важливих мікроорганізмів, що обмежує застосування цих антибіотиків. Існує два основних механізми бактеріальної резистентності до тетрациклінів: а) енергетично-залежний відтік антибіотику, опосередкований білками, розташованими у цитоплазматичній мембрані, що заважає внутрішньоклітинному накопиченню тетрацикліну [S.B.Levy, та інші, Antimicrob. Agents Chemotherapy 33, 1373-1374 (1989); та b) рибосомальний захист, опосередкований цитоплазматичним білком, який взаємодіє з рибосомою таким чином, що тетрациклін більше не зв'язується або не інгібує синтез білку [A.A.Salyers, B.S.Speers, та N.B.Shoemaker, Moі. Microbiol, 4:151-156, 1990]. Відтоковий механізм резистентності кодується детермінантами резистентності, позначеними tetA-tetL. Вони є загальними для багатьох грам-негативних бактерій (гени резистентності Клас А-Е), таких як Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Haemophilus та Aeromonas, та для грам-позитивних бактерій (гени резистентності Клас К та L), таких як Staphylococcus, Bacillus та Streptococcus. Рибосомальний механізм стійкості кодується детермінантами стійкості, позначеними TetM, N та O, та є загальним для Staphylococcus, Streptococcus,

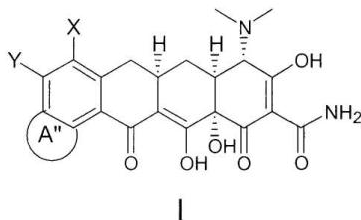
Campylobacter, Gcirdnerella, Haemophilus та Mycoplasma [A.A.Salyers, B.S.Speers та N.B.Shoemaker, Moі. Microbiol, 4:151-156 1990].

Особливо корисною тетрацикліною сполукою є 7-(диметиламіно)-6-деметил-6-деокситетрациклін. відомий як міноциклін [дивись U.S. Pat. No. 3,148,212, U.S. Pat. No. RE 26.253 та U.S. Pat. No. 3.226,436. що обговорюються нижче]. Однак, штами, що мають tetB (витік у грам-негативних бактерій) механізм, але не tetK (витік у Staphylococcus) є стійкими до міноцикліну. Крім того, штами, що несуть tetM (рибосомальний захист) також є стійкими до міноцикліну. Даний винахід описує синтез нових тетрациклінових сполук, які показують значну in vitro та in vivo активність проти штамів, чутливих до тетрацикліну та міноцикліну. та деяких штамів, стійких до тетрацикліну та міноцикліну, тобто тих, що несуть tetM (рибосомальний захист) детермінанти резистентності. Duggar. U.S. Pat. No. 2,482,055, розкриває спосіб одержання Ауреоміцин.RTM. шляхом ферментації, який має антибактеріальну активність. Growich та інші, U.S. Pat. No. 3,007,965. розкривають удосконалення до способу ферментативного одержання. Beereboom та інші, U.S. Pat. No. 3.043.875, розкриває тетрациклінові похідні. Boothe та інші, U.S. Pat. No. 3,148,212, перевиданий як U.S. Pat. No. RE 26,253, та Petisi та інші, U.S. Pat. No. 3,226,436, розкриває тетрациклінові похідні, які є корисними для лікування бактеріальних інфекцій. Blackwood та інші, U.S. Pat. No. 3, 200,149, розкриває тетрациклінові похідні, які мають мікробіологічну активність. Petisi та інші, U.S. Pat. No. 3,338,963. розкриває тетрациклінові сполуки, які мають антибактеріальну активність широкого спектру дії. Bitha та інші, U.S. Pat. No. 3,341,585, розкриває тетрациклінові сполуки, які мають антибактеріальну активність широкого спектру дії. Shu, U.S. Pat. No. 3.360,557, розкриває 9-гідрокситетрацикліни, які, як знайдено, мають антибактеріальну активність. Zambrano, U.S. Pat. No. 3,360,561, розкриває спосіб одержання 9-гідротетрациклінів. Martell та інші, U.S. Pat. No. 3,518,306 розкриває тетрацикліни, які мають in vivo антибактеріальну активність.

[U.S. Pat. No. 5,021,407] викладений спосіб подолання резистентності тетрациклін-стійких бактерій. Цей спосіб включає застосування сполуки блокуючого агенту у поєднанні з антибіотиком тетрациклінового типу. Цей патент не описує нових сполук тетрацикліну, які самі по собі мають активність проти стійких організмів. [U.S. Pat. No. 5,494,903] описані 7-заміщені-9-заміщені-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліни, які мають антибактеріальну активність широкого спектру дії.

Підсумовуючи можна сказати, що жоден із зазначених вище патентів не досліджує або не пропонує нових сполук розкритих у цій заявці. Крім того, жоден із зазначених вище патентів не досліджує або не пропонує нових сполук тетрацикліну даного винаходу, що мають активність проти штамів, стійких до тетрацикліну та міноцикліну, також як і штамів, які є нормально чутливими до тетрациклінів.

У відповідності з даним винаходом, забезпечуються сполуки, представлені за допомогою Формули (I):



уякій:

X вибраний з водню, аміногрупи, $NR^{11}R^{12}$, алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

A'' являє собою залишок, вибраний з групи:



R^{11} та R^{12} кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, або

R^{11} та R^{12} коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3 - 7-членне насичене вуглеводневе кільце;

Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

R вибраний з алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений. $-CH_2NR^{11}R^{12}$. арилу, що складається

з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, аралкілу, що складається з 7 - 16 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, ароїлу, що складається з 7 - 13 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений. SR^3 , гетероарилу, що складається з 5 або 6 кільцевих атомів, який необов'язково заміщений, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки, та ієтероарилкарбонілу, що складається з 5 або 6 кільцевих атомів, який необов'язково заміщений, що містить від 1 до 4 гетероатомів, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки;

R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, або

R^1 та R^2 , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3 - 7-членне насичене вуглеводневе кільце;

R^3 являє собою алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, $-CH_2$ -арил, який необов'язково заміщений, аралкіл, що складається з 7 - 16 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, ароїл, $-CH_2(CO)OCH_2$ арил, який необов'язково заміщений, $-CH_2$ -алкеніл, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та $-CH_2$ -алкініл, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений;

за умов, що, коли X являє собою $NR^{11}R^{12}$ та R^1 являє собою водень, тоді R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, н-бутил, 1-метилетил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл або 1,1-диметилетил; та коли R^1 являє собою метил або етил, тоді R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил, н-пропіл, 1-метилпропіл, або 2-метилпропіл; або їх таутомер або фармацевтично прийнятні солі.

Визначення

Термін алкіл як група або частина групи означає лінійний або розгалужений алкільний залишок, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який може бути необов'язково незалежно заміщений за допомогою від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає галоген, аміно, ціано, циклоалкіл, що складається з 3 - 6 атомів вуглецю, алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, арил, який необов'язково заміщений, феніл, гідроксил, алкокси, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, NH-алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, N-циклоалкіл, що складається з 3 - 6 атомів вуглецю, NH-(алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю)-арил, який необов'язково заміщений, та гетероцикліл, що складається з 3 - 8-членного кільця. У деяких втіленнях даного винаходу алкіл являє собою залишок, що складається з 1 - 6 атомів вуглецю. У інших втіленнях даного винаходу алкіл являє собою залишок, що складається з 1 - 3 атомів вуглецю. У інших втіленнях алкіл заміщують гетероциклілом, що складається з 4 - 7 кільцевих членів (наприклад, таким як піролідиніл).

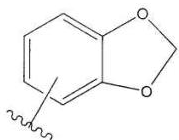
Термін алкеніл означає лінійний або розгалужений вуглецевий ланцюг, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який має принаймні одну ділянку ненасичення, що необов'язково незалежно замі-

щений за допомогою від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає необов'язково заміщений арил, феніл, гетероарил, галоген, аміно, ціано, алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, гідроксил, та алкокси, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю.

Термін вініл означає залишок $\text{CH}_2=\text{CH}-$.

Як використано у цьому описі, термін алкокси як група або частина групи відноситься до алкіл-О-, де алкіл приймає значення, представлені вище.

Як використано у цьому описі, термін арил як група або частина групи, такий як, наприклад, аралкіл, ароїл, означає ароматичний залишок, що має 6, 10 або 14 атомів вуглецю, переважно від 6 до 10 атомів вуглецю, який може бути необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, нітро, ціано, алкеніл, гідроксил, алкіл, галоалкіл, алкокси, бензилокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбоксил, алкоксикарбоніл, метилendioкси та феніл. Зокрема, арил являє собою феніл або нафтил, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 3 замісників. Замищений феніл може необов'язково являти собою залишок



Термін аралкіл, як використано у цьому описі, що складається з 7 - 16 атомів вуглецю, означає алкіл, заміщений за допомогою арильної групи, де арильна та алкільна група приймає значення, описані вище. Необмежуючі приклади аралкільних груп включають бензил та фенетил та подібні.

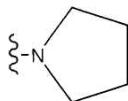
Феніл, як використано у цьому описі, відноситься до 6-членного вуглецевого ароматичного кільця.

Як використано у цьому описі, термін алкініл включає як лінійно-ланцюгові, так і розгалужені залишки, що містять від 2 до 12 атомів вуглецю, що мають принаймні один потрійний зв'язок вуглець - вуглець, необов'язково заміщені за допомогою від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, аміно, ціано, алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, гідроксил та алкокси, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю.

Як використано у цьому описі, термін галоген або гало означає F, Cl, Br або I.

Як використано у цьому описі, термін циклоалкіл означає насичене моноциклічне кільце, що має від 3 до 6 атомів вуглецю. Приклади циклоалкільних кілець включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, та циклогексил. У одному втіленні даного винаходу, циклоалкіл являє собою залишок, що складається з 5 або 6 атомів вуглецю.

Як використано у цьому описі, R^1 та R^2 та R^{11} та R^{12} , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3 - 7-членне насичене вуглеводневе кільце, де необмежуваним прикладом є піролідиніл,



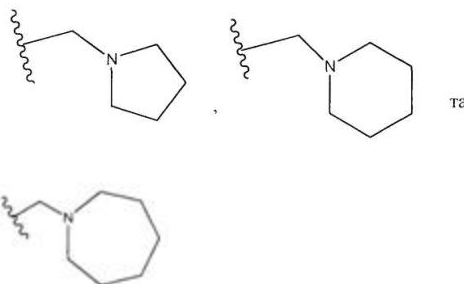
Термін ароїл означає арил- $\text{C}(\text{O})-$ групу, у якій арильна група приймає значення, представлені вище. Необмежуючі приклади включають бензоїл та нафтоїл.

Термін гетероарил означає ароматичне гетероциклічне, моноциклічне кільце, що складається з 5 або 6 кільцевих атомів, яке містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N та S. Гетероарильні кільця можуть бути необов'язково заміщені за допомогою від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає галоген, ціано, нітро, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, алкокси, арилокси, $-\text{CH}_2\text{OCOSCH}_3$ та карбокси. Необмежуючі приклади необов'язково заміщених гетероарильних залишків, включають: фураніл, тієніл, піридил, тетразоліл, імідазо, тіазоліл та подібні. Додатково включені бензофураніл, бензотієніл та хінолініл.

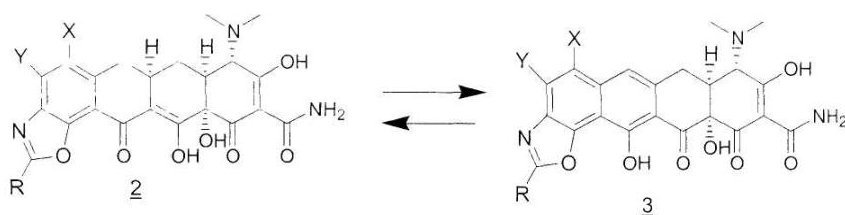
Термін гетероарилкарбоніл означає гетероарил- $\text{C}(\text{O})-$ групу, у якій гетероарильна група приймає значення, представлені вище.

Термін гетероцикліл, як використано у цьому описі, являє собою насичене 3-8 членне кільце, що містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню та сірки. Типові приклади включають піролідил, піперидил, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, азиридиніл, тетрагідрофураніл та подібні.

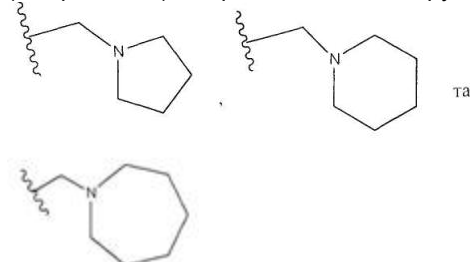
Термін алкілгетероцикліл означає алкілгетероциклільну групу, у якій алкільна та гетероциклільна група приймають значення, описані вище. Необмежуючі приклади алкілгетероциклільних груп включають залишки формул:



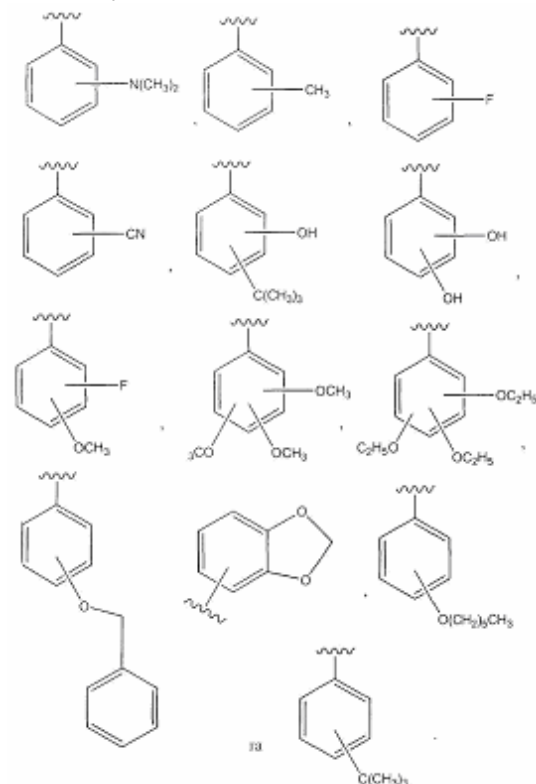
Деякі зі сполук формули (I) також можуть існувати у їх таутомерних формах. Хоча такі форми детально не показані у представленій вище формулі, розуміють, що вони включені у обсяг даного винаходу. Наприклад, сполуки формули (I), які існують як таутомери, показані нижче:



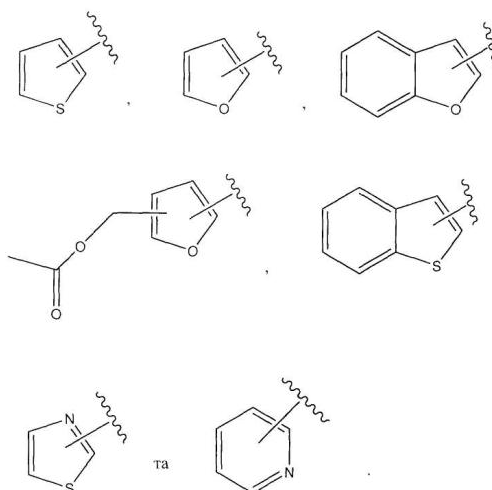
Одне втілення даного винаходу являє собою таке, у якому R формули (I) вибраний з груп: алкіл, що включає від 1 до 6 атомів вуглецю, алкеніл, що включає від 2 до 6 атомів вуглецю, та алкіл- (гетероцикліл), вибраний з залишків групи



Інше втілення даного винаходу являє собою таке, у якому R формули (I) являє собою феніл, необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 3 замісників. У кращому втіленні R вибраний з залишків групи



Додаткове краще втілення даного винаходу являє собою таке, у якому R являє собою гетеро-арил. У кращому втіленні R вибраний з залишків групи



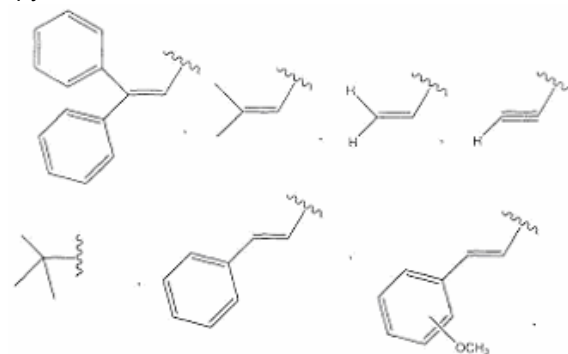
Додаткове втілення даного винаходу являє собою таке, у якому R являє собою алкіл, що включає від 1 до 6 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкеніл, що включає від 2 до 6 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений,

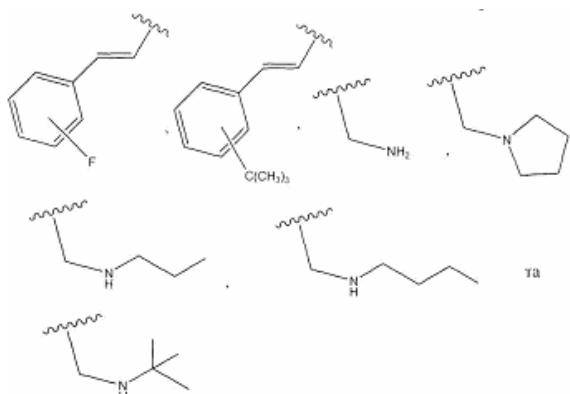
NH(циклоалкіл, що має від 5 до 6 атомів вуглецю),

NH(алкіл, що має від 1 до 6 атомів вуглецю) та

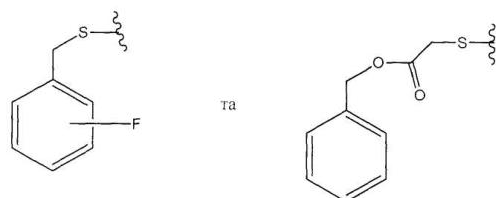
NH(алкіл, що має від 1 до 6 атомів вуглецю)-арил, який необов'язково заміщений, або її фармацевтично прийнятна сіль.

У кращому втіленні R вибраний з залишків групи





Додаткове втілення даного винаходу являє собою таке, у якому R формули (I) являє собою S-алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, S-CHг-арил, який необов'язково заміщений, та S-CH₂(CO)OCH₂арил, який необов'язково заміщений. У кращому втіленні R вибраний з залишків групи



Кращі сполуки даного винаходу включають ті сполуки, які вибрані з групи:

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(2,2-дифенілвініл)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(7aS,8S,11aS)-8-(диметиламіно)-9,11а,13-тригідрокси-2-(2-метил-1-пропеніл)-11,12-діоксо-7,7а,8,11,11а,12-гексагідронафтацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-трет-бутил-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(E)-2-(2-фурил)етеніл]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-[(E)-2-фенілетеніл]-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-2-[(E)-2-(4-метоксифеніл)етеніл]-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-2E)-2-(3-метоксифеніл)етеніл]-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-2-[(E)-2-(2-метоксифеніл)етеніл]-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(E)-2-(4-фторфеніл)етеніл]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(E)-2-(2-фторфеніл)етеніл]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(хлорметил)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(диметиламіно)метил]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(піролідин-1-ілметил)-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-[(пропіламіно)метил]-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(бутиламіно)метил]-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-[(пропіламіно)метил]-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід та

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(трет-бутиламіно)метил]-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід.

Кращі сполуки даного винаходу включають ті, які вибрані з групи:

(7aS,8S,11aS)-8-(диметиламіно)-2-[4-(диметиламіно)феніл]-9,11а,13-тригідрокси-11,12-діоксо-7,7а,8,11,11а,12-гексагідронафтацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід.

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-трет-бутил-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-2-(4-метилфеніл)-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-

октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(3-фторфеніл)-9,11a,13-тригідрокси-11,12-діоксо-7,7a,8,11,11a,12-гексагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-ціанофеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[4-(диметиламіно)феніл]-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(5-трет-бутил-2-гідроксифеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[4-(бензилокси)феніл]-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(2,4-дигідроксифеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8S,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(2,4,6-триметоксифеніл)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(2,4,5-триетоксифеніл)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-2-(1-метил-1H-індол-2-іл)-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4трет-бутилфеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід та

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[4-(гексилокси)феніл]-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-

октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід.

Кращі сполуки включають ті, які вибрані з групи:

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-тієн-3-іл-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-бензофуран-2-іл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(2-фурил)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

{5-[(6aR,7aS,8S,11aS)-10-(амінокарбоніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-2-іл]-2-фурил}метилацетат,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-бензотієн-3-іл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(1,3-тіазол-2-іл)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-піридин-4-іл-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід та

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-піридин-3-іл-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід.

Додаткове втілення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули



або її фармацевтично прийнятної солі у якій:

X вибраний з водню, аміногрупи, NR^1R^2 . алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

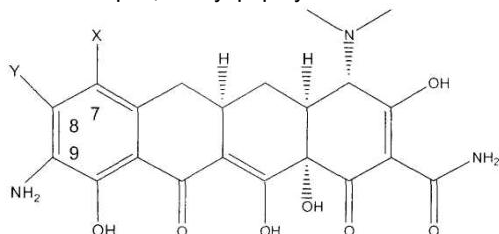
R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, або R^1 та R^2 . коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3 - 7-членне насичене вуглеводневе кільце;

Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів

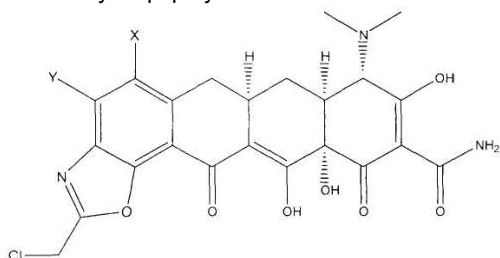
вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

який включає стадії:

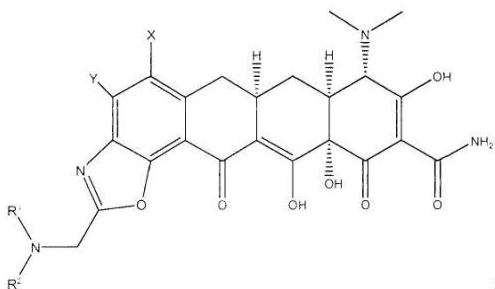
а. введення у реакцію 7-(заміщеного)-8-(заміщеного)-9-аміно-6-деметил-6-лсокситетрацикліну формули



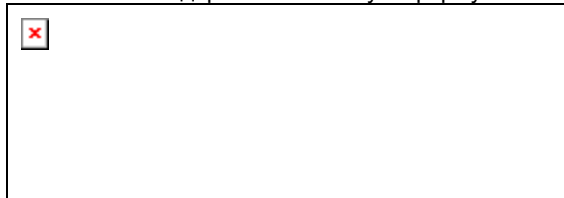
або його фармацевтично прийнятної солі з 2-хлортриметоксиетаном у апротонному розчиннику з одержанням хлор-похідної сполуки формули



б. введення у реакцію хлор-похідної сполуки з аміном R^1R^2NH з утворенням заміщеного аміну формули



с. гідролізування заміщеного аміну за допомогою кислоти з одержанням сполуки формули



та

д. виділення цієї сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

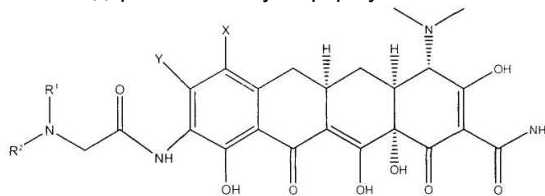
У кращому втіленні способу X являє собою $N(CH_3)_2$ та амін R^1R^2NH являє собою трет-бутиламін.

У кращому втіленні способу одержують сполуку [4S-(4 α ,4a α ,5a α ,12a α)]-4,7-біс(диметиламіно)-9-[2-(1,1-диметилетиламіно)ацетиламіно]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідро-3,10,12,12a-

тетрагідрокси-1,11 -діоксо-2-нафтаценкарбоксамід або її

фармацевтично прийнятну сіль.

Подальше втілення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули



у якій:

X вибраний з водню, аміно групи, NR^1R^2 , алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

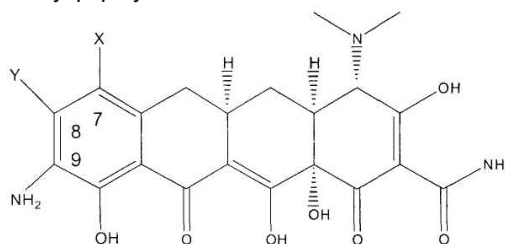
R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, або

R^1 та R^2 , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3 - 7-членне насичене вуглеводневе кільце;

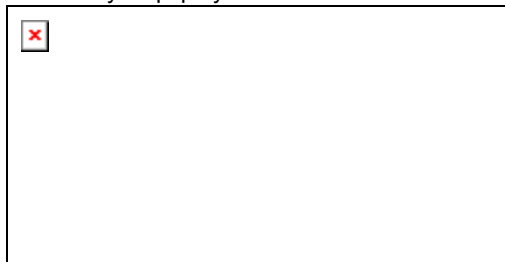
Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

або її фармацевтично прийнятної солі, який включає стадії:

а. введення у реакцію 7-(заміщеного)-8-(заміщеного)-9-аміно-6-деметил-6-деокси тетрацикліну формули

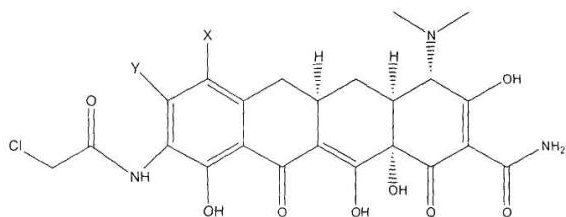


або його фармацевтично прийнятної солі з 2-хлортриметоксиетаном у апротонному розчиннику з одержанням хлор-похідної сполуки формули

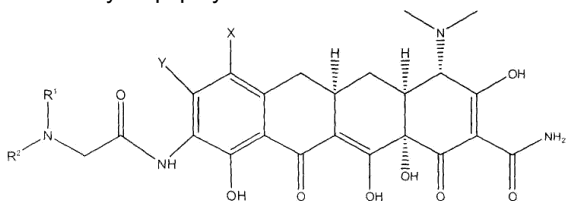


б. введення у реакцію хлор-похідної сполуки з кислотою з одержанням 9-(2-

хлорметилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



с. введення у реакцію 9-(2-хлорметилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну з аміном R^1R^2NH з одержанням сполуки формули



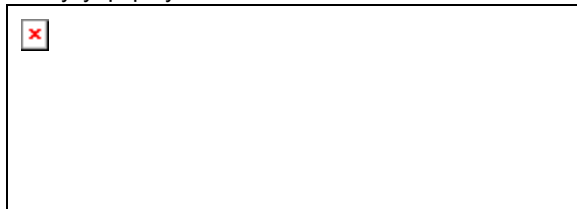
та

д. виділення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

У кращому втіленні способу X являє собою $N(CH_3)_2$ та амін R^1R^2NH являє собою трет-бутиламін.

У кращому втіленні способу одержують сполуку [4S-(4 α ,4 α ,5 α ,12 α)]-4,7-біс(диметиламіно)-9-[2-(1,1-диметилетиламіно)ацетиламіно]-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -октагідро-3,10,12,12 α -тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід або її фармацевтично прийнятну сіль.

Додаткове втілення даного винаходу включає сполуку формули



або її фармацевтично прийнятну сіль у якій:

X вибраний з водню, аміногрупи, NR^1R^2 , алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

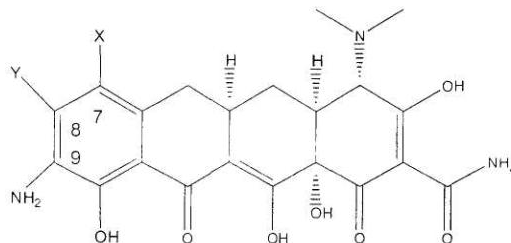
R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, або

R^1 та R^2 , коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3 - 7-членне насичене вуглеводневе кільце;

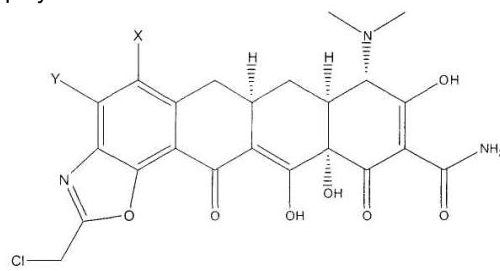
Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково

во заміщений, та галогену, що одержують за способом, який включає стадії:

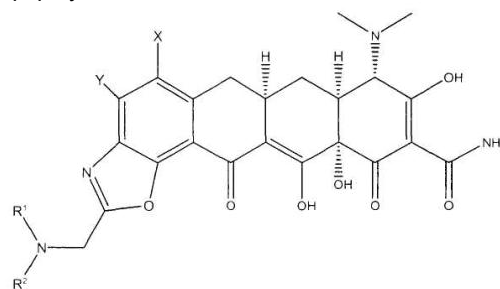
а. введення у реакцію 7-(заміщеного)-8-(заміщеного)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



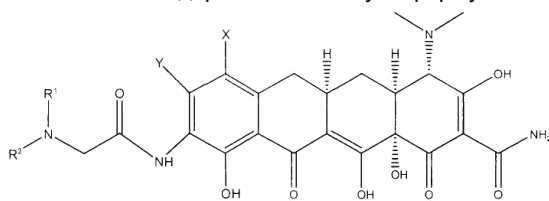
або його фармацевтично прийнятної солі з 2-хлортриметоксietаном у апротонному розчиннику з одержанням хлор-похідної сполуки формули



б. введення у реакцію хлор-похідної сполуки з аміном R^1R^2NH з утворенням заміщеного аміну формули



с. гідролізування заміщеного аміну за допомогою кислоти з одержанням сполуки формули



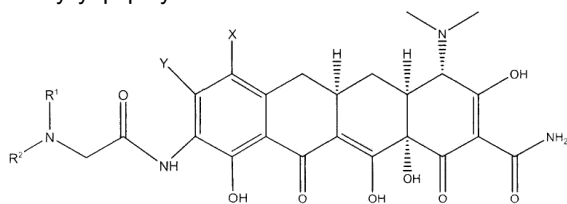
та

д. виділення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

У кращому втіленні способу X являє собою $N(CH_3)_2$ та амін R^1R^2NH являє собою трет-бутиламін.

У кращому втіленні способу одержують сполуку [4S-(4 α ,4 α ,5 α ,12 α)]-4,7-біс(диметиламіно)-9-[2-(1,1-диметилетиламіно)ацетиламіно]-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -октагідро-3,10,12,12 α -тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід або її фармацевтично прийнятну сіль.

Додаткове втілення даного винаходу включає сполуку формули



у якій:

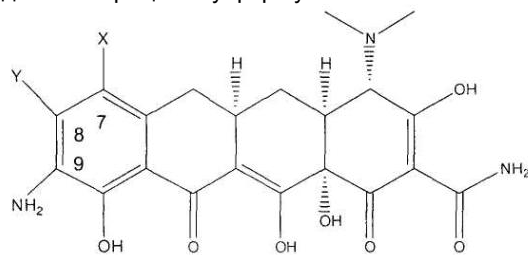
X вибраний з водню, аміногрупи, NR^1R^2 , алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, який необов'язково заміщений, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

R^1 та R^2 кожен незалежно являє собою H або алкіл, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, або коли вони необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого кожен з них прикріплений, утворюють 3 - 7-членне насичене вуглеводневе кільце;

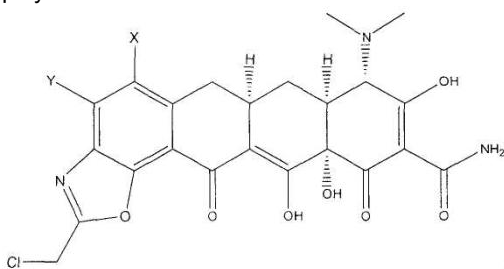
Y вибраний з водню, алкілу, що складається з 1 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, арилу, що складається з 6, 10 або 14 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, алкенілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, вінілу, алкінілу, що складається з 2 - 12 атомів вуглецю, який необов'язково заміщений, та галогену;

або її фармацевтично прийнятну сіль, яку одержують за способом, що включає стадії:

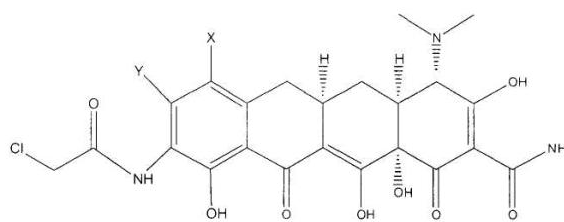
а. введення у реакцію 7-(заміщеного)-8-(заміщеного)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



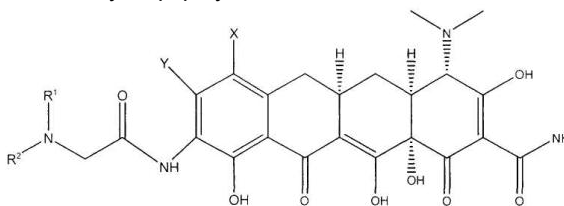
або його фармацевтично прийнятної солі з 2-хлортриметокситаном у апротонному розчиннику з одержанням хлор-похідної сполуки формули



б. введення у реакцію хлор-похідної сполуки з кислотою з одержанням 9-(2-хлорметилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну формули



с. введення у реакцію 9-(2-хлорметилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну з аміном R^1R^2NH з одержанням сполуки формули



та

d. виділення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

У кращому втіленні способу X являє собою $N(CH_3)_2$ та амін R^1R^2NH являє собою трет-бутиламін.

У кращому втіленні одержують сполуку [48-(4 α ,4 α ,5 α ,12 α)]-4,7-біс(диметиламіно)-9-[2-(1,1-диметилетиламіно)ацетиламіно]-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -октагідро-3,10,12,12 α -тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід або її фармацевтично прийнятну сіль за цим способом.

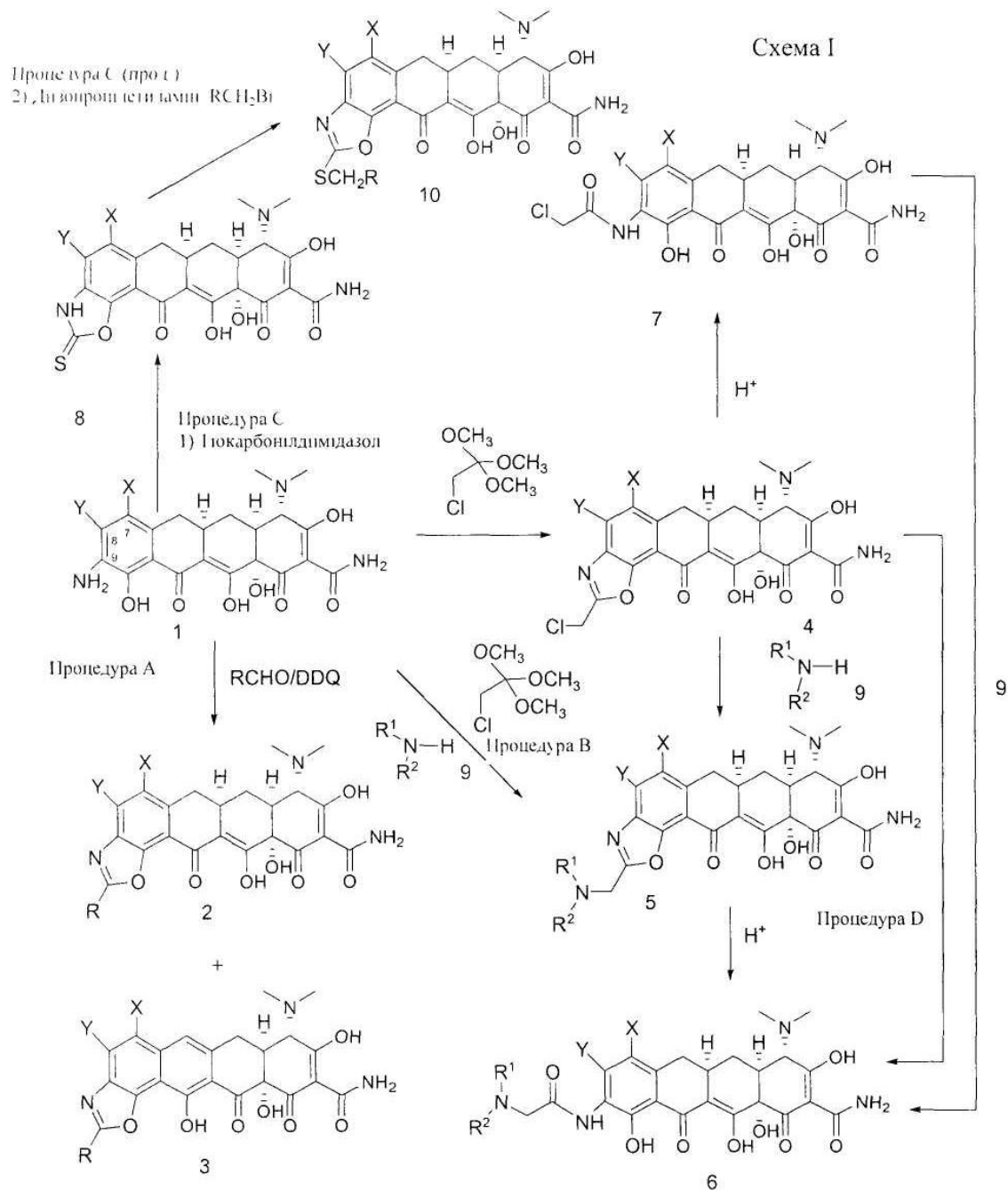
Нові сполуки даного винаходу можуть бути легко одержані відповідно до наступної Схеми I.

Вихідні 7-(заміщені)-8-(заміщені)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліни 1 або їх фармацевтично прийнятні солі, де X та Y приймають значення, представлені вище, вводять у реакцію з альдегідом $RCHO$ у присутності 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ) з одержанням бензоксазолу 2 та 3 (Процедура А). Як додатково описано, 7-(заміщені)-8-(заміщені)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліни 1 або їх фармацевтично прийнятні солі, де X та Y приймають значення, представлені вище, вводять у реакцію з 2-хлор-1,1,1-триметокси-етаном у апротонному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід (DMF), з одержанням хлорметил-бензоксазолу 4, необов'язково виділеного, який потім перетворюють на заміщений амін 5 шляхом додатковою реакції з аміном 9 (Процедура В). Гідроліз аміну 5 дозволяє одержати 9-(2-заміщений амінометилкарбоніламіно)заміщений-6-деметил-6-деокситетрациклін 6 (Процедура D). Гідроліз хлорметилбензоксазолу 4 приводить до одержання 9-(2-хлорметилкарбоніл-аміно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну 7, який далі може бути введений у реакцію з аміном 9 з одержанням 9-(2-заміщеного амінометилкарбоніламіно)заміщеного-6-деметил-6-деокситетрацикліну 6.

Крім того, реакція 7-(заміщених)-8-(заміщених)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрациклінів 1 або їх фармацевтично прийнятних солей з тіокарбонілдімідазолом забезпе-

чує одержання тієї похідної 8, що супроводжується алкілюванням за допомогою RCH_2Br у присутності аміну, який включає N,N -діізопропілетиламін, що приводить до одержання оксазолу 10 (Процедура С).

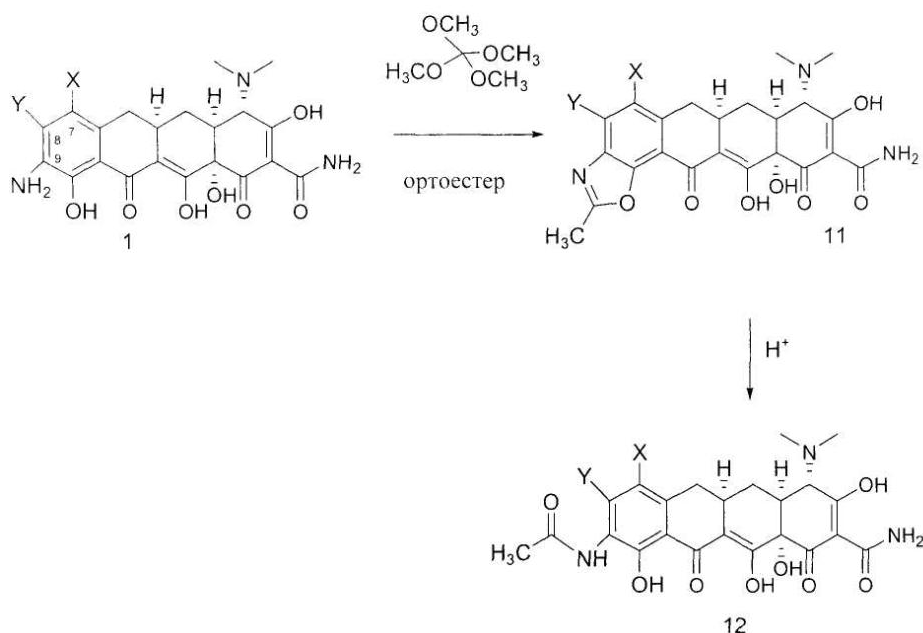
Переважно, амін 9 у одержанні 9-(2-заміщеного амінометил карбоніламіно)заміщеного-6-диметил-6-деокситетрацикліну 6, у Схемі I являє собою трет-бутиламін.



Як показано на Схемі II, вихідні 7-(заміщені)-8-(заміщені)-9-аміно-6-деметил-6-деокситетрацикліни 1 або їх фармацевтично прийнятні солі, де X та Y приймають значення, описані вище, вводять у ре-

акцію з метилортоестером з одержанням метил-бензоксазольної похідної 11. Кислотний гідроліз метил-бензоксазольної похідної 11 приводить до одержання N -ацетил похідної 12.

Схема II



Реакції проводять у розчиннику, прийнятному для використовуваних реагентів та матеріалів та такому, що підходить для перетворень, яким він піддається. Спеціалісту, кваліфікованому у галузі органічного синтезу, зрозуміло, що різні функціональні групи, присутні у молекулі, мають бути сумісними з передбачуваними хімічними перетвореннями. Що може потребувати визначення щодо порядку стадій синтезу, захисних груп, якщо необхідно, та умов зняття захисних груп. Замісники на вихідних матеріалах можуть бути несумісними з деякими з умов реакції. Такі обмеження до замінників, які є сумісними з умовами реакції, будуть зрозумілі спеціалісту, кваліфікованому у даній галузі техніки.

Деякі сполуки з описаних вище схем мають центр асиметрії. Тому, ці сполуки можуть існувати у принаймні двох та часто більше стереоізомерних формах. Даний винахід охоплює всі стереоізомери цих сполук або вільні від інших стереоізомерів або змішані з іншими стереоізомерами у будь-якому співвідношенні і, таким чином, включають, наприклад, рацемічну суміш енантіомерів, також як і діастереомерну суміш ізомерів. Абсолютна конфігурація будь-якої сполуки може бути визначена шляхом звичайного кристалографічного аналізу за допомогою рентгенівських променів.

Фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу можуть бути одержані як металічні комплекси, таких металів як алюміній, кальцій, залізо, магній, марганець, та комплексні солі; неорганічні та органічні солі та відповідні адукти основи Манніха, використовуючи способи, відомі спеціалісту, кваліфікованому у даній галузі техніки [Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 411-415, 1989]. Переважно, сполуки даного винаходу одержують як неорганічні солі,

такі як гідрохлоридхлоридна, гідробромідна. гідройодидна, фосфатна, нітратна або сульфат; або органічні солі, такі як ацетат, бензоат, цитрат, цистеїнова або з іншими амінокислотами, фумаратна, гліколятна, малеатна, сукцинатна, тартратна, алкілсульфонатна або арилсульфонатна. Переважно утворення солі відбувається з C(4)-диметиламіногрупою при утворенні неорганічних солей. Солі є кращими для перорального та парентерального застосування.

Стандартні фармакологічні тестові процедури. Способи для *in vitro* антибактеріального оцінювання Мінімальна інгібуюча концентрація (MIC)

Дослідження протимікробної чутливості. *In vitro* активності антибіотиків визначають шляхом способу мікророзведення бульйону (поживного середовища) як рекомендовано National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (1). Mueller-Hinton II бульйон (MHBII) (BBL Cockeysville, MD) являє собою середовище, що використовується у тестових Процедурах. Мікротитрові планшети, що містять серійні розведення кожного протимікробного агенту, інокують кожним організмом з одержанням прийнятної густини (10^6 CFU/мл) у 100 мкл кінцевому об'ємі. Планшети інкубують впродовж 18-22

годин при 35°C у атмосферному повітрі. Мінімальну інгібуючу концентрацію для всіх ізолятів визначають як найнижчу концентрацію протимікробного агенту, яка повністю інгібує ріст організму як визначають неозброєним оком.

1. NCCLS. 2000. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*; Approved Standards: M7-A5, том 20. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.

Таблиця I

Протибактеріальна активність
(7-заміщених)-8-(заміщених)-9-(заміщених)-тетрациклінів MIC (мкг/мл) сполуки

		Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6
1	<i>E. coli</i> GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64	>64
2	<i>E. coli</i> GC4559 (вихідний GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
3	<i>E. coli</i> GC4560 (IMP мутантний)	32	8	16	16	4	8
4	<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
5	<i>E. coli</i> GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64	>64
6	<i>S. aureus</i> GC1131 (Клінічний)	16	8	2	16	4	4
7	<i>S. aureus</i> GC6466 (tet(M))	32	8	2	32	4	4
8	<i>S. aureus</i> GC6467 (tet(M)+(K))	32	8	2	32	4	4
9	<i>S. aureus</i> GC 1079 (tet(K))	16	8	1	16	4	4
10	<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP-In Vivo)	16	8	2	32	4	4
11	<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Контроль)	16	8	2	32	4	4
12	<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Контроль)	32	8	2	32	4	8
13	<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	32	8	2	32	4	4
14	<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-стійкий)	16	8	2	32	4	4
15	<i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Клінічний)	16	8	2	16	16	16
16	<i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Клінічний)	8			32	8	16
17	<i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Клінічний)	8	8	8	16	16	16
18	<i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Клінічний)	>64			16	16	32
19	<i>H. influenzae</i> GC6896 (ATCC Контроль)	>64			>64	>64	>64
20	<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64	>64

Таблиця II

Протибактеріальна активність
(7-заміщеного)-8-(заміщеного)-9-(заміщеного)-тетрациклінів MIC (мкг/мл) сполуки

	Приклад 7	Приклад 8	Приклад 10	Приклад 11
1 <i>E. coli</i> GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64
2 <i>E. coli</i> GC4559 (вихідний GC4560)	>64	>64	>64	>64
3 <i>E. coli</i> GC4560 (IMP мутантний)	8	16	32	>64
4 <i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Контроль)	>64	>64	>64	>64
5 <i>E. coli</i> GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64
6 <i>S. aureus</i> GC1131 (Клінічний)	8	8	8	32
7 <i>S. aureus</i> GC6466 (tet(M))	8	16	16	64
8 <i>S. aureus</i> GC6467 (tet(M)+(K))	8	8	16	32
9 <i>S. aureus</i> GC1079 (tet(K))	8	16	16	64
10 <i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	8	16	16	64
11 <i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Контроль)	8	8	16	64
12 <i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Контроль)	8	32	16	64
13 <i>E. faecalis</i> GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	16	16	>64
14 <i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-стійкий)	8	8	8	64
15 <i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Клінічний)	8	32	16	32
16 <i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Клінічний)	16	16	8	32
17 <i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Клінічний)	8	16	16	32
18 <i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Клінічний)	4	64	>64	32
19 <i>H. influenzae</i> GC6896 (ATCC Контроль)	64	>64	>64	>64
20 <i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Контроль)	>64	>64	>64	>64

Таблиця III

Протибактеріальна активність
(7-заміщеного)-8-(заміщеного)-9-(заміщеного)-тетрациклінів MIC (мкг/мл) сполуки

	Приклад 12	Приклад 13	Приклад 14	Приклад 15	Приклад 16
1 <i>E. coli</i> GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64
2 <i>E. coli</i> GC4559 (вихідний GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3 <i>E. coli</i> GC4560 (IMP мутантний)	4	4	16	32	16
4 <i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Контроль)	32	>64	>64	>64	>64
5 <i>E. coli</i> GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64
6 <i>S. aureus</i> GC1131 (Клінічний)	4	4	4	64	16
7 <i>S. aureus</i> GC6466 (tet(M))	8	4	4	64	16
8 <i>S. aureus</i> GC6467 (tet(M)+(K))	8	8	8	64	16
9 <i>S. aureus</i> GC 1079 (tet(K))	8	4	4	64	16
10 <i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	8	8	4	64	16
11 <i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Контроль)	4	4	4	64	16
12 <i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Контроль)	8	8	8	64	16
13 <i>E. faecalis</i> GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	8	8	64	16
14 <i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-стійкий)	8	8	4	64	16
15 <i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Клінічний)	8	32	16	>64	>64
16 <i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Клінічний)	8	16	16	>64	>64
17 <i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Клінічний)	4	16	16	>64	64
18 <i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Клінічний)	4	16	4	64	>64
19 <i>H. influenzae</i> GC6896 (ATCC Контроль)	16	>64	>64	>64	>64
20 <i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64

Таблиця IV

Протибактеріальна активність
(7-заміщеного)-8-(заміщеного)-9-(заміщеного)-тетрациклінів MIC (мкг/мл) сполуки

	Приклад 17	Приклад 18	Приклад 19	Приклад 20	Приклад 21
1 <i>E. coli</i> GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64
2 <i>E. coli</i> GC4559 (вихідний GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3 <i>E. coli</i> GC4560 (IMP мутантний)	4	4	4	32	>64
4 <i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64
5 <i>E. coli</i> GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64
6 <i>S. aureus</i> GC1131 (Клінічний)	8	4	4	32	64
7 <i>S. aureus</i> GC6466 (tet(M))	8	4	4	32	32
8 <i>S. aureus</i> GC6467 (tet(M)+(K))	8	4	4	32	32
9 <i>S. aureus</i> GC 1079 (tet(K))	8	4	4	32	32
10 <i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	8	4	8	64	64
11 <i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Контроль)	8	4	4	32	32
12 <i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Контроль)	8	4	8	64	>64
13 <i>E. faecalis</i> GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	16	4	8	64	64
14 <i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-стійкий)	8	4	4	32	32
15 <i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Клінічний)	32	16	4	>64	>64
16 <i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Клінічний)	32	16	4	64	>64
17 <i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Клінічний)	16	16	8	32	>64
18 <i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Клінічний)	16	8	16	32	>64
19 <i>H. influenzae</i> GC6896 (ATCC Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64
20 <i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64

Таблиця V

Протибактеріальна активність
(7-заміщеного)-8-(заміщеного)-9-(заміщеного)-тетрациклів MIC (мкг/мл) сполуки

	Приклад 22	Приклад 24	Приклад 25	Приклад 26
1 E. coli GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64
2 E. coli GC4559 (вихідний GC4560)	>64	>64	>64	>64
3 E. coli GC4560 (IMP мутантний)	8	32	8	32
4 E. coli GC2203 (ATCC Контроль)	>64	>64	>64	>64
5 E. coli GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64
6 S. aureus GC 1131 (Клінічний)	8	32	8	16
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	8	32	4	16
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	8	32	8	16
9 S. aureus GC 1079 (tet(K))	8	32	4	32
10 S. aureus GC4536 (Smith MP -In Vivo)	8	32	8	32
11 S. aureus GC2216 (ATCC Контроль)	8	64	4	16
12 E. faecalis GC4555 (ATCC Контроль)	8	32	8	32
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	32	4	16
14 E. faecalis GC2242 (Van-стійкий)	8	32	4	16
15 S. pneumoniae* GC4465 (Клінічний)	32	64	32	>64
16 S. pneumoniae* GC1894 (Клінічний)	32	64	32	>64
17 S. pyogenes* GC4563 (Клінічний)	16	32	16	64
18 M. catarrhalis* GC6907 (Клінічний)	16	>64	16	>64
19 H. influenzae GC6896 (ATCC Контроль)	>64	>64	>64	>64
20 C. albicans GC3066 ATCC (Контроль)	>64	>64	>64	>64

Таблиця VI

Протибактеріальна активність
(7-заміщеного)-8-(заміщеного)-9-(заміщеного)-тетрациклів MIC (мкг/мл) сполуки

	Приклад 27	Приклад 28	Приклад 29	Приклад 30	Приклад 31
1 E. coli GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64	>64
2 E. coli GC4559 (вихідний GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3 E. coli GC4560 (IMP мутантний)	32	16	8	8	4
4 E. coli GC2203 (ATCC Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64
5 E. coli GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64	>64
6 S. aureus GC1131 (Клінічний)	8	8	8	4	8
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	16	8	8	8	4
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	8	8	8	8	8
9 S. aureus GC 1079 (tet(K))	8	16	8	8	8
10 S. aureus GC4536 (Smith MP -In Vivo)	16	16	8	8	8
11 S. aureus GC2216 (ATCC Контроль)	8	8	8	4	8
12 E. faecalis GC4555 (ATCC Контроль)	16	16	8	8	8
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	8	8	4	8
14 E. faecalis GC2242 (Van-стійкий)	8	8	8	4	8
15 S. pneumoniae* GC4465 (Клінічний)	64	32	32	16	8
16 S. pneumoniae* GC 1894 (Клінічний)	64	64	32	16	8
17 S. pyogenes* GC4563 (Клінічний)	64	16	16	16	8
18 M. catarrhalis* GC6907 (Клінічний)	>64	64	16	32	16
19 H. influenzae GC6896 (ATCC Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64
20 C. albicans GC3066 ATCC (Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64

Таблиця VII

Протибактеріальна активність
(7-заміщеного)-8-(заміщеного)-9-(заміщеного)-тетрациклінів MIC (мкг/мл) сполуки

	Приклад 32	Приклад 33	Приклад 34	Приклад 35	Приклад 36
1 E. coli GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	16	4
2 E. coli GC4559 (вихідний GC4560)	>64	>64	>64	8	4
3 E. coli GC4560 (IMP мутантний)	>64	16	32	0.50	1
4 E. coli GC2203 (ATCC Контроль)	>64	64	>64	4	
5 E. coli GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	32	4
6 S. aureus GC 1131 (Клінічний)	>64	16	32	0.50	4
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	>64	32	64	1	4
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	>64	32	64	8	16
9 S. aureus GC 1079 (tet(K))	>64	16	32	4	4
10 S. aureus GC4536 (Smith MP -In Vivo)	>64	16	64	1	4
11 S. aureus GC2216 (ATCC Контроль)	>64	16	32	0.50	2
12 E. faecalis GC4555 (ATCC Контроль)	64	16	32	1	4
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	>64	16	32	4	4
14 E. faecalis GC2242 (Van-стійкий)	64	16	32	1	4
15 S. pneumoniae* GC4465 (Клінічний)	16	16	32	0.50	1
16 S. pneumoniae* GC1894 (Клінічний)	8	32	64	0.25	1
17 S. pyogenes* GC4563 (Клінічний)	16	8	32	0.25	1
18 M. catarrhalis* GC6907 (Клінічний)	32	8	16	0.50	1
19 H. influenzae GC6896 (ATCC Контроль)	>64	32	>64	2	4
20 C. albicans GC3066 ATCC (Контроль)	>64	>64	>64	>64	>64

Таблиця VIII

Протибактеріальна активність
(7-заміщеного)-8-(заміщеного)-9-(заміщеного)-тетрациклінів MIC (мкг/мл) сполуки

	Приклад 37	Приклад 38	Приклад 39
1 E. coli GC2270 (tet(M))	4	32	32
2 E. coli GC4559 (вихідний GC4560)	2	32	32
3 E. coli GC4560 (IMP мутантний)	1	8	8
4 E. coli GC2203 (ATCC Контроль)	9	32	32
5 E. coli GC1073 (tet(B))	2	32	32
6 S. aureus GC1131 (Клінічний)	4	32	32
7 S. aureus GC6466 (tet(M))	4	32	32
8 S. aureus GC6467 (tet(M)+(K))	8	>64	>64
9 S. aureus GC1079 (tet(K))	4	64	64
10 S. aureus GC4536 (Smith MP -In Vivo)	4	16	32
11 S. aureus GC2216 (ATCC Контроль)	4	32	32
12 E. faecalis GC4555 (ATCC Контроль)	2	16	32
13 E. faecalis GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	4	64	64
14 E. faecalis GC2242 (Van-стійкий)	2	16	32
15 S. pneumoniae* GC4465 (Клінічний)	1	4	8
16 S. pneumoniae* GC1894 (Клінічний)	1	4	8
17 S. pyogenes* GC4563 (Клінічний)	1	4	8
18 M. catarrhalis* GC6907 (Клінічний)	1	4	8
19 H. influenzae GC6896 (ATCC Контроль)	4	64	64
20 C. albicans GC3066 ATCC (Контроль)	>64	>64	>64

Коли сполуки даного винаходу використовують як протибактеріальні засоби, вони можуть бути поєднані з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, такими як, наприклад, розчинники, розріджувачі та подібні, та можуть застосовуватись перорально у таких формах, як таблетки, капсули, дисперговані порошки, гранули, або

суспензії, що містять, наприклад, від приблизно 0,05 до 5% суспензуючого агенту, сиропи, що містять, наприклад, від приблизно 10 до 50% цукру, та еліксири, що містять, наприклад, від приблизно 20 до 50% етанолу, та подібні, або парентерально у формі стерильних інжекційних розчинів або суспензій, що містять від приблизно 0,05 до 5% су-

спендуючого агенту у ізотонічному середовищі. Такі фармацевтичні композиції можуть містити, наприклад, від приблизно 25 до приблизно 90% активного інгредієнту у комбінації з носієм, частіше між приблизно 5% та 60% за масою.

Ефективна кількість сполуки від приблизно 2,0мг/кг маси тіла до приблизно 100,0мг/кг маси тіла може застосовуватися від одного до п'яти разів на добу будь-яким звичайним шляхом застосування, включаючи, але не обмежуючись ними, пероральний, парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтратернальне введення або інфузійні технології), місцеве або ректальне, у композиціях лікарського засобу, що містять загальновідомі нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини та наповнювачі. Однак, слід розуміти, що специфічний рівень дози та частота дозування для будь-якого певного пацієнта може змінюватися та буде залежати від цілого ряду факторів, що включають активність використовуваної специфічної сполуки, метаболічну стабільність та термін дії цієї сполуки, вік, масу тіла, загальне здоров'я, стать, дієту, шлях та час застосування, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів, серйозність певного стану, та терапію, якій піддають пацієнта.

Ці активні сполуки можуть застосовуватися перорально, також як і внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або підшкірним шляхами. Тверді носії включають крохмаль, лактозу, гідрофосфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, цукрозу та каолін, в той час як рідкі носії включають стерильну воду, поліетиленгліколи, неіонні поверхнево-активні речовини та харчові олії, такі як кукурудзяна олія, арахісова олія та сезамова олія, відповідно до природи активного інгредієнта та бажаного певного шляху застосування. Переважно можуть бути включені допоміжні речовини, що зазвичай використовуються у одержанні фармацевтичних композицій, такі як ароматизатори, барвники, консерванти та антиоксиданти, наприклад, вітамін Е, аскорбінова кислота, ВНТ та ВНА.

Кращими фармацевтичними композиціями сполук даного винаходу з точки зору легкості одержання та застосування є тверді композиції, особливо таблетки та капсули з твердим або рідким наповненням. Кращим є пероральне застосування сполук.

Ці активні сполуки також можуть застосовуватися парентерально або внутрішньочеревинно. Розчини або суспензії цих активних сполук у вигляді вільної основи або фармацевтично прийнятної солі можуть бути одержані у воді, відповідно змішані з поверхнево-активною речовиною, такою як гідрокси-пропілцелюлоза. Дисперсії також можуть бути одержані у гліцерині, рідині, поліетиленгліколях та їх сумішах у маслах. При звичайних умовах зберігання та застосування, ці препарати містять консервант для запобігання росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні форми, придатні для ін'єкційного застосування включають стерильні водні розчини або дисперсії та стерильні порошки для одержання лікарського засобу для безпосереднього застосування стерильних ін'єкційних розчинів або

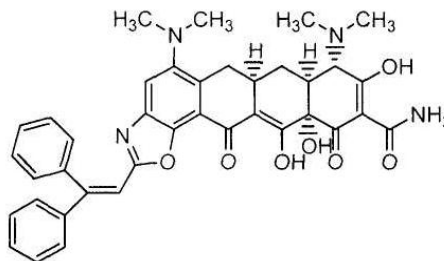
дисперсії. У всіх випадках, форма повинна бути стерильною та повинна бути рідкою до такого ступеню, щоб вона легко вводилася з допомогою шприцу. Вона повинна бути стабільною в умовах виробництва та зберігання та повинна бути захищена від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії та грибки. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь та рідкі поліетиленгліколи), їх прийнятні суміші, та рослинна олія.

Даний винахід буде більш повно описаний у поєднанні з наступними специфічними прикладами, які не слід розглядати як обмеження обсягу винаходу.

Приклад Процедури А

ПРИКЛАД 1

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(2,2-дифенілвініл)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



9-аміноміноциклін сульфатну сіль (0,500г, 0,748ммоль) розчиняють у безводному ДМФА та обробляють за допомогою р-фенілциннамальдегіду (0,779г, 3,74ммоль, 5 еквівалентів). Далі цей розчин обробляють з допомогою DDQ (0,085г, 0,374ммоль, 0,5 еквівалентів) та перемішують при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин. ES+ мас-спекстрометрія показала 1:1 співвідношення продукту та вихідного матеріалу. Додають другу частину DDQ (0,068г, 0,300ммоль, 0,4 еквіваленти). Через приблизно 5 хвилин, додають ацетонітрил (7,5мл), та всю реакційну суміш повільно виливають у ефір (750мл). Рожеву тверду речовину видаляють фільтруванням та промивають з допомогою свіжого ефіру з одержанням 0,480г сирого продукту. Цей матеріал розчиняють у воді (75мл) з одержанням розчину при pH 2,2, який екстрагують дихлорметаном (2×100мл). pH водного шару піднімають до 3,0 з допомогою водного розчину аміаку, та цей розчин знову екстрагують дихлорметаном (2×100мл). Чотири органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують та концентрують до об'єму приблизно 2мл. Додають невелику порцію метанолу (1мл), та концентрований розчин обробляють краплями 1М HCl у ефірі. Твердий осад відфільтровують, промивають свіжим ефіром та сушать у вакуумі продукт у вигляді його HCl солі.

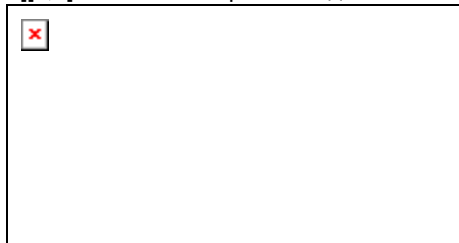
Вибрані ¹H ЯМР сигнали: δ 4,26 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26-7,45 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

Сполуки даного винаходу, представлені нижче у Прикладах 2 - 37, одержують, головним чином,

слідуючи способу, детально описаному вище у Прикладі 1, використовуючи Процедура А.

ПРИКЛАД 2

(7aS,8S,11aS)-8-(диметиламіно)-9,11a,13-тригідрокси-2-(2-метил-1-пропеніл)-11,12-діоксо-7,7a,8,11,11a,12-гексагідронафтацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід

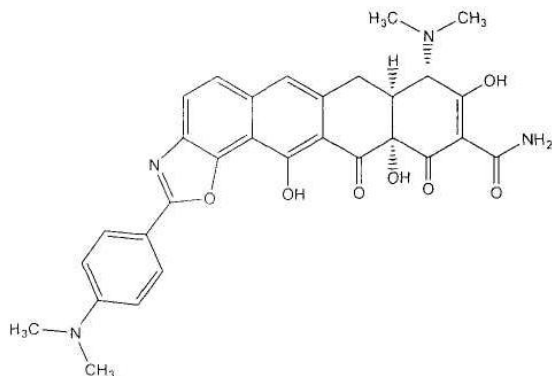


MS m/z 492 (M+H)

HRMS: розраховано для $C_{26}H_{26}N_3O_7$, 491,16925; знайдено (ESI+), 492,1765

ПРИКЛАД 3

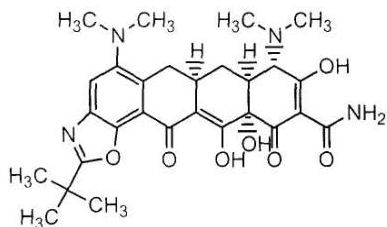
(7aS,8S,11aS)-8-(диметиламіно)-2-[4-(диметиламіно)феніл]-9,11a,13-тригідрокси-11,12-діоксо-7,7a,8,11,11a,12-гексагідронафтацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



HRMS: розраховано для $C_{30}H_{29}N_3O_7$, 566,1958; знайдено (ESI+), 557,2030

ПРИКЛАД 4

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-«??»-бутил-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



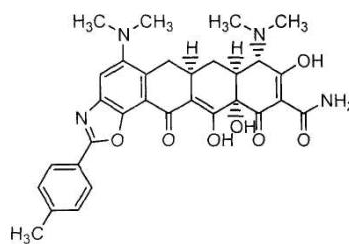
MS (ESI) m/z 539,3 (M+H);

MS (ESI) m/z 270,4 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{28}H_{34}N_4O_7$, 537,23462; знайдено (ESI-), 537,23462;

ПРИКЛАД 5

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-2-(4-метилфеніл)-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



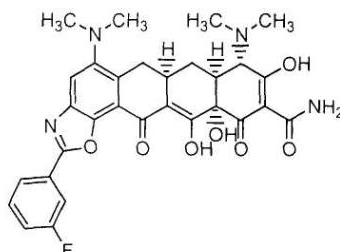
MS (ESI) m/z 573,3 (M+H);

MS (ESI) m/z 287 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{33}H_{32}N_4O_7$, 571,21905; знайдено (ESI-), 571,21905;

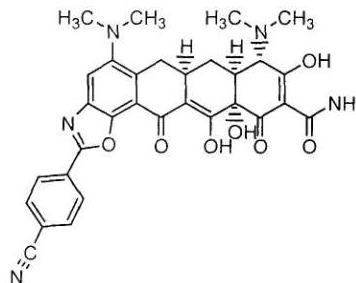
ПРИКЛАД 6

(7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(3-фторфеніл)-9,11a,13-тригідрокси-11,12-діоксо-7,7a,8,11,11a,12-гексагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



ПРИКЛАД 7

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-ціанофеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід

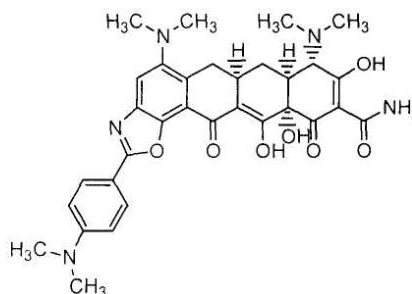


MS (ESI) m/z 584,4 (M+H);

HRMS: розраховано для $C_{31}H_{24}N_5O_7$, 582,19817; знайдено (ESI-), 582,19817;

ПРИКЛАД 8

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[4-(диметиламіно)феніл]-9,11a,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід

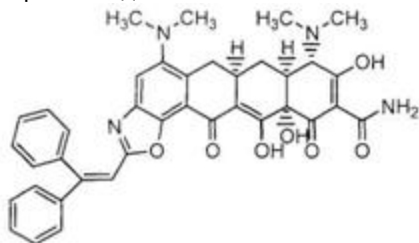


MS (ESI) m/z 602,2 (M+H);

MS (ESI)/77^r 301,8 (M+2H);
HRMS: розраховано для C₃₂H₃₅N₅O₇ HCl.
637,2303; знайдено (ESI-). 600,24521;

ПРИКЛАД 9

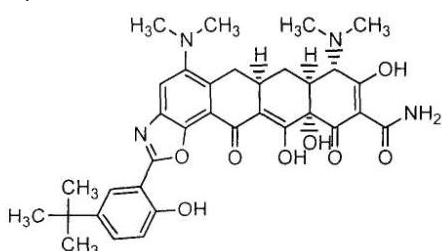
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(2,2-дифенілвініл)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 661,3 (M+H);
MS (ESI) m/z 331,3 (M+2H);
HRMS: розраховано для C₃₈H₃₆N₄O₇ HCl,
696,2351; знайдено (ESI-), 659,24957;

ПРИКЛАД 10

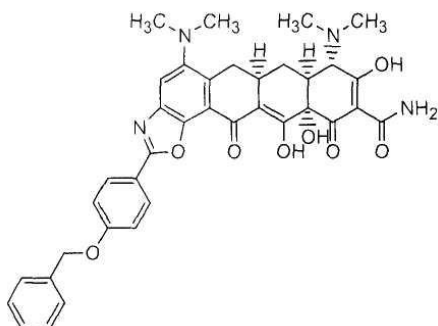
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(5-трет-бутил-2-гідроксифеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 631,4 (M+H);
HRMS: розраховано для C₃₄H₃₈N₄O₈ HCl,
666,2456; знайдено (ESI+), 631,27753;

ПРИКЛАД 11

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[4-(бензилокси)феніл]-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід

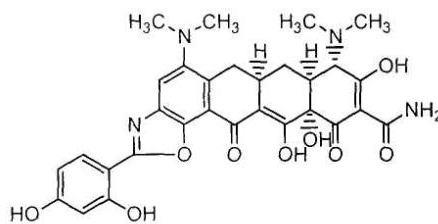


MS (ESI) m/z 665,2 (M+H);
HRMS: розраховано для C₃₇H₃₆N₄O₈ HCl,
700,2300; знайдено (ESI+), 665,26096;

ПРИКЛАД 12

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(2,4-дигідроксифеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-

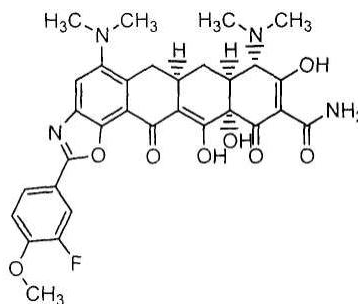
діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 591,2 (M+H);
HRMS: розраховано для C₃₀H₃₀N₄O₉ HCl,
626,1780; знайдено (ESI-), 589,1927;

ПРИКЛАД 13

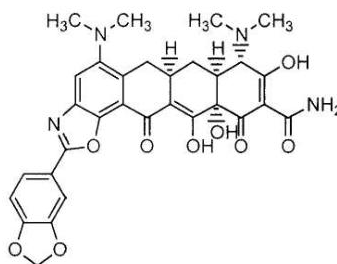
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 607,3 (M+H);
MS(ESI)/n/-304(M+2H);
HRMS: розраховано для C₃₁H₃₀N₄O₉ HCl,
642,1893; знайдено (ESI-), 605,20519;

ПРИКЛАД 14

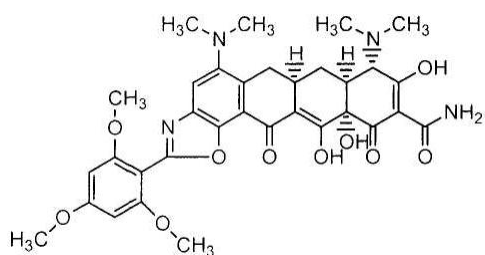
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 603,3 (M+H);
MS (ESI) m/z 302,1 (M+2H);
HRMS: розраховано для C₃₁H₃₀N₄O₉ HCl,
638,1780; знайдено (ESI+), 603,20953;

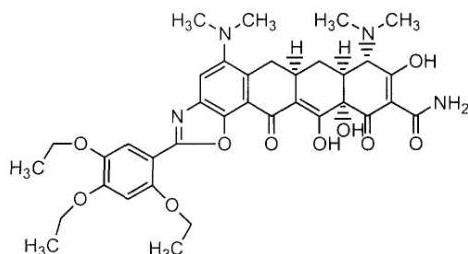
ПРИКЛАД 15

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(2,4,6-триметоксифеніл)-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



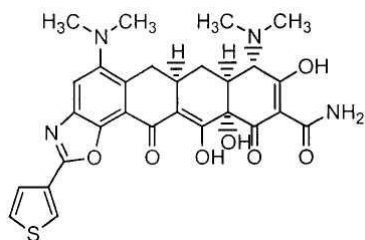
MS (ESI) m/z 649,2 (M+H);
HRMS: розраховано для $C_{33}H_{36}N_4O_{10}$ HCl,
684,2198; знайдено (ESI-), 647,23441;
ПРИКЛАД 16

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-
9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(2,4,5-
триетоксифеніл)-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-
октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-
карбоксамід



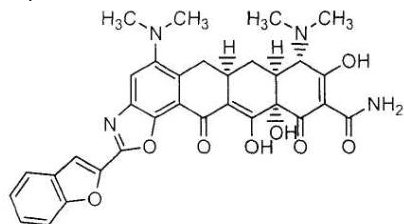
MS (ESI) m/z 691,3 (M+H);
HRMS: розраховано для $C_{36}H_{42}N_4O_{10}$ HCl,
726,2668; знайдено (ESI+), 691,29817;
ПРИКЛАД 17

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-
9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-тієн-3-іл-
6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-
d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 565,2 (M+H);
MS (ESI) m/z 283,4 (M+2H);
HRMS: розраховано для $C_{28}H_{28}N_4O_7S$ HCl,
600,1445; знайдено (ESI-), 563,15992;
ПРИКЛАД 18

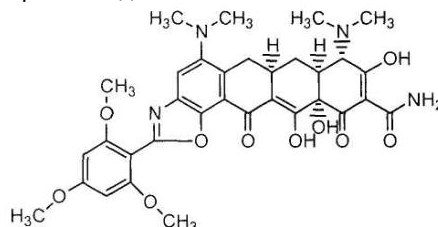
(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-бензофуран-2-іл)-5,8-
біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-
діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-
октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-
карбоксамід



MS (ESI) m/z 599,3 (M+H);
HRMS: розраховано для $C_{32}H_{30}N_4O_8$ HCl,
634,1830; знайдено (ESI-), 597,19811;

ПРИКЛАД 19

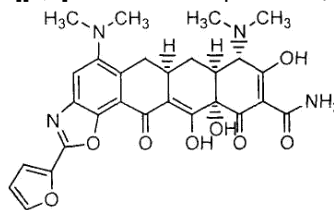
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-
9,11а,12-тригідрокси-2-(1-метил-1H-індол-2-іл)-
11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-
октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-
карбоксамід



MS (ESI) m/z 612,2 (M+H);
HRMS: розраховано для $C_{33}H_{33}N_5O_7$ HCl,
647,2147; знайдено (ESI+), 612,24406;

ПРИКЛАД 20

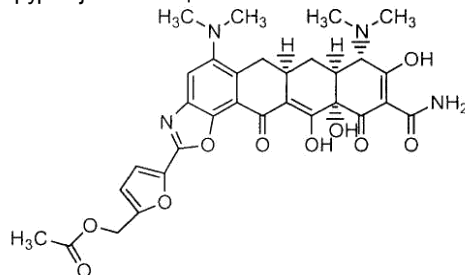
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-(2-
фурил)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-
6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-
d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 549,3 (M+H);
HRMS: розраховано для $C_{28}H_{28}N_4O_8$ HCl,
584,1674; знайдено (ESI-), 547,1822;

ПРИКЛАД 21

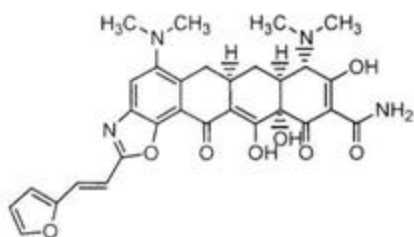
{5-[(6aR,7aS,8S,11aS)-10-(амінокарбоніл)-5,8-
біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-
діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-
октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-2-іл]-2-
фурил}метил ацетат



MS (ESI) m/z 621,2 (M+H);
HRMS: розраховано для $C_{31}H_{32}N_4O_{10}$ HCl,
656,1885; знайдено (ESI+), 621,21807;

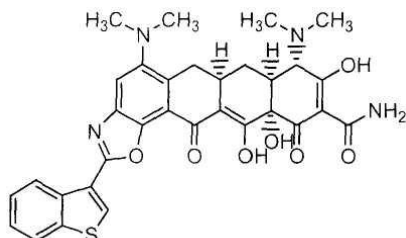
ПРИКЛАД 22

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-
[(E)-2-(2-фурил)етеніл]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-
діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-
октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-
карбоксамід



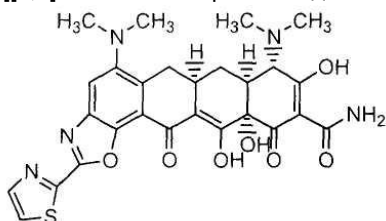
MS (ESI) m/z 575,2 (M+H);
MS (ESI) m/z 288,3 (M+2H);
HRMS: розраховано для $C_{30}H_{30}N_4O_8$ HCl,
610,1830; знайдено (ESI⁺), 573,1985;
ПРИКЛАД 23

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-бензотріпі-3-іл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-*d*][1,3]оксазол-10-карбоксамід



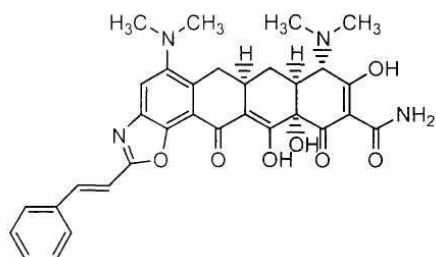
MS (ESI⁺) m/z 615,1 ((M+H)⁺);
HRMS: розраховано для $C_{32}H_{30}N_4O_7S$ HCl,
650,1602; знайдено (ESI⁺), 615,19036;
ПРИКЛАД 24

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(1,3-тіазол-2-іл)-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-*d*][1,3]оксазол-10-карбоксамід



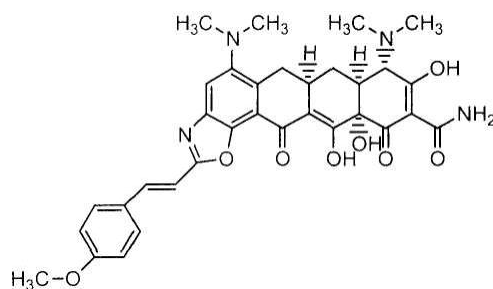
MS (ESI) m/z 566,4 (M+H);
MS (ESI) m/z 283,6 (M+2H);
HRMS: розраховано для $C_{27}H_{27}N_3O_7S$ HCl,
601,1398; знайдено (ESI⁺), 566,16973;
ПРИКЛАД 25

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-[(E)-2-фенілетеніл]-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-*d*][1,3]оксазол-10-карбоксамід



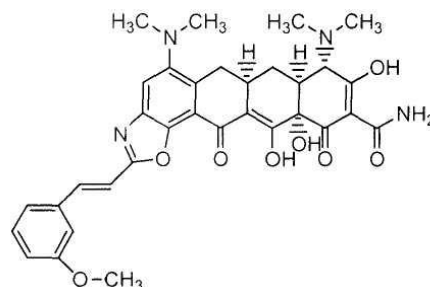
MS (ESI) m/z 585,4 (M+H);
MS (ESI) m/z 293,3 (M+2H);
HRMS: розраховано для $C_{32}H_{32}N_4O_7$ HCl,
620,2038; знайдено (ESI⁺), 585,2329;
ПРИКЛАД 26

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-2-[(E)-2-(4-метоксифеніл)етеніл]-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-*d*][1,3]оксазол-10-карбоксамід



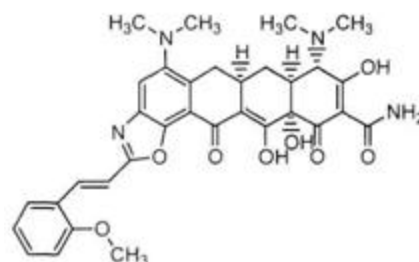
MS (ESI) m/z 615,3 (M+H);
MS (ESI) m/z 308,3 (M+2H);
HRMS: розраховано для $C_{33}H_{34}N_4O_8$ HCl,
650,2143; знайдено (ESI⁺), 615,24413;
ПРИКЛАД 27

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-2-[(E)-2-(3-метоксифеніл)етеніл]-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-*d*][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 615,4 (M+H);
MS (ESI) m/z 308,3 (M+2H);
HRMS: розраховано для $C_{33}H_{34}N_4O_8$ HCl,
650,2143; знайдено (ESI⁺), 615,24419;
ПРИКЛАД 28

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-2-[(E)-2-(2-метоксифеніл)етеніл]-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-*d*][1,3]оксазол-10-карбоксамід

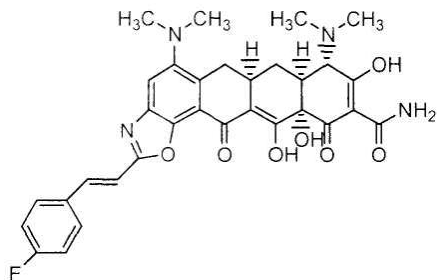


MS (ESI) m/z 615,3 (M+H);
MS (ESI) m/z 308,3 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{33}H_{34}N_4O_8$ HCl, 650,2143; знайдено (ESI+), 615,24408;

ПРИКЛАД 29

(6aR,7aS,8S,11aR)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(E)-2-(4-фторфеніл)етеніл]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



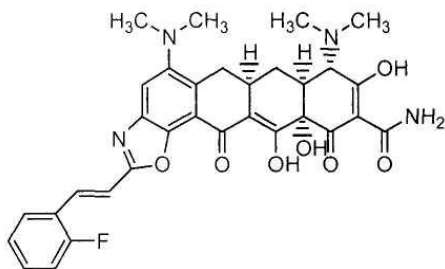
MS (ESI) m/z 603,3 (M+H);

MS (ESI) m/z 302,3 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{32}H_{31}FN_4O_7$ HCl, 638,1944; знайдено (ESI+), 603,22476;

ПРИКЛАД 30

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(E)-2-(2-фторфеніл)етеніл]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



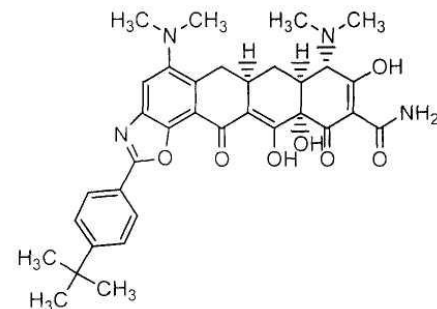
MS (ESI) m/z 603,2 (M+H);

MS (ESI) m/z 302,3 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{32}H_{31}FN_4O_7$ HCl, 638,1944; знайдено (ESI+), 603,22469;

ПРИКЛАД 31

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-трет-бутилфеніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



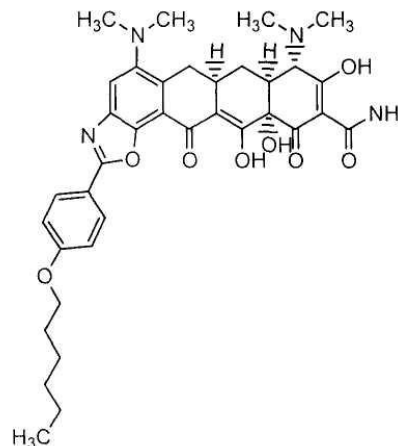
MS (ESI) m/z 615,3 (M+H);

MS (ESI) m/z 308,3 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{34}H_{38}N_4O_7$ HCl, 650,2507; знайдено (ESI+), 615,28057;

ПРИКЛАД 32

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[4-(гексилокси)феніл]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



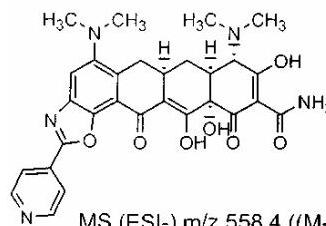
MS (ESI) m/z 659,4 (M+H);

MS (ESI) m/z 330,4 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{36}H_{42}N_4O_8$ HCl, 694,2769; знайдено (ESI+), 659,30693;

ПРИКЛАД 33

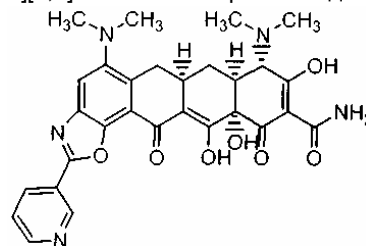
(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-піридин-4-іл-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI-) m/z 558.4 ((M-H)-);

ПРИКЛАД 34

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-піридин-3-іл-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



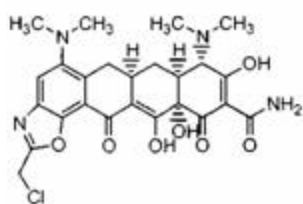
MS (ESI) m/z 560,3 (M+H);

MS (ESI) m/z 280,7 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{29}H_{29}N_5O_7$ HCl, 595,1834; знайдено (ESI+), 560,21353;

ПРИКЛАД 35

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(хлорметил)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід

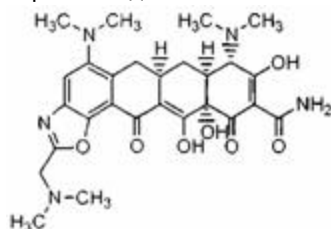


MS (ESI) w/z 531,2 (M+H);

MS (ESI) m/z 266,3 (M+2H);

ПРИКЛАД 36

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(диметиламіно)метил]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



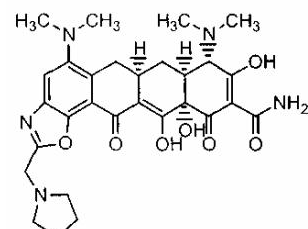
MS (ESI) m/z 540,4 (M+H);

MS (ESI) m/z 270,7 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{27}H_{33}N_5O_7$ HCl, 575,2147; знайдено (ESI+), 540,24506;

ПРИКЛАД 37

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-(піролідин-1-ілметил)-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 566,4 (M+H);

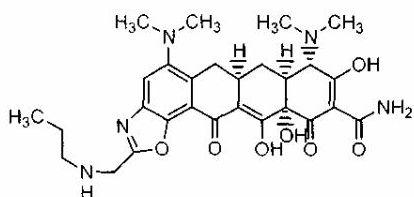
MS (ESI) m/z 283,9 (M+2H);

HRMS: розраховано для $C_{29}H_{35}N_5O_7$ HCl, 601,2303; знайдено (ESI+), 566,26066;

Приклад Процедури В

ПРИКЛАД 38

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-[(пропіламіно)метил]-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід 56



9-аміноіноциклін сульфатну сіль (1,0г, 1,50ммоль) розчиняють у ДМФА (50мл) та обробляють розчином 2-хлор-1,1,1-триметоксиетану

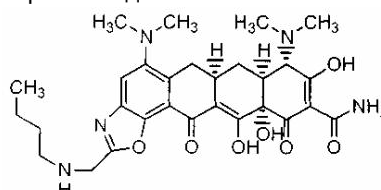
(0,463г, 3,00ммоль, 2 еквіваленти). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі, поки мас-спектрометрія не покаже перетворення до хлорметилбензоксазольного похідного. Далі цей розчин обробляють н-пропіламіном (10мл, надлишок) та перемішують, поки мас-спектрометрія не покаже перетворення до н-пропіламінометилбензоксазолу. Суміш концентрують при зниженому тиску для видалення надлишку н-пропіламіну, та потім повільно виливають у ефір (1л) та додають HCl/ефір для осадження солі. Тверду речовину промивають свіжим ефіром та сушать у вакуумі. Сиру тверду речовину розчиняють у воді (100мл), що приводить до одержання розчину з рН 2. Потім рН піднімають на 0,5 одиниць з допомогою водного розчину аміаку, та екстрагують дихлорметаном. Фракції, екстраговані при рН 4-4,5, об'єднують, сушать (Na_2SO_4), фільтрують та концентрують майже досуха. Додають невеликий об'єм метанолу та розчин обробляють з допомогою 1М HCl у ефірі. Осаджену тверду речовину збирають фільтруванням, промивають свіжим ефіром та сушать у вакуумі з одержанням 0,067 г продукту у вигляді його HCl солі. Вибрані 1H ЯМР сигнали: δ 0,94 (t, 3H), 1,73 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

Сполуки даного винаходу, представлені нижче у Прикладах 39-41, одержують, головним чином, слідуючи способу, детально описаному вище у Прикладі 38, використовуючи Процедуру В.

(одержано з Процедури В)

ПРИКЛАД 39

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(бутиламіно)метил]-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



MS (ESI) m/z 568,3 (M+H);

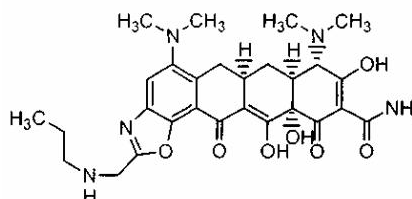
MS (ESI) m/z 284,8 (M+2H);

MS (ESI) m/z 305,2 (M+ACN+2H);

HRMS: розраховано для $C_{29}H_{37}N_5O_7$ HCl, 603,2460; знайдено (ESI+), 568,27616;

(Процедура В) ПРИКЛАД 40

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-[(пропіламіно)метил]-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамід

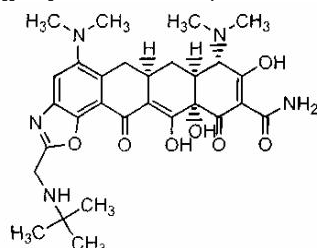


MS (ESI) m/z 554,3 (M+H);

MS (ESI) m/z 277,7 ($M+2H$);
HRMS: розраховано для $C_{28}H_{35}N_5O_7$ HCl,
589,2303; знайдено (ESI+), 554,2604;

(Процедура В) ПРИКЛАД 41

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[трет-бутиламіно]метил]-
5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-
діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11,13-октагідротетрацено[2,1-
d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



9-аміноміноциклін сульфатну сіль (1,0г,
1,50ммоль) розчиняють у ДМФА (20 мл) та оброб-
ляють розчином 2-хлортриметоксиетану (0,35г,
2,2ммоль, 1,46 еквівалентів). Реакційну суміш пе-
ремішують при кімнатній температурі, поки мас-
спектрометрія не покаже перетворення до хлор-
метилбензоксазольного похідного. Потім розчин
обробляють трет-бутиламіном (7,3мл, надлишок)
та перемішують поки мас-спектрометрія не покаже
перетворення до трет-бутиламінометил-
бензоксазолу. Суміш концентрують при зниженому
тиску для видалення надлишку трет-бутиламіну,
та далі повільно виливають у ефір (1л) та додають
HCl/ефір для осадження солі. Тверду речовину
промивають свіжим ефіром та сушать у вакуумі.
Сиру тверду речовину розчиняють у воді (100мл),
що приводить до одержання розчину з рН 2. Потім
рН піднімають на 0,5 одиниць з допомогою водно-
го розчину аміаку, та екстрагують дихлорметаном.
Фракції, екстраговані при рН 4-4,5, об'єднують,
сушать (Na_2SO_4), фільтрують та концентрують
майже досуха. Додають невеликий об'єм метанолу
та розчин обробляють з допомогою 1M HCl у ефірі.
Осаджену тверду речовину збирають фільтруван-
ням, промивають свіжим ефіром та сушать у ваку-
умі з одержанням продукту у вигляді його HCl солі.

MS (ESI+) m/z 568,4 ($(M+H)^+$);

MS (ESI+) m/z 284,9 ($(M+2H)^{2+}$);

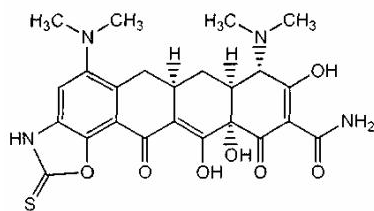
MS (ESI+) m/z 146,3 ($(M^+)^+$);

HRMS: розраховано для $C_{29}H_{37}N_5O_7$ HCl,
603,2460; знайдено (ESI-), 566,26087;

Приклад Процедури С

ПРИКЛАД 42

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-
9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-2-тіоксо-
2,3,6,6а,7,7а,8,11,11а,13-декагідротетрацено[2,1-
d][1,3]оксазол-10-карбоксамід



До розчину 9-аміно-міно дисульфату (0,668г,
1ммоль) у ДМСО (30мл) додають 2 еквіваленти

1,1-тіокарбонілдіімідазолу. Потім реакційну суміш
перемішують при кімнатній температурі впродовж
2-12 годин (контролюючи з допомогою MS(ES)).
Потім цю суміш розтирають з діетиловим ефіром
та збирають тверду речовину. Матеріал викорис-
товують на наступній стадії без додаткового очи-
щення.

MS (ESI) m/z 515,2 ($M+H$);

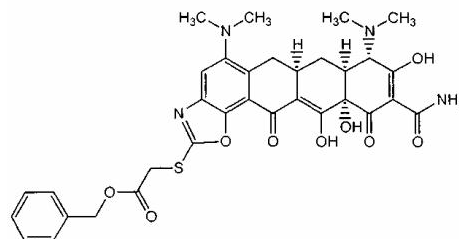
HRMS: розраховано для $C_{24}H_{26}N_4O_7S$ H_2SO_4 ,
612,1196; знайдено (ESI+), 515,15934;

Сполуки даного винаходу, представлені нижче
у Прикладах 43 та 44, одержують, головним чи-
ном, слідуючи способу, детально описаному вище
у Прикладі 42, використовуючи Процедуру С.

Приклад Процедури С

(Процедура С) ПРИКЛАД 43

бензил ((6aR,7aS,8S,11aS)-10-
(амінокарбоніл)-5,8-біс(диметиламіно)-9,11а,12-
тригідрокси-11,13-діоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-
октагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-2-іл)тіо) аце-
тат



До розчину (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-
біс(диметиламіно)-9,11а,12-тригідрокси-11,13-
діоксо-2-тіоксо-2,3,6,6а,7,7а,8,11,11а,13-
декагідротетрацено[2,1-d][1,3]оксазол-10-
карбоксаміду (Приклад 42) у N,N-
диметилформаміді (ДМФА) додають 2 еквіваленти
діізопропілетиламіну, після перемішування впро-
довж 5 хвилин. Додають 1,2 еквіваленти бензил-2-
бромацетату. Реакційну суміш перемішують впро-
довж 1 години та суміш розтирають з діетиловим
ефіром та збирають тверду речовину. Очищують
екстракцією.

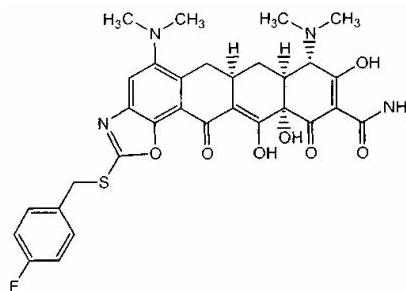
MS (ESI) m/z 663,2 ($M+H$);

MS (ESI) m/z 332,1 ($M+2H$);

HRMS: розраховано для $C_{33}H_{34}N_4O_9S$ HCl,
698,1813; знайдено (ESI+), 663,2115;

ПРИКЛАД 44

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-біс(диметиламіно)-2-[(4-
фторбензил)тіо]-9,11а,12-тригідрокси-11,13-діоксо-
6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагідротетрацено[2,1-
d][1,3]оксазол-10-карбоксамід

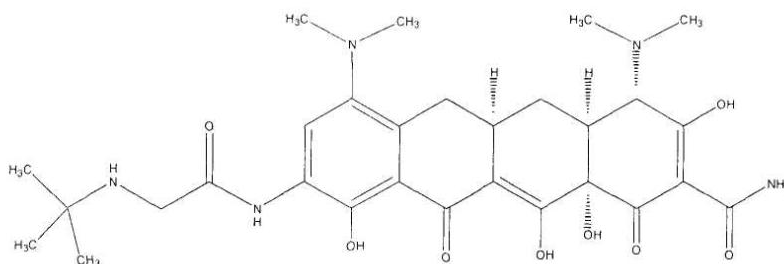


Сполуку цього прикладу одержують, викорис-
товуючи Процедуру D у Прикладі 43, використо-
вуючи 4-фторбензилбромід.

MS (ESI) m/z 622.9 (M+H);
 HRMS: розраховано для $C_{31}H_{31}FN_4O_7S$ HCl,
 658,1664; знайдено (ESI+), 623,19689;
 Приклад Процедури D (Сполука 1 - 4 - 6)
 Приклад 45

[4S-(4 α ,4 α ,5 α ,12 α)]-4,7-Біс(диметиламіно)-
 9-[2-(1,1-диметилетиламіно)ацетиламіно]-
 1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -октагідро-3,10,12,12 α -
 тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід.

(моно HCl); (вільна основа)



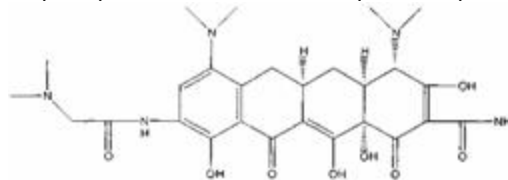
9-аміноіноциклін сульфатну сіль (1,0г, 1,50ммоль) розчиняють у ДМФА (20мл) та обробляють розчином 2-хлортриметоксietану (0,35г, 2,2ммоль, 1,47 еквівалентів). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі, поки мас-спектрометрія не покаже перетворення до хлор-метилбензоксазольного похідного. Потім розчин обробляють трет-бутиламіном (7,3мл, надлишок) та перемішують поки мас-спектрометрія не покаже перетворення до трет-бутиламінометилбензоксазолу. Суміш концентрують при зниженому тиску для видалення надлишку трет-бутиламіну, та далі повільно виливають у ефір (1л) та додають HCl/ефір для осадження солі. Тверду речовину промивають свіжим ефіром та сушать у вакуумі. Сиру тверду речовину розчиняють у воді (100мл), що приводить до одержання розчину з pH 2. Потім pH піднімають на 0,5 одиниць з допомогою водного розчину аміаку, та екстрагують дихлорметаном. Фракції, екстраговані при pH 4-4,5, об'єднують, сушать (Na_2SO_4), фільтрують та концентрують майже досуха. Додають невеликий об'єм метанолу та розчин обробляють з допомогою 1M HCl у ефірі. Осаджену тверду речовину збирають фільтруванням, промивають свіжим ефіром та сушать у вакуумі з одержанням продукту у вигляді його HCl солі.

Продукт з прикладу 41 обробляють з допомогою водного розчину кислоти впродовж від однієї години до 24 годин з одержанням моно HCl солі прикладу 45

MS (ESI+) m/z 586,4 ((M+H)+);

Наступні приклади одержують, використовуючи спосіб, подібний описаному у Процедурі D.
 Приклад 46

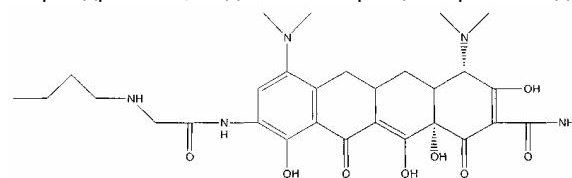
[4S-(4 α ,4 α ,5 α ,12 α)]-4,7-біс(диметиламіно)-
 9-[(диметиламіно)ацетиламіно]-
 1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -октагідро-3,10,12,12 α -
 тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід.



MS (FAB) m/z 558 ((M+H)+;

Приклад 47

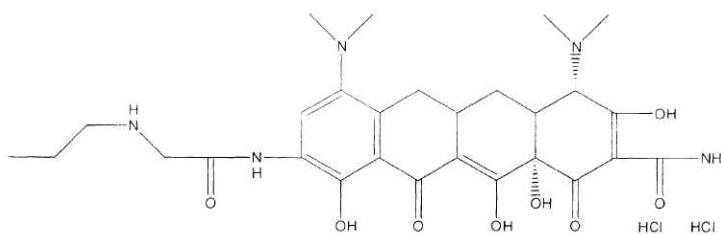
[4S-(4 α ,4 α ,5 α ,12 α)]-4,7-Біс(диметиламіно)-
 9-[(н-бутиламіно)ацетил]аміно]-
 1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -октагідро-3,10,12,12 α -
 тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід.



MS (FAB) m/z 586 ((M+H)+;

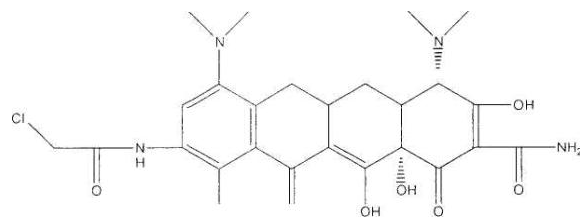
Приклад 48

[4S-(4 α ,4 α ,5 α ,12 α)]-4,7-Біс(диметиламіно)-
 9-[(пропіламіно)ацетил]аміно]-
 1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -октагідро-3,10,12,12 α -
 тетрагідрокси-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксамід



MS (FAB) m/z 572 ((M+H)+;

Приклад 49
 [48-(4 α ,4 α ,5 α ,12 α)]-4,7-біс(диметиламіно)-
 9-[(хлорацетил)аміно]-1,4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -
 октагідро-3,10,12,12 α -тетрагідроки-1,11-діоксо-2-
 нафтаценкарбоксамід



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