



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2006118367/04, 07.12.2004

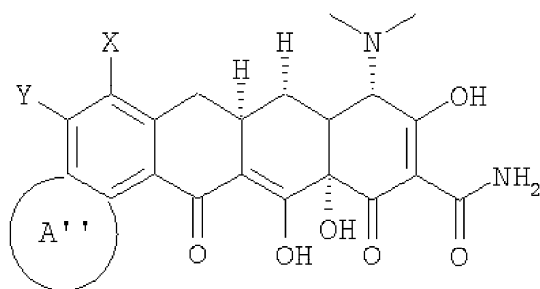
(30) Конвенционный приоритет:  
08.12.2003 US 60/527,928  
01.07.2004 US 60/584,823

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2008 Бюл. № 2

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
10.07.2006(86) Заявка РСТ:  
US 2004/040850 (07.12.2004)(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/056538 (23.06.2005)Адрес для переписки:  
190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51,  
офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат.пов.  
М.И.Ниловой(71) Заявитель(и):  
ВАЙЕТ (US)(72) Автор(ы):  
САМ Фаик-Энг (US),  
ХОУ Давид Брайан (US),  
ХОППЕР Даррин Уилльям (US),  
ВЕРА Мэттью Дуглас (US),  
САБАТИНИ Джошуа Джеймс (US)(54) **ОКСАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАЦИКЛИНОВ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)

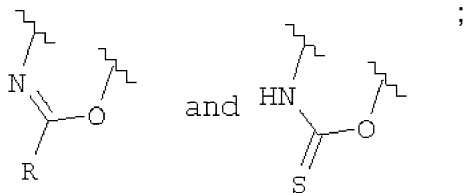


I

где:

X выбран из водорода, amino, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, необязательно замещенного винила, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

A''' является группой, выбранной из



$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из H или алкила с 1-12 атомами углерода или  $R^{11}$  и  $R^{12}$ , когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

Y выбран из водорода, алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, алкенила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода, винила, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

R выбран из алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, алкенила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода; алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода;  $-CH_2NR^1R^2$ , арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода; аралкила с 7-16 необязательно замещенными атомами углерода, ароила с 7-13 необязательно замещенными атомами углерода,  $SR^3$ , гетероарила с 5 или 6 необязательно замещенными кольцевыми атомами, содержащими от 1 до 4 гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из азота, кислорода, серы и гетероарилкарбонила с 5 или 6 необязательно замещенными кольцевыми атомами, содержащими от 1 до 4 гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из азота, кислорода и серы;

$R^1$  и  $R^2$  являются независимо друг от друга H или алкилом с 1-12 атомами углерода или  $R^1$  и  $R^2$ , когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

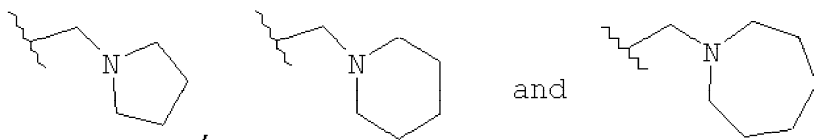
$R^3$  - это алкил с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, необязательно замещенный  $-CH_2$ -арил, аралкил с 7-16 необязательно замещенными атомами углерода, ароил, необязательно замещенный  $-CH_2(CO)OCH_2$ арил,  $-CH_2$ -алкенил с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и  $-CH_2$ -алкинил с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода; при условии, что, если X - это  $NR^1R^2$ , а  $R^1$  -это водород, тогда  $R^2$  - это метил, этил, н-пропил, н-бутил, 1-метилэтил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил; и если  $R^1$  -это метил или этил, тогда  $R^2$  - это метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил, н-пропил, 1-метилпропил или 2-метилпропил;

или таутомер или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R представляет собой необязательно замещенный фенил с 1-3 заместителями, или его фармацевтически приемлемая соль.

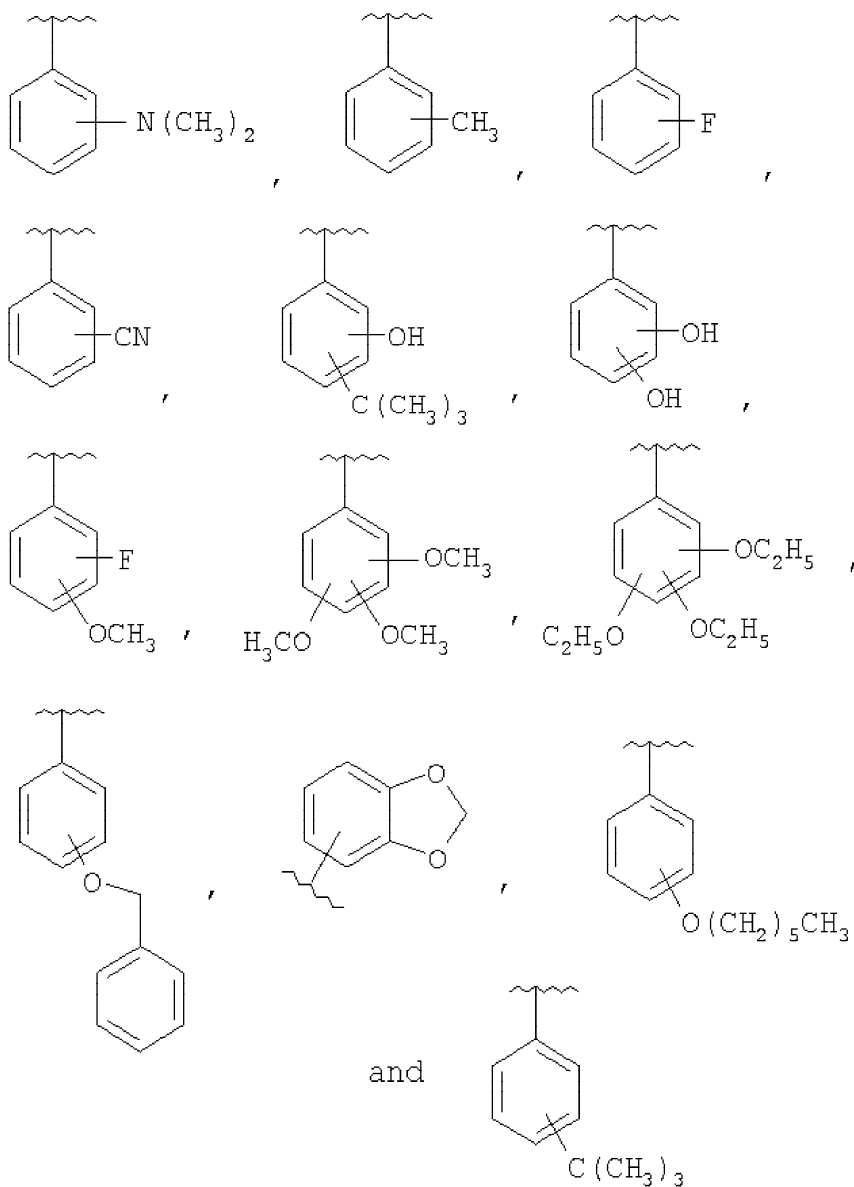
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R в Формуле (I) выбран из группы, включающей алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкил-гетероцикллил, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что алкил-гетероцикллил выбран из группы, включающей



или его фармацевтически приемлемая соль.

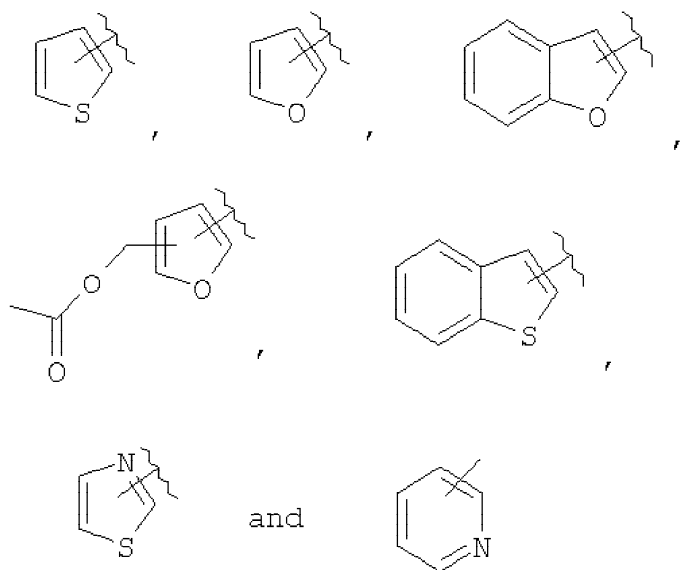
5. Соединение по п.2, отличающееся тем, что R выбран из группы, включающей



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R - это гетероарил или его фармацевтически приемлемая соль.

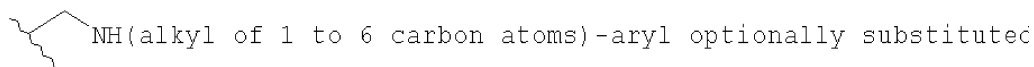
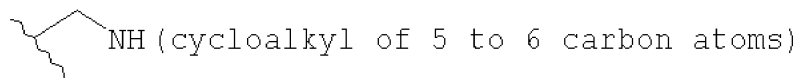
7. Соединение по п.6, отличающееся тем, что R выбран из группы, включающей



или его фармацевтически приемлемая соль.

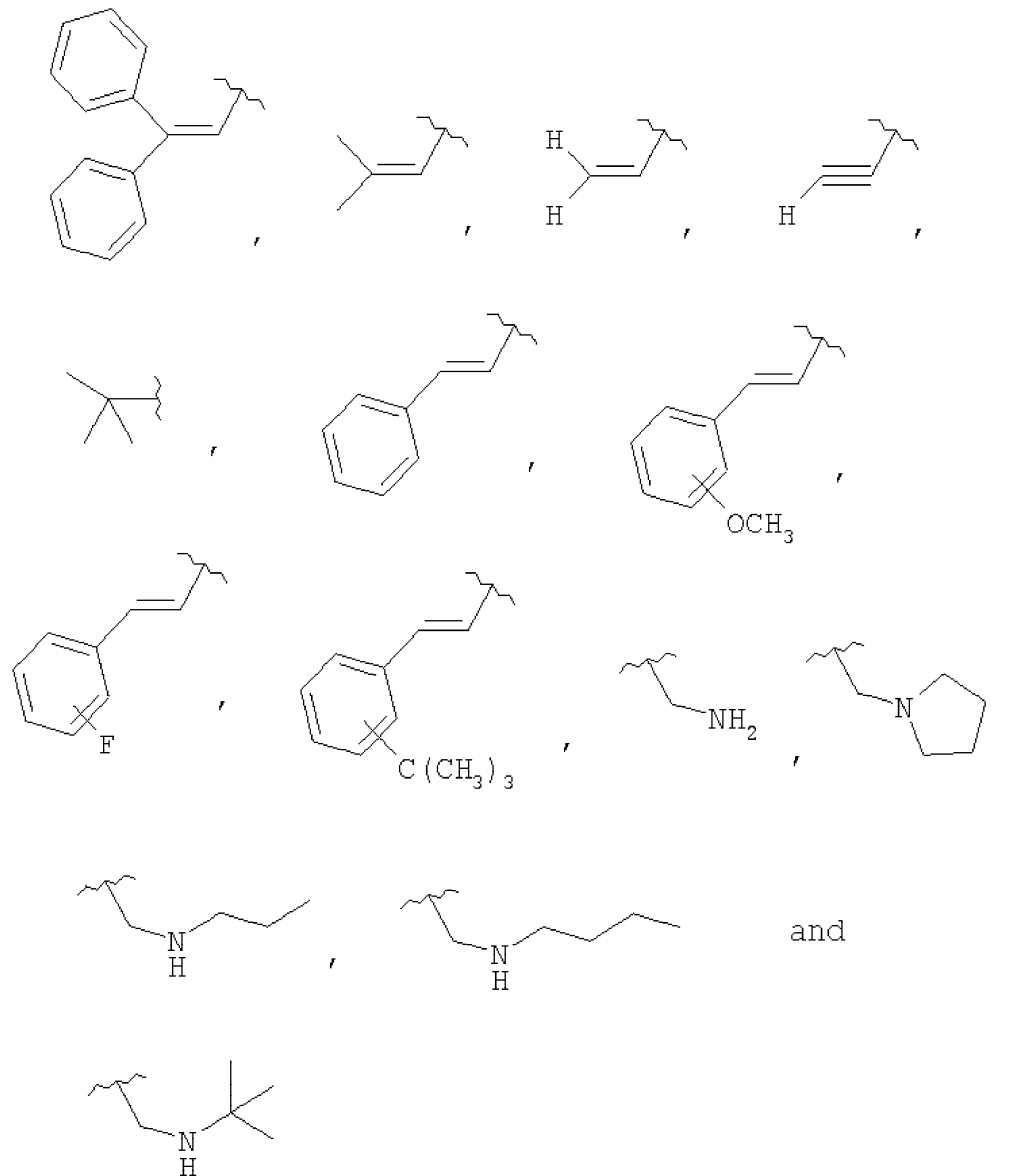
8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R - это алкил с 1-6 необязательно

замещенными атомами углерода, алкенил с 2-6 необязательно замещенными атомами углерода



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R выбран из группы, включающей



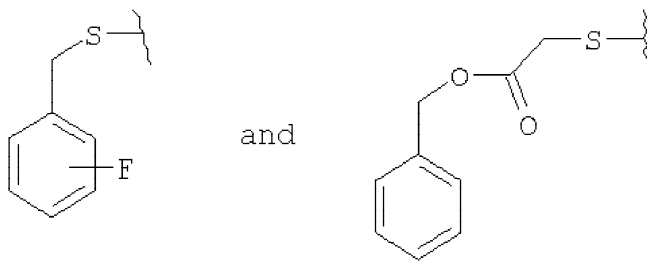
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R - это S-алкил с 1-12 атомами углерода, необязательно замещенный S-CH<sub>2</sub>-арил и необязательно замещенный S-CH<sub>2</sub>(CO)OCH<sub>2</sub>арил или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, отличающееся тем, что R выбран из группы, включающей

RU 2006118367 A

RU 2006118367 A



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что Y - это водород.

13. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что X - это NMe<sub>2</sub>.

14. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-2-(2,2-дифенилвинил)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(7aS,8S,11aS)-8-(диметиламино)-9,11а,13-тригидрокси-2-(2-метил-1-пропенил)-11,12-диоксо-7,7а,8,11,11а,12-гексагидронафтацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-трет-бутил-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-2-[(E)-2-(2-фурил)этинил]-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-[(E)-2-фенилэтинил]-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-2-[(E)-2-(4-метоксифенил)этинил]-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-2-[(E)-2-(3-метоксифенил)этинил]-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-2-[(E)-2-(2-метоксифенил)этинил]-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-2-[(E)-2-(4-фторфенил)этинил]-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-2-[(E)-2-(2-фторфенил)этинил]-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(хлорметил)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-2-[(диметиламино)метил]-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-(пирролидин-1-илметил)-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-[(пропиламино)метил]-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(бутиламино)метил]-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-[(пропиламино)метил]-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид и

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-1[(трет-бутиламино)метил]-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-

тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид; или их фармацевтически приемлемые соли.

15. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

(7аS,8S,11аS)-8-(диметиламино)-2-[4-(диметиламино)фенил]-9,11а,13-тригидрокси-11,12-диоксо-7,7а,8,11,11а,12-гексагидронафтацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-2-трет-бутил-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-2-(4-метилфенил)-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-2-(3-фторфенил)-9,11а,13-тригидрокси-11,12-диоксо-7,7а,8,11,11а,12-гексагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-2-(4-цианофенил)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-2-[4-(диметиламино)фенил]-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-2-(5-трет-бутил-2-гидроксифенил)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-2-[4-(бензилокси)фенил]-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-2-(2,4-дигидроксифенил)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-(2,4,6-триметоксифенил)-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-(2,4,5-триэтоксифенил)-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-2-(1-метил-1Н-индол-2-ил)-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-2-(4-трет-бутилфенил)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид и

(6аR,7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-2-[4-(гексилокси)фенил]-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид

или их фармацевтически приемлемые соли.

16. Соединение по п.1, выбранное из группы

(6аR,7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-тиен-3-ил-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-2-(1-бензофуран-2-ил)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

(6аR,7аS,8S,11аS)-5,8-бис(диметиламино)-2-(2-фурил)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид,

{5-[(6аR,7аS,8S,11аS)-10-(аминокарбонил)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-2-ил]-2-фурил}

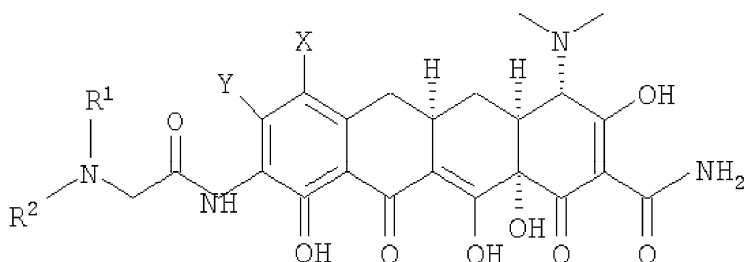
метил ацетат,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-бензотиен-3-ил)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид, (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-(1,3-тиазол-2-ил)-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид, (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диетиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-пиридин-4-ил-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид и (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-бис(диметиламино)-9,11а,12-тригидрокси-11,13-диоксо-2-пиридин-3-ил-6,6а,7,7а,8,11,11а,13-октагидротетрацен[2,1-d][1,3]оксазол-10-карбоксамид или фармацевтически приемлемые соли.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому пп.1-16 или их фармацевтически приемлемые соли совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

18. Способ лечения или сдерживания бактериальных инфекций у теплокровных животных, который включает в себя введение названным животным фармацевтически эффективного количества соединения по любому пп.1-11 или их фармацевтически приемлемых солей.

19. Способ получения химического соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли где

X выбран из водорода, amino, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, необязательно замещенного винила, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

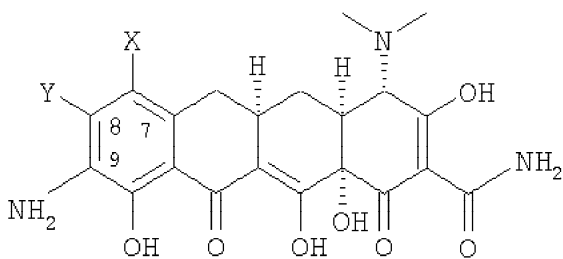
R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются независимо друг от друга H или алкил с 1-12 атомами углерода или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup> являются независимо друг от друга H или алкилом с 1-12 атомами углерода или R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup>, когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

Y выбран из водорода, алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, алкенила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода, винила, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

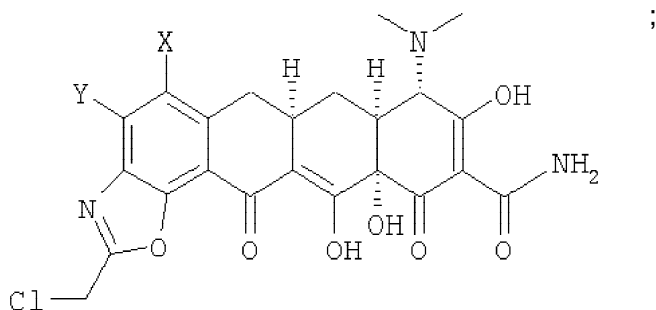
включающий в себя стадии:

а. взаимодействие 7,8-(замещенного)-9-амино-6-деметил-6-дезокситетрациклина формулы

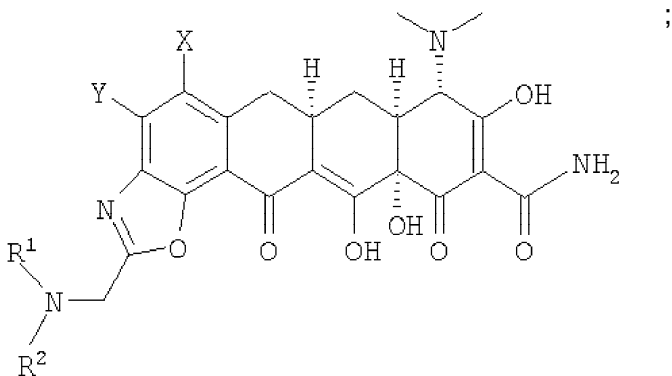


или его фармацевтически приемлемой соли,

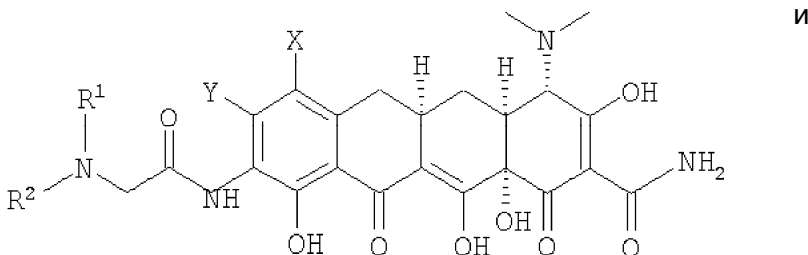
с 2-хлортриметоксиэтаном в апротонном растворителе с получением хлорсоединения формулы



в. взаимодействие хлорсоединения с амином  $R^1R^2NH$  с получением замещенного амина формулы



с. гидролиз замещенного амина кислотой с получением соединения формулы



д. выделение соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

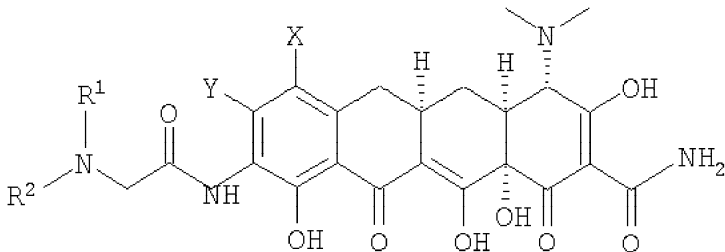
20. Способ по п.19, отличающийся тем, что X- это  $N(CH_3)_2$ .

21. Способ по п.19 или 20, отличающийся тем, что амин  $R^1R^2NH$  - это трет-бутил амин.

22. Способ по любому из пп.19 и 20, отличающийся тем, что апротонным растворителем является N,N-диметилформамид.

23. Способ по любому из пп.19 и 20, отличающийся тем, что получили 4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )]-4,7-бис(диметиламино)-9-[2-(1,1-диметилэтиламино)ацетиламино]-1,4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,11,12 $\alpha$ -октагидро-3,10,12,12 $\alpha$ -тетрагидрокси-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Способ получения соединения формулы



где X выбран из водорода, amino,  $NR^{11}R^{12}$ , алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, необязательно замещенного винила, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

$R^1$  и  $R^1$  являются независимо друг от друга H или алкилом с 1-12 атомами углерода или

$R^1$  и  $R^1$ , когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

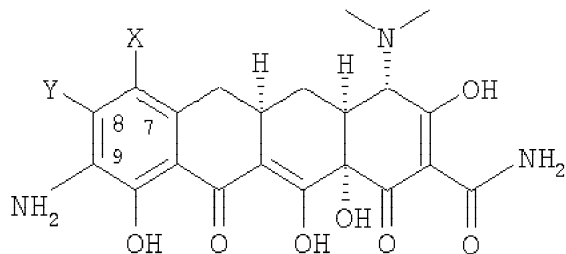


$R^{11}$  и  $R^{12}$  являются независимо друг от друга H или алкилом с 1-12 атомами углерода или

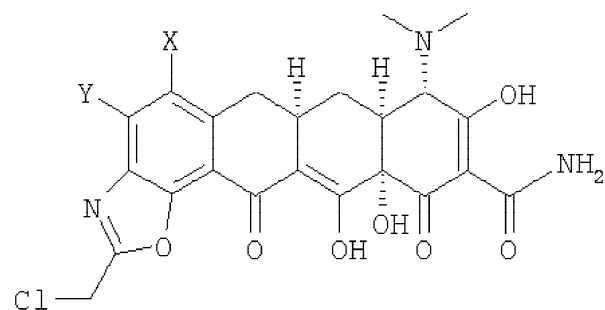
$R^{11}$  и  $R^{12}$ , когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

Y выбран из водорода, алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, винила, алкенила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

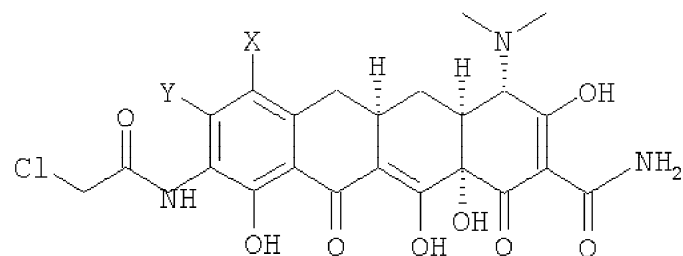
или его фармацевтически приемлемой соли включающей в себя стадии: а. взаимодействие 7,8-(замещенного)-9-амино-6-деметил-6-дезокситетрациклина формулы



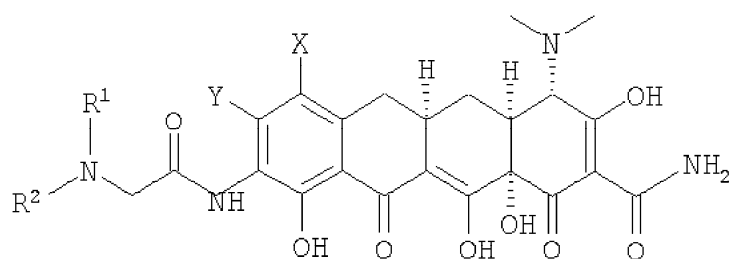
или его фармацевтически приемлемой соли, с 2-хлортриметоксиэтаном в апротонном растворителе с получением хлорсоединения формулы



б. взаимодействие хлорсоединения с кислотой с получением 9-(2-хлорметилкарбониламино)замещенного-6-деметил-6-дезокситетрациклина формулы



в. взаимодействие 9-(2-хлорметилкарбониламино)замещенного-6-деметил-6-дезокситетрациклина с амином  $R^1R^2NH$  с получением соединения формулы



д. выделение соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что X - это  $N(CH_3)_2$ .

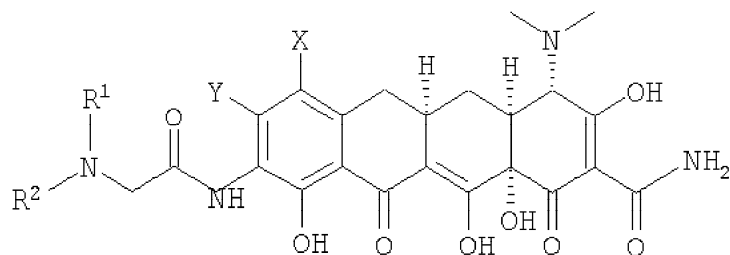
26. Способ по п.24 или п.25, отличающийся тем, что амин  $R^1R^2NH$  - это трет-бутил амин.

27. Способ по любому из пунктов с 24 по 25, отличающийся тем, что апротонным растворителем является N,N-диметилформамид.

28. Способ по любому из пунктов с 24 по 25, отличающийся тем, что получают 4S-

(4 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,5a $\alpha$ ,12a $\alpha$ )]-4,7-бис(диметиламино)-9-[2-(1,1-диметилэтиламино)ацетиламино]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидро-3,10,12,12a-тетрагидрокси-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

#### 29. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X выбран из водорода, amino, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, необязательно замещенного винила, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются независимо друг от друга H или алкилом с 1-12 атомами углерода или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

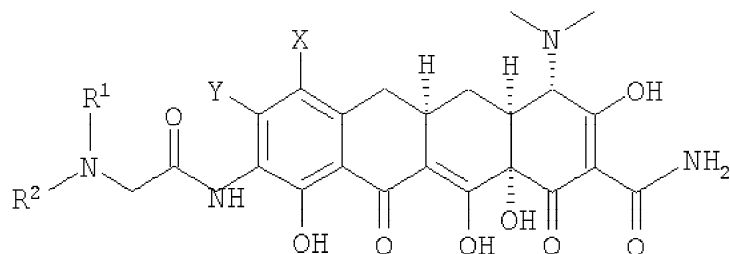
R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> являются независимо друг от друга H или алкилом с 1-12 атомами углерода или

R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup>, когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

Y выбран из водорода, алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, алкенила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода, винила, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

полученное по способу согласно любому из пп.19-23.

#### 30. Соединение формулы



где X выбран из водорода, amino, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, необязательно замещенного винила, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются независимо друг от друга H или алкилом с 1-12 атомами углерода или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

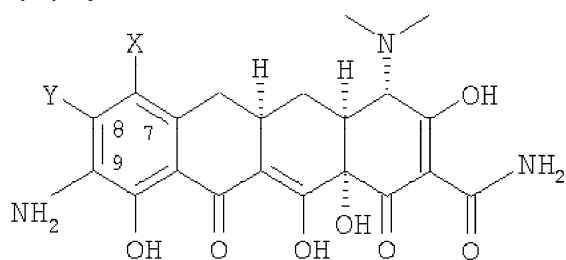
R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> являются независимо друг от друга H или алкилом с 1-12 атомами углерода или

R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup>, когда необязательно выбраны вместе с атомом азота, с которым каждый из них связан, образуют 3-7-членное насыщенное углеводородное кольцо;

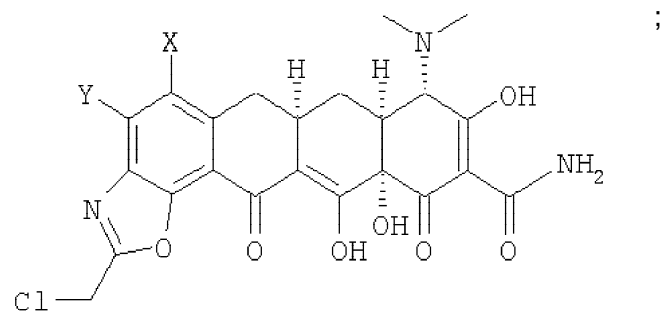
Y выбран из водорода, алкила с 1-12 необязательно замещенными атомами углерода, арила с 6, 10 или 14 необязательно замещенными атомами углерода, алкенила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода, винила, алкинила с 2-12 необязательно замещенными атомами углерода и галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль, полученное по способу согласно любому из пп.24-28.

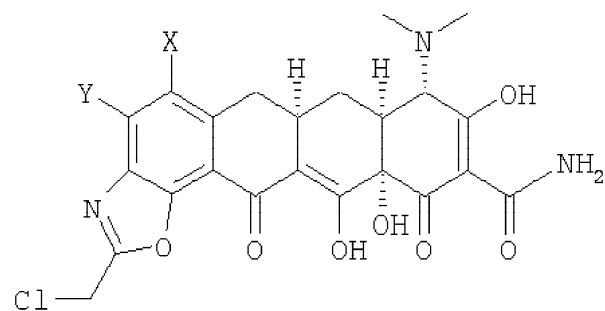
31. Способ получения соединения формулы I по п.1, который включает в себя  
 а. взаимодействие 7,8-(замещенного)-9-амино-6-деметил-6-дезокситетрациклина  
 формулы



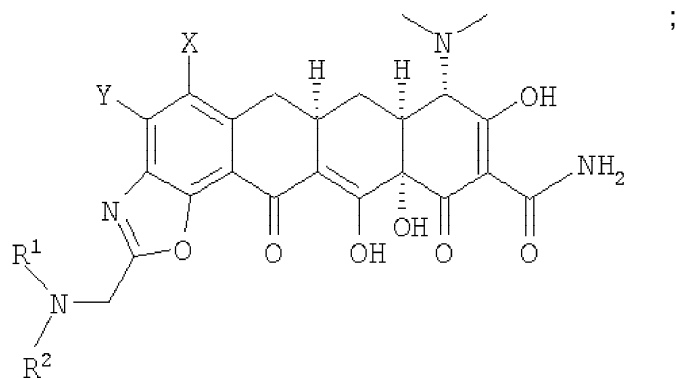
или его фармацевтически приемлемой соли,  
 с 2-хлортриметоксиэтаном в апротонном растворителе с получением хлорсоединения  
 формулы



где переменные те, что определены в п.1; или  
 б. взаимодействие хлорсоединения формулы



где переменные те, что определены в п.1; с амином  $R^1R^2NH$  с получением замещенного  
 амина формулы



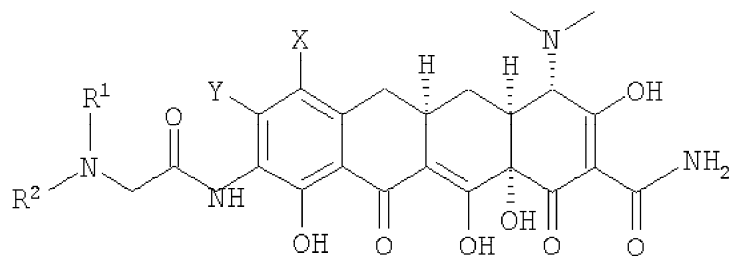
или

с. превращение основного соединения формулы I, определенного в п.1, в его  
 фармацевтически приемлемую соль и наоборот.

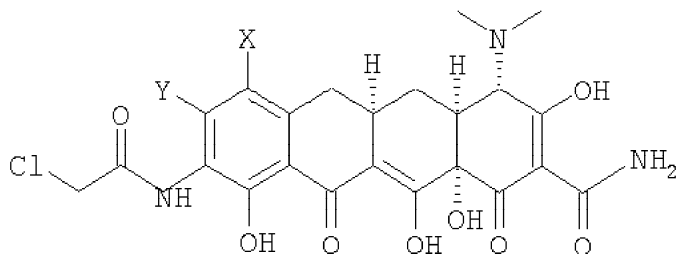
32. Способ получения соединения формулы

RU 2006118367 A

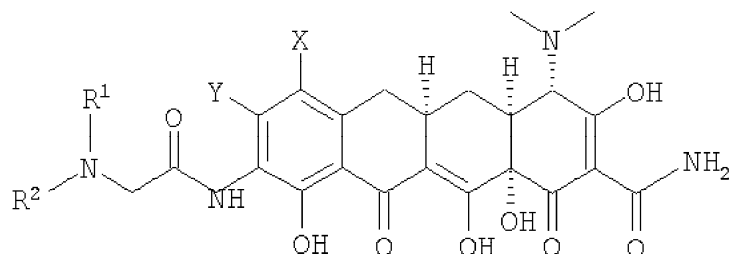
RU 2006118367 A



где переменные те, что определены в п.34, который включает в себя  
 а) взаимодействие 9-(2-хлорметилкарбониламино)замещенного-6-деметил-6-дезокситетрациклина формулы

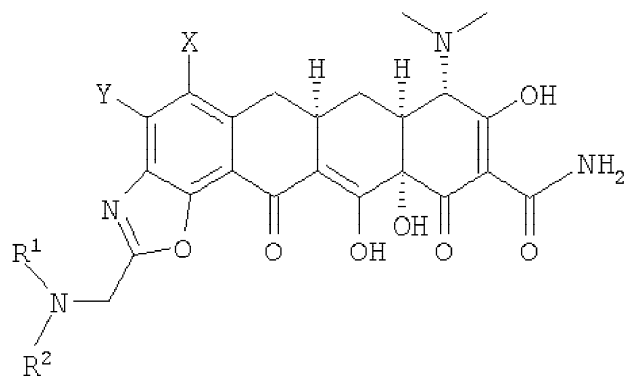


с амином  $R^1R^2NH$  с получением соединения формулы

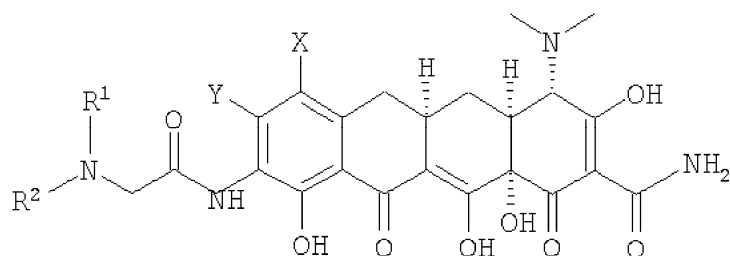


или

б) гидролиз замещенного амина формулы



где переменные те, что определены в п.29, кислотой с получением соединения формулы



и при желании превращение продукта в его фармацевтически приемлемую соль.

RU 2006118367 A

RU 2006118367 A