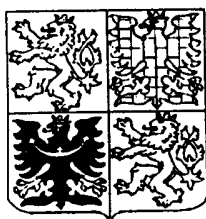


ČESKÁ  
REPUBLICA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 1577-93

(13) A3

5(51)

C 07 C 233/65

C 07 C 15/38

C 07 C 231/12

(22) 04.08.93

(32) 13.08.92

(31) 92/928588

(33) US

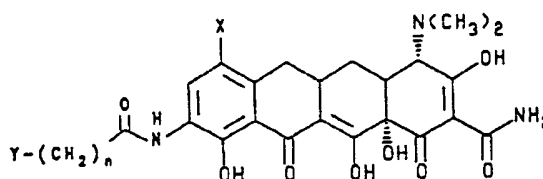
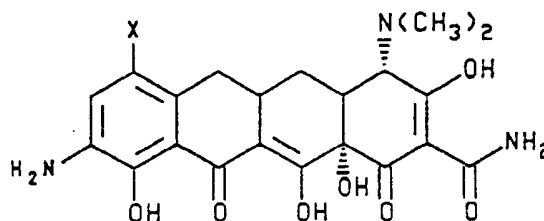
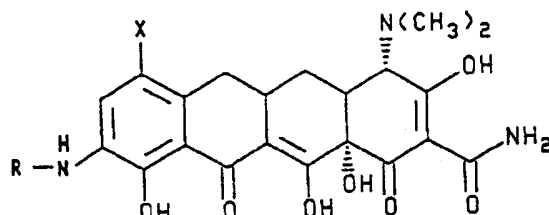
(40) 16.03.94

(71) AMERICAN CYANAMID COMPANY, Wayne, New Jersey, US;

(72) Sum Phaik-Eng, Pomona, New York, US;  
Lee Ving J., Monsey, New York, US;

(54) Způsob výroby  
7-(substituovaných)-9-/(substituovaný  
glycyl)-amido/-6-demethyl-6-deoxytetracyklinů

(57) Je popsán způsob výroby 7-(substituovaných)-9-/(substituovaný glycyl)amido/-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu obecného vzorce, kde X je amino, skupina  $-NR^1R^2$  nebo brom, chlor, fluor a jod, přičemž v případě, že X je  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  je atom vodíku,  $R^2$  je methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl, když  $R^1$  je methyl nebo ethyl,  $R^2$  je methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl, když  $R^1$  je n-propyl,  $R^2$  je n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl, když  $R^1$  je 1-methylethyl,  $R^2$  je n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl, když  $R^1$  je n-butyl,  $R^2$  je n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl a když  $R^1$  je 1-methylpropyl,  $R^2$  je 2-methylpropyl; R je  $R^4(CH)_nCO-$ , kde n je 0 až 4 a když n je 0,  $R^4$  je a-aminoalkyl s 1 až 4 C, a-aralkylamino a její enantiomery; když n je 1 až 4,  $R^4$  je amino; alkylamino a cyklopropylamino, cyklobutylamino, benzylamino nebí fenylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidiny, 2-methylpyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, imidazoly, 1-pyrroly, 1-(1,2,3-triazoly) a 4-(1,2,4-triazoly); karboxyalkylamino se 2 až 4 atomy C v alkyly. Způsob se provádí tak, že se 9-amino-7-(subst.)-6-demethyl-6-deoxytetracyklin obecného vzorce nechá reagovat s halogenacylhalogenidem  $Y(CH_2)_nC(O)Q$  kde Q je halogen a Y je halogenalkyl s 1 až 4 C (když n=0) a halogen nebo O-toluen-, O-methyl- nebo trifluormethylsulfonát (n=1-4) a vzniklý 9-(halogenacyl)amido/-7-(subst.)-6-6-demethyl-6-deoxytetracyklin (II) se nechá reagovat s nukleofilem  $R^4H$ . Řešení se také týká výroby vhodného meziprojektu obecného vzorce II.



Způsob výroby 7-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyloamido)]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinů

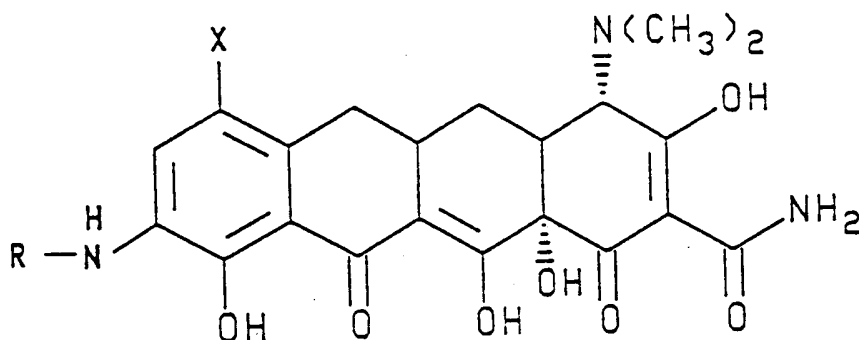
Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby [4S-(4alfa,12aalfa)]-4-(dimethylamino)-7-(substituovaných)-9-[[substituovaný-amino)substituovaný]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidů, které jsou dále označovány názvem 7-(substituovaný)-9-[(substituovaný glycyloamido)]-6-demethyl-6-deoxytetracykliny. Tyto látky jsou užitečné jako antibiotika.

Vynález se také týká způsobu výroby nových přímých nebo rozvětvených 9-[(halogenacyloamido)]-7-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinových meziproductů, které jsou užitečné při výrobě nových sloučenin podle tohoto vynálezu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob výroby 7-(substituovaný)-9-[(substituovaný glycyloamido)]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinů obecného vzorce I



(I)

kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

příčemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje atom vodíku,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl;

když  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

když  $R^1$  představuje n-propyl,

$R^2$  představuje n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

když  $R^1$  představuje 1-methylethyl,

$R^2$  představuje n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

když  $R^1$  představuje n-butyl;

$R^2$  představuje n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl

a když  $R^1$  představuje 1-methylpropyl,

$R^2$  představuje 2-methylpropyl;

$R$  představuje zbytek obecného vzorce  $R^4(CH)_nCO-$ , v němž  $n$  představuje číslo s hodnotou 0 až 4,

příčemž když  $n$  představuje číslo 0,

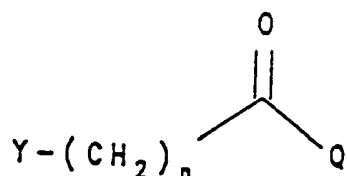
$R^4$  představuje  $\alpha$ -aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího  $\alpha$ -aminomethyl,  $\alpha$ -aminoethyl,  $\alpha$ -aminopropyl,  $\alpha$ -aminobutyl a enantiomery těchto  $\alpha$ -aminoalkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku];  $\alpha$ -aralkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího fenylglycylskupinu a enantiomery této  $\alpha$ -aralkylaminoskupiny];

a když  $n$  představuje číslo 1 až 4,

$R^4$  představuje aminoskupinu; monosubstituovanou alkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem (v nichž je alkyl zvolen ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, n-pentyl, 2-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3-methylpentyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl a 1-methyl-2-ethylpropyl), cyklopropylaminoskupinu, cyklobutylaminoskupinu, benzylaminoskupinu a fenylaminoskupinu]; disubstituovanou aminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího dimethylamino, diethylamino, methyl(butyl)amino, ethyl(1-methyl-ethyl)amino, monomethylbenzylamino, aziridinyl,

azetidinylyl, pyrrolidinylyl, 2-methylpyrrolidinylyl, piperidinylyl, morfolinylyl, imidazolyl, 1-pyrrolyl, 1-(1,2,3-triazolyl) a 4-(1,2,4-triazolyl)]; karboxyalkylaminoskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku [zvolenou ze souboru zahrnujícího zbytek kyseliny aminoctové,  $\alpha$ -aminopropionové a enantiomery těchto karboxyalkylaminoskupin se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku];

jehož podstata spočívá v tom, že se halogenacylhalogenid obecného vzorce



kde n má výše uvedený význam, přičemž když n představuje číslo 0,

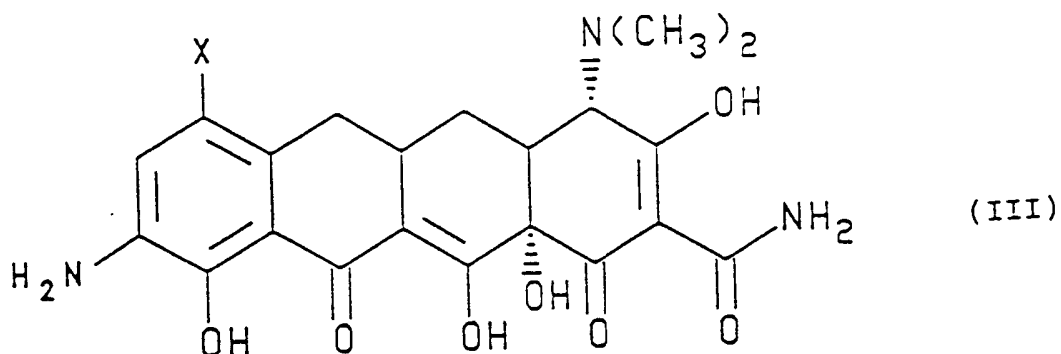
Y představuje přímou nebo rozvětvenou  $\alpha$ -halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího brommethyl, chlormethyl, jodmethyl,  $\alpha$ -bromethyl,  $\alpha$ -chlorethyl,  $\alpha$ -brombutyl a  $\alpha$ -chlorisobutyl];

a když n představuje číslo 1 až 4,

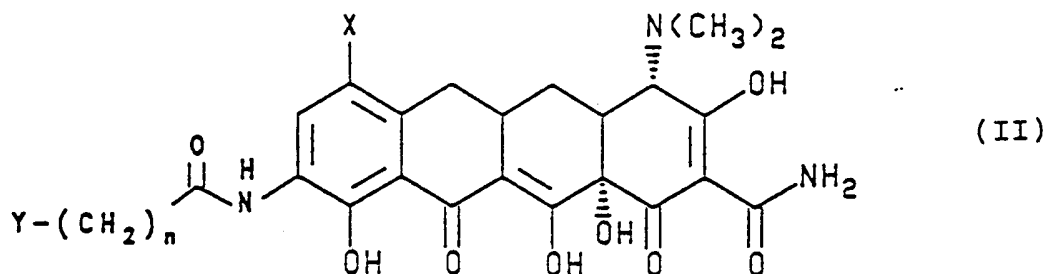
Y představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, jodu a fluoru], O-toluensulfonátový, O-methylsulfonátový nebo trifluormethylsulfonátový zbytek; a

Q představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, fluoru a jodu],

nechá reagovat s 9-amino-7-(substituovanou)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinovou sloučeninou obecného vzorce III



kde X má výše uvedený význam nebo její farmakologicky vhodnou organickou nebo anorganickou solí, za vzniku 9-[(halogenacyl)amido]-7-(substituovaného)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinového meziproduktu obecného vzorce II



kde X, Y a n mají výše uvedený význam, nebo jeho soli s organickou nebo anorganickou kyselinou, načež se tento meziprodukt, 9-[(halogenacyl)amido]-7-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklin nebo jeho farmakologicky vhodná organická nebo anorganická sůl, nechá reagovat s nukleofilní sloučeninou obecného vzorce  $R^4H$ , kde  $R^4$  má výše uvedený význam, za vzniku 7-(substituované)-9-[(substituovaný glycyloamido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinové sloučeniny obecného vzorce I nebo její organické nebo anorganické soli.

Tento nový postup představuje účinný způsob výroby 7-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyloamido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinů nebo jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí. Způsob podle vynálezu umožňuje získat tyto sloučeniny ve dvou reakcích. První reakce vede ke vzniku obvyklého meziprojektu, 9-[(halogenacyloamido]-7-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu, nebo jeho farmakologicky vhodné organické nebo anorganické soli. Druhá reakce umožňuje reakci tohoto obvyklého meziprojektu s velkou řadou aminů, což vede ke vzniku širokého spektra 7-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyloamido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinových sloučenin nebo jejich farmakologicky vhodných organických nebo anorganických solí. Odstraní se nutnost používat obtížných chránících skupin a dosáhne se možnosti získat tyto konečné produkty pouze ve dvou reakcích.

Přednostní způsob podle vynálezu zahrnuje způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

přičemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje atom vodíku,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl;

a když  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, nebo n-butyl;

R představuje zbytek obecného vzorce  $R^4(CH)_nCO-$ , v němž  $n$  představuje číslo s hodnotou 0 až 4,

příčemž když  $n$  představuje číslo 0,

$R^4$  představuje  $\alpha$ -aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího  $\alpha$ -aminomethyl,  $\alpha$ -aminoethyl,  $\alpha$ -aminopropyl,  $\alpha$ -aminobutyl a enantiomery těchto  $\alpha$ -aminoalkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku];  $\alpha$ -aralkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího fenylglycylskupinu a enantiomery této  $\alpha$ -aralkylaminoskupiny];

když  $n$  představuje číslo 1 až 4,

$R^4$  představuje aminoskupinu; monosubstituovanou alkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku spřímým nebo rozvětveným řetězcem (v nichž je alkyl zvolen ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl, *n*-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, *n*-pentyl, 2-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl, *n*-hexyl, 1-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3-methylpentyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl a 1-methyl-2-ethylpropyl), cyklopropylaminoskupinu, cyklobutylaminoskupinu, benzylaminoskupinu nebo fenylaminoskupinu]; disubstituovanou aminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího dimethylamino, diethylamino, methyl(butyl)amino, ethyl(1-methyl-ethyl)amino, monomethylbenzylamino, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, 2-methylpyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, imidazolyl, 1-pyrrolyl,



1-(1,2,3-triazolyl) a 4-(1,2,4-triazolyl)];  
karboxyalkylaminoskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v  
alkylovém zbytku [zvolenou ze souboru zahrnujícího  
zbytek kyseliny aminoctové,  $\alpha$ -aminopropionové a  
enantiomery těchto karboxyalkylaminoskupin se 2 až  
4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku];

a jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických  
solí.

Obzvláštní přednost se dává způsobu výroby sloučenin  
obecného vzorce I, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  
 $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího  
brom, chlor, fluor a jod,

příčemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  
 $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje atom vodíku,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl,  
n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo  
1,1-dimethylethyl,

když  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl,  
n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

R představuje zbytek obecného vzorce  $R^4(CH)_nCO-$ , v  
němž n představuje číslo s hodnotou 0 až 4,

příčemž když n představuje číslo 0,

R<sup>4</sup> představuje  $\alpha$ -aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího  $\alpha$ -aminomethyl,  $\alpha$ -aminoethyl,  $\alpha$ -aminopropyl,  $\alpha$ -aminobutyl a enantiomery těchto  $\alpha$ -aminoalkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku];  $\alpha$ -aralkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího fenylglycylskupinu a enantiomery této  $\alpha$ -aralkylaminoskupiny];

a když n představuje číslo 1 až 4,

R<sup>4</sup> představuje aminoskupinu; monosubstituovanou alkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem (v nichž je alkyl zvolen ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, n-pentyl, 2-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3-methylpentyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl a 1-methyl-2-ethylpropyl), cyklopropylaminoskupinu, cyklobutylaminoskupinu a benzylaminoskupinu]; disubstituovanou aminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího dimethylamino, diethylamino, methyl(butyl)amino, ethyl(1-methylethyl)amino, monomethylbenzylamino, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, 2-methylpyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, imidazolyl, 1-pyrrolyl, 1-(1,2,3-triazolyl) a 4-(1,2,4-triazolyl)]; karboxyalkylaminoskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku [zvolenou ze souboru zahrnujícího zbytek kyseliny aminoctové,  $\alpha$ -aminopropionové a enantiomery těchto

karboxyalkylaminoskupin se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku];

a jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí.

Největší přednost se dává způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

přičemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje atom vodíku,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl,

když  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

R představuje zbytek obecného vzorce  $R^4(CH)_nCO-$ , v němž n představuje číslo s hodnotou 0 až 4,

přičemž když n představuje číslo 0,

$R^4$  představuje  $\alpha$ -aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího  $\alpha$ -aminomethyl,  $\alpha$ -aminoethyl,  $\alpha$ -aminopropyl,  $\alpha$ -aminobutyl a enantiomery těchto  $\alpha$ -aminoalkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku];

když n představuje číslo 1 až 4,

R<sup>4</sup> představuje aminoskupinu; monosubstituovanou alkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem (v nichž je alkyl zvolen ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, n-pentyl, 2-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3-methylpentyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl a 1-methyl-2-ethylpropyl), cyklopropylaminoskupinu, cyklobutylaminoskupinu a benzylaminoskupinu]; disubstituovanou aminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího dimethylamino, diethylamino, methyl(butyl)amino, ethyl(1-methylethyl)amino, monomethylbenzylamino, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, 2-methylpyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, imidazolyl a 1-pyrrolyl]; karboxyalkylaminoskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku [zvolenou ze souboru zahrnujícího zbytek kyseliny aminoctové];

a jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí.

Zvláštní pozornost je upřena na způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

příčemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl nebo ethyl;

R představuje zbytek obecného vzorce  $R^4(CH)_nCO-$ , v němž n představuje číslo s hodnotou 0 až 4,

příčemž když n představuje číslo 0,

$R^4$  představuje  $\alpha$ -aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího  $\alpha$ -aminomethyl,  $\alpha$ -aminoethyl, a enantiomery těchto  $\alpha$ -aminoalkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku];

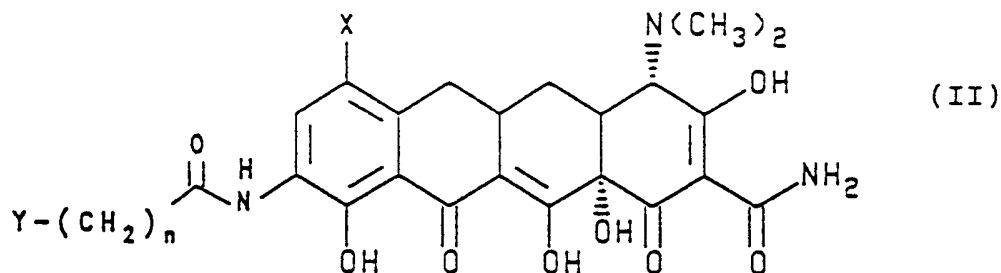
a když n představuje číslo 1 až 4,

$R^4$  představuje aminoskupinu; monosubstituovanou alkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem (v nichž je alkyl zvolen ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, n-pentyl a n-hexyl) cyklopropylaminoskupinu a benzylaminoskupinu]; disubstituovanou aminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího dimethylamino, diethylamino, methyl(butyl)amino, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny a 1-imidazolyl];

a jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí.

Předmětem vynálezu je také způsob výroby nových přímých nebo rozvětvených 9-[(halogenacyl)amidó]-7-(substi-

tuovaných)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinových meziproduktů, které jsou užitečné při výrobě výše definovaných sloučenin obecného vzorce I. Tyto meziprodukty zahrnují sloučeniny obecného vzorce II



kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod;

přičemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje atom vodíku,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl;

když  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

když  $R^1$  představuje n-propyl,

$R^2$  představuje n-propyl, 1-methylethyl,

n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

když  $R^1$  představuje 1-methylethyl

$R^2$  představuje n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

když  $R^1$  představuje n-butyl

$R^2$  představuje n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

a když  $R^1$  představuje 1-methylpropyl

$R^2$  představuje 2-methylpropyl;

n představuje číslo 0 až 4, přičemž když n představuje číslo 0,

Y představuje přímou nebo rozvětvenou  $\alpha$ -halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího brommethyl, chlormethyl, jodmethyl,  $\alpha$ -bromethyl,  $\alpha$ -chlor-ethyl,  $\alpha$ -brombutyl a  $\alpha$ -chlorisobutyl];

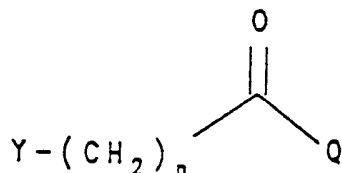
a když n představuje číslo 1 až 4,

Y představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, jodu a fluoru], O-toluensulfonátový, O-methylsulfonátový nebo trifluormethylsulfonátový zbytek;

a jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí.

Podstata nového způsobu výroby meziproduktů

obecného vzorce II spočívá v tom, že se 9-amino-7-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklin nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



kde Y, n a Q mají výše uvedený význam.

Přednostní způsob podle vynálezu zahrnuje způsob výroby sloučenin obecného vzorce II, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

příčemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  a  $\text{R}^1$  představuje atom vodíku,

$\text{R}^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl,

když  $\text{R}^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$\text{R}^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, nebo n-butyl;

n představuje číslo 0 až 4, přičemž když n představuje číslo 0,



Y představuje přímou nebo rozvětvenou  $\alpha$ -halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího brommethyl, chlormethyl, jodmethyl,  $\alpha$ -brommethyl,  $\alpha$ -chlorethyl,  $\alpha$ -brombutyl a  $\alpha$ -chlorisobutyl];

a když n představuje číslo 1 až 4,

Y představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, jodu a fluoru], O-toluensulfonátový, O-methylsulfonátový nebo trifluormethylsulfonátový zbytek;

a jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí.

Obzvláštní přednost se dává způsobu výroby sloučenin obecného vzorce II, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

přičemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje atom vodíku,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl,

když  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

n představuje číslo 0 až 4, přičemž když n představuje číslo 0,

Y představuje přímou nebo rozvětvenou  $\alpha$ -halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího brommethyl, chlormethyl, jodmethyl,  $\alpha$ -brommethyl,  $\alpha$ -chlorethyl,  $\alpha$ -brombutyl a  $\alpha$ -chlorisobutyl];

a když n představuje číslo 1 až 4,

Y představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, jodu a fluoru], O-toluensulfonátový, O-methylsulfonátový nebo trifluormethylsulfonátový zbytek;

a jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí.

Největší přednost se dává způsobu výroby sloučenin obecného vzorce II, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

přičemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje atom vodíku,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl,

když  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

n představuje číslo 0 až 4, přičemž když n představuje číslo 0,

Y představuje přímou nebo rozvětvenou  $\alpha$ -halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího brommethyl, chlormethyl, jodmethyl,  $\alpha$ -brommethyl,  $\alpha$ -chlorethyl,  $\alpha$ -brombutyl a  $\alpha$ -chlorisobutyl];

a když n představuje číslo 1 až 4,

Y představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, jodu a fluoru], O-toluensulfonátový, O-methylsulfonátový nebo trifluormethylsulfonátový zbytek;

a jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí.

Zvláštní pozornost je upřena na způsob výroby sloučenin obecného vzorce II, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

přičemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl nebo ethyl;

n představuje číslo 0 až 4, přičemž když n představuje číslo 0,

Y představuje přímou nebo rozvětvenou  $\alpha$ -halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího brommethyl, chlormethyl, jodmethyl,  $\alpha$ -brommethyl,  $\alpha$ -chlorethyl,  $\alpha$ -brombutyl a  $\alpha$ -chlorisobutyl];

a když n představuje číslo 1 až 4,

Y představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, jodu a fluoru], O-toluensulfonátový, O-methylsulfonátový nebo trifluormethylsulfonátový zbytek;

a jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí.

Následuje podrobný popis přednostních provedení vynálezu. Nový způsob podle vynálezu, který je znázorněn ve schématu III, představuje snadný způsob výroby 7-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinových sloučenin nebo jejich farmakologicky vhodných organických a anorganických solí. Tímto novým způsobem je možno připravit některé 7-(substituované)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracykliny nebo jejich farmakologicky vhodné organické nebo anorganické soli, které by bylo možno jinak velmi obtížně připravit za použití postupů podle dosavadního stavu techniky, které jsou znázorněny ve schématech I a II.

Schéma I

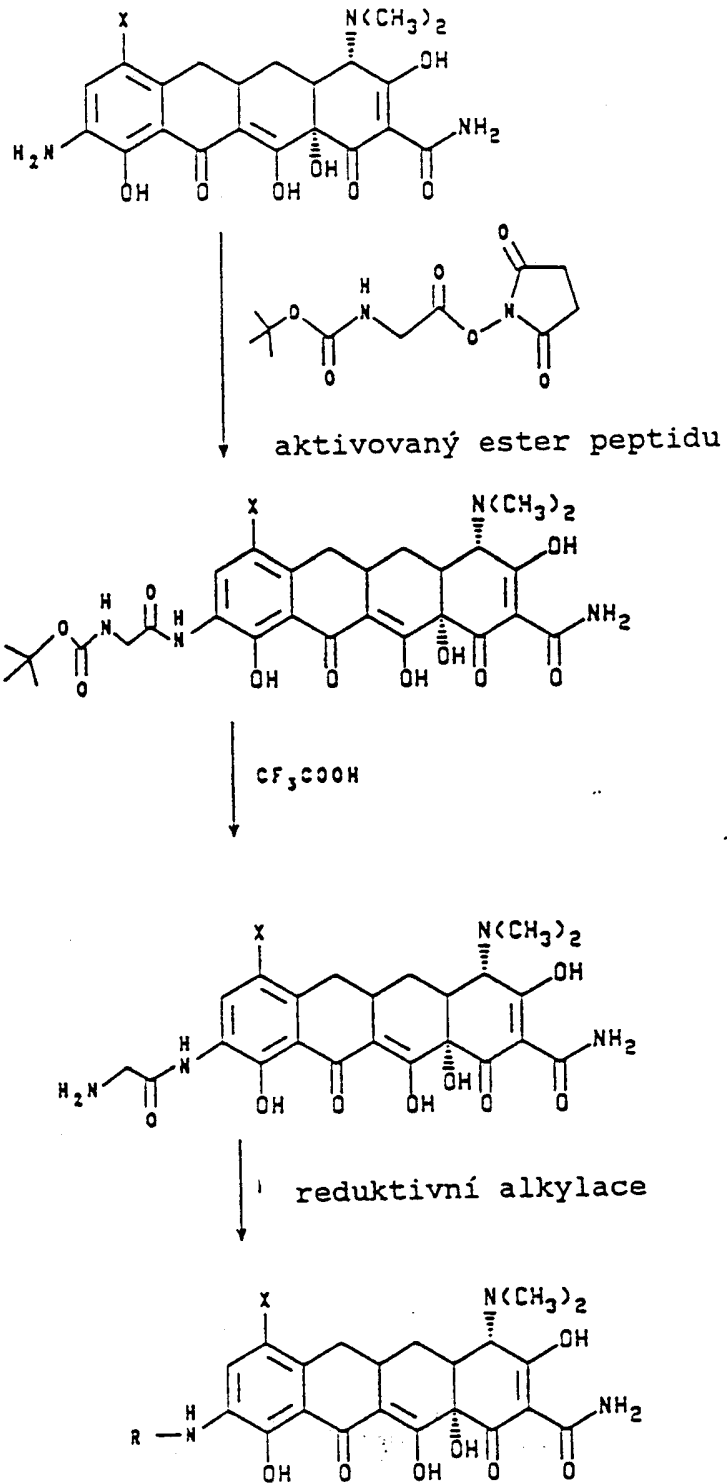


Schéma II

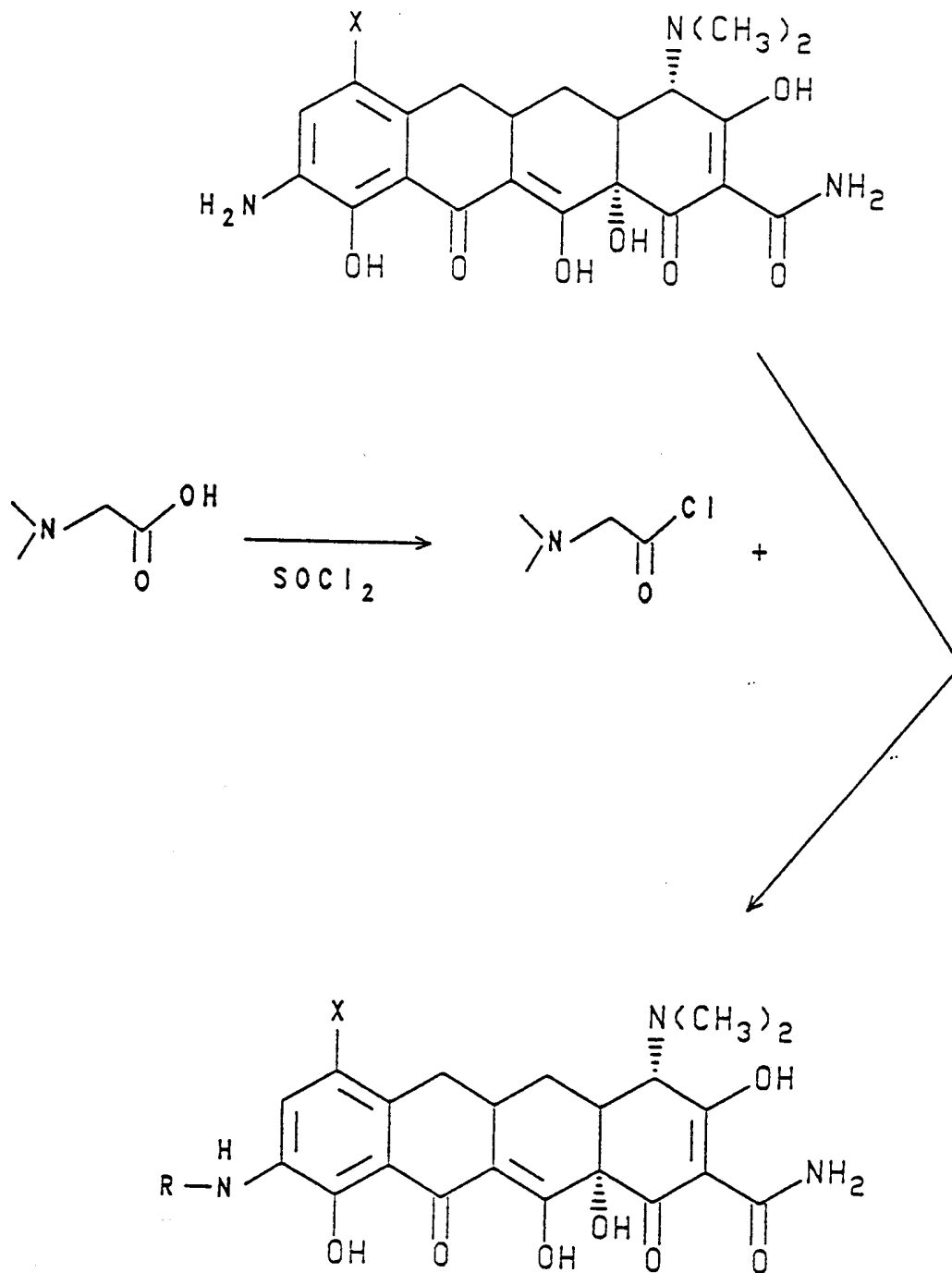
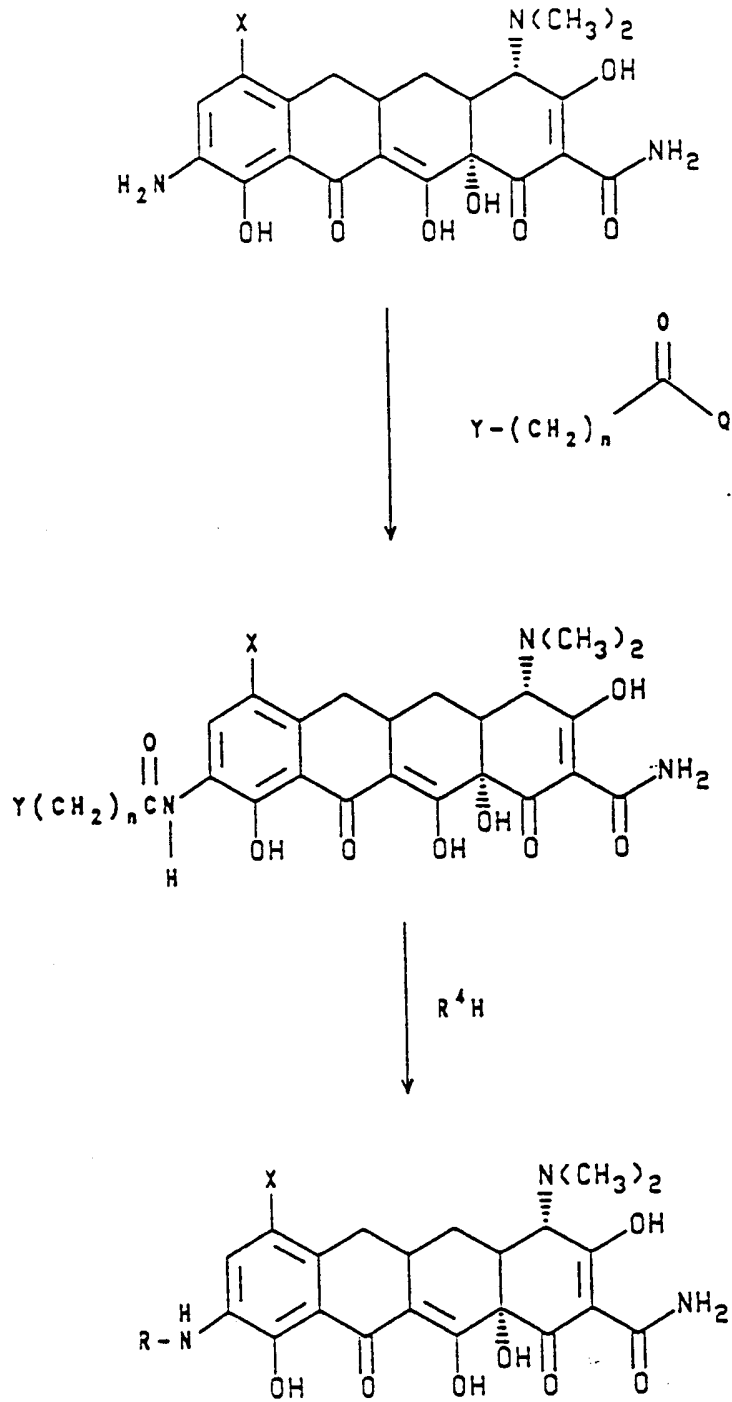


Schéma III



Metoda znázorněná ve shematu I je založena na reduktivní N-alkylaci 9-(glycylamido)-7-(substituovaného)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu. Těto metody je možno použít pouze tehdy, když jsou na dusíku přítomny dva totožné substituenty. Postupné zavádění dvou různých substituentů na atom dusíku není proveditelné, poněvadž podmínky reduktivní alkylace jsou takové, že k substituci obou vodíkových atomů dochází zároveň. Způsobem znázorněným ve shematu I by tedy nebylo možno účinně zavést jediný substituent. Kromě toho, při úvodní reakci terc.butylesteru (sukcinyloxykarbonyl)-methylkarbamové kyseliny s příslušným 9-amino-7-(substituovaným)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinem se dosahuje pouze nízkých výtěžků.

Způsob znázorněný ve shematu II je založen na tvorbě chloridu kyseliny z mono- nebo disubstituované ( $C_1$  až  $C_6$ ) aminosubstituované kyseliny a reakci takto vzniklého chloridu kyseliny s aminem v poloze 9 9-amino-7-(substituovaného)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu. Chlorid kyseliny se obvykle vyrábí reakcí vhodného mono- nebo disubstituovaného aminu se substituenty s 1 až 6 atomy uhlíku buď s halogenoctovými kyselinami (nebo jejich estery) nebo jejich syntetickými ekvivalenty, například p-toluensulfonyloxyoctovou kyselinou nebo methansulfonyloxyoctovou kyselinou. V případě N-(monosubstituovaných)aminokyselin se způsobu znázorněného ve shematu II může použít pouze přes použití chránících skupin na atomu dusíku. Chránicí skupiny však musí přežít reakce, kterými se tvoří acylchlorid a současně se musí snadno odštěpit z konečných produktů bez toho, že by došlo k poškození připojeného tetracyklinového jádra. Zavádění chránících skupin při tomto postupu představuje přídatné kroky a komplikuje celý postup. Při způsobu, který je znázorněn ve shematu II se každá nová strukturní jednotka, například 7-(substituovaný)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklin vyrábí postupem,



který zahrnuje minimálně čtyři syntetické stupně a dokonce až osm syntetických stupňů.

Naproti tomu, při novém způsobu podle vynálezu se konečné produkty získají pouze ve dvou syntetických stupních. Při způsobu podle vynálezu, který je znázorněn ve schématu III, zavádění monosubstituovaných aminů nebo disubstituovaných aminů se substituenty s 1 až 6 atomy uhlíku do 9-[(halogenacyl)amino]-7-(substituovaných)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinů nevyžaduje použití chránících skupin na dusíku. Tento postup tedy umožňuje používat strukturně jedinečných a chemicky citlivých aminů, například aminů, které se mohou rozložit nadbytkem kyseliny. Těchto drahých aminů se může při způsobu podle vynálezu používat s vysokou pracovní účinností. Jelikož mnohé aminy jsou těkavé, jejich odstraňování z reakční směsi vakuovou destilací snižuje na minimum tvorbu vedlejších produktů, které by mohly komplikovat způsob čištění. Kromě toho, tyto aminy by také bylo možno regenerovat pro další použití. Nejdůležitější však je, že lze způsobem podle vynálezu pouze ve dvou syntetických stupních získat mnohem širší rozsah struktur.

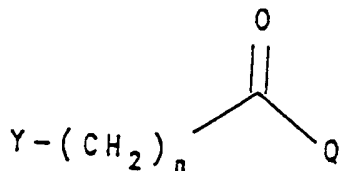
Při novém způsobu podle tohto vynálezu, který je znázorněn ve schematu III, se výchozí 9-amino-7-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklin nebo jeho farmakologicky vhodná organická nebo anorganická sůl, smíchá s

a) polárním aprotickým rozpouštědlem, jako je 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon, dále označovaný zkratkou DMPU, hexamethylfosforamid, dále označovaný zkratkou HMPA, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrolidon, 1,2-dimethoxyethan nebo jejich ekvivalenty;

b) inertním rozpouštědlem, jako je acetonitril, methylenchlorid, tetrahydrofuran, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrachlorethan, diethylether, terc.butylmethylether, isopropylether nebo jejich ekvivalenty,

c) bázi, jako je uhličitán sodný, hydrogenuhlíčan sodný, octan sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhlíčan draselný, triethylamin, uhličitán cesný, uhličitán lithný nebo jejich hydrogenuhlíčitanové ekvivalenty; a

d) přímým nebo rozvětveným halogenacylhalogenidem obecného vzorce



kde Y, n a Q mají výše uvedený význam; jako je bromacetyl-

bromid, chloracetylchlorid nebo 2-brompropionylbromid, přičemž oba halogeny v halogenacylhalogenidu mohou být stejné nebo různé a jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího chlor, brom, jod a fluor; a

e) směs se udržuje po dobu 0,5 až 5 hodin při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku reakční směsi;

za vzniku odpovídajícího 9-[(halogenacyl)amido]-7-(substituovaného)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu nebo jeho farmakologicky vhodné organické nebo anorganické soli.

7-(substituovaný)-9-[(substituovaný glycylo)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklin nebo jeho farmakologicky vhodná organická nebo anorganická sůl se vyrábí tak, že se na 9-[(halogenacyl)amido]-7-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklin nebo jeho farmakologicky vhodnou organickou nebo anorganickou sůl působí pod atmosférou argonu, dusíku nebo helia

a) nukleofilní sloučeninou obecného vzorce  $R^4H$ , kde  $R^4$  má výše uvedený význam, jako je amin nebo substituovaný amin, například methylamin, dimethylamin, ethylamin, n-butylamin, propylamin nebo n-hexylamin;

b) v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je DMPU, HMPA, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo polárním protickém rozpouštědle, jako je voda, methanol nebo jejich ekvivalenty;

c) po dobu 0,5 až 2 hodin při teplotě místnosti nebo při teplotě zpětného toku, za vzniku požadovaného 7-(substituovaného)-9-[(substituovaný glycylo)amido]-6-

demethyl-6-deoxytetracyklinu ebo jeho farmakologicky vhodné organické nebo anorganické soli.

V případě, že se mají získat soli 7-(substituovaného)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu s organickými nebo anorganickými kyselinami, může se používat způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru známy (viz například Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 411 až 415, . 1989). Odborníkům v tomto oboru je dobře známo, že se vhodné soli volí na základě jejich fyzikální a chemické stálosti, sypkosti, hygroskopičnosti a rozpustnosti. Přednostně se 7-(substituované)-9-[(substituovaný glycyl)amido]-6-demethyl-6-deoxytetracykliny získávají ve formě anorganických solí, jako jsou soli kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, jodovodíkové, fosforečné, dusičné nebo sírové nebo ve formě organických solí, jako ve formě acetátů, benzoátů, citrátů, solí cysteinu nebo jiných aminokyselin, fumarátů, glykolátů, maleátů, sukcinátů, tartrátů, alkylsulfonátů nebo arylsulfonátů. V závislosti na stechiometrii použitých kyselin dochází ke tvorbě solí na C(4)-dimethylaminoskupině (za použití jednoho ekvivalentu kyseliny) nebo jak na C(4)-dimethylaminoskupině, tak na substituentu ve skupině  $R^4$  (za použití dvou ekvivalentů kyseliny). Solím se dává přednost při orálním nebo parenterálním podávání.

Některé ze sloučenin uvedených ve schematu III obsahují na atomu uhlíku nesoucím substituent  $R^4$  asymetrická centra. Tyto sloučeniny se proto mohou vyskytovat přinejmenším ve dvou stereoisomerních formách. Do rozsahu tohoto vynálezu spadá jak způsob výroby racemické směsi stereoisomerů, tak způsob výroby všech stereoisomerů těchto sloučenin, ať již jsou prosté jiných stereoisomerů nebo jsou s těmito stereoisomery smíseny v jakémkoliv enantiomerním poměru. Absolutní konfigurace všech těchto sloučenin se může

stanovit konvenční rentgenovou krystalografií. V průběhu reakčních sekvencí zůstává stereochemie na centrech tetra-cyklinové jednotky (t.j. C-4, C-4a, C-5a a C-12a) netknuta.

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

#### Příklady provedení vynálezu

##### P ř í k l a d 1

Terc.butylester (sukcinyloxykarbonyl)methyl karbamové kyseliny

K roztoku 8,76 g N-(terc.butoxykarbonyl)glycinu a 5,75 g N-hydroxysukcinimidu ve 100 ml dioxanu a 160 ml 1,2-dimethoxyethanu o teplotě 5 °C se přidá 10,3 g dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se po dobu 24 hodin udržuje při teplotě 0 °C, potom se přefiltruje, zbytek na filtru se promyje dioxanem a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku, až do vzniku pevné látky. Pevná látka se trituruje s diethyletherem a vzniklý produkt se oddělí a vysuší. Získá se 12 g požadovaného meziproduktu.

Výše uvedený experimentální postup je postup známý z literatury, viz JACS, sv. 86, str. 1839 (1939).

##### P ř í k l a d 2

1,1-dimethylethylester [7S-(7alfa, 10aalfa)]-2-[[[9-(amino-karbonyl)-4,7-bis(dimethylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-

oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacenyl]-amino]-2-oxoethyl]karbamové kyseliny

Směs 0,850 g 9-amino-4,7-bis(dimethylamino)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu a 0,680 g octanu sodného ve 25 ml tetrahydrofuranu a 5 ml vody se 5 minut míchá při 25 °C. Ke vzniklému roztoku se přidá 0,359 g produktu z příkladu 1, směs se 2 hodiny míchá a potom extrahuje chloroformem. Organická vrstva se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 0,50 g požadovaného produktu.

MS (FAB): m/z 630 (MaH).

### P ř í k l a d 3

Mono(trifluoracetát) [4S-(4alfa, 12aalfa)]-9-[(aminoacetyl)-amino]-4,7-bis-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu

Roztok 0,030 g produktu z příkladu 2 a 1,0 ml kyseliny trifluoroctové se po dobu 24 hodin udržuje při teplotě místnosti a potom se za vakua zkoncentruje. Zbytek se trituruje s methanolem a vzniklá pevná látka se oddělí. Získá se 0,024 g požadovaného produktu.

MS (FAB): m/z 530 (M+H).

### P ř í k l a d 4

Hydrochlorid dimethylaminoacetylchloridu

Směs 15 g hydrochloridu N,N-dimethylglycinu (zpracovaného na prášek a vysušeného ve vakuové sušárně při 45 až 50 °C během 24 hodin) a 13,85 ml thionylchloridu se

velmi pomalu zahřívá v pískové lázni na 78°C a potom se při této teplotě udržuje po dobu 1,5 hodiny. Ke vzniklé směsi se přidá toluen a nadbytek kapaliny se odpipetuje. Tento stupeň se několikrát opakuje. Pevná látka se převede do Büchnerovy nálevky, promyje dichlormethanem a 24 hodin suší za vakua při 50 °C. Získá se 14,2 g požadovaného meziprojektu.

#### P ř í k l a d 5

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

Ke směsi 6,68 g disulfátu 9-amino-4,7-bis(dimethylamino)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu ve 120 ml DMPU a acetonitrilu se přidá 6,57 g uhličitanu sodného. Směs se 5 minut míchá a potom se k ní přidá 2,83 g produktu z příkladu 4. Reakční směs se 1 hodinu míchá, přefiltruje a filtrát se pomalu přidá ke směsi dichlormethanu a diethyletheru (1200 ml a 400 ml). Pevná látka se oddělí, rozpustí ve 250 ml methanolu a roztok se přidá pomalu do 1600 ml dichlormethanu. Sraženina se oddělí, promyje diethyletherem a vysuší. Získá se 5,75 g požadovaného produktu.  
MS(FAB): m/z 558 (M+H).

#### P ř í k l a d 6

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

K roztoku o teplotě místnosti, který se skládá z 0,334 g disulfátu 9-amino-4,7-bis(dimethylamino)-6-demethyl-

6-deoxytetracyklinu, 6 ml 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinonu (dále jen DMPU) a 2 ml acetonitrilu se přidá 0,318 g uhličitanu sodného. Směs se 5 minut míchá a potom se k ní přidá 0,068 g chloracetylchloridu. Reakční směs se 30 minut míchá, přefiltruje a filtrát se přikape do 100 ml diethyletheru obsahujícího 1 ml 1M kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru. Výsledná pevná látka se oddělí a vysuší. Získá se 0,340 g požadovaného meziprojektu.  
MS (FAB): m/z 549 (M+H).

#### P ř í k l a d 6A

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

Titulní sloučenina se připraví postupem popsáným v příkladu 6 za použití 0,51 g hydrochloridu 9-amino-4,7-bis(dimethylamino)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu, 50 ml DMPU, 5 ml acetonitrilu, 0,668 g uhličitanu sodného a 0,452 g chloracetylchloridu. Získá se 0,52 g požadovaného produktu ve formě volné báze.

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,3 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 4,45 (s, 2H).

#### P ř í k l a d 7

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

K roztoku 5,01 g 9-amino-4,7-bis(dimethylamino)-6-demethyl-6-deoxytetracyklindisulfátu, 100 ml DMPU a 25 ml acetonitrilu se přidá 5,0 g uhličitanu sodného. Reakční směs



se pod argonovou atmosférou míchá při teplotě místnosti po dobu 5 minut a potom se k ní přidá 3,03 g bromacetyl-bromidu. V míchání se pokračuje další hodinu a pevná látka se odfiltruje. Filtrát se pomalu přidá ke směsi isopropylalkoholu a diethyletheru (200 ml a 750 ml). Žlutá pevná látka se oddělí, promyje isopropylalkoholem a diethyletherem. Získá se 5,77 g požadovaného meziproduktu.  
MS (FAB): 593 (M+H).

P ř í k l a d 7A

[4S-(4alfa, 12aalfa)]-9-[(bromacetyl)amino]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu (volná báze)

K 0,20 g produktu z příkladu 7 ve 3 ml 1,3-dimethyl-2-imidazolidinonu se přidá 0,30 g hydrogenuhlíčitanu sodného. Reakční směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti a potom se přefiltruje. Filtrát se přidá k 15 ml diethyletheru a výsledná sraženina se oddělí. Získá se 0,150 g požadovaného meziproduktu ve formě volné báze.  
MS (FAB): 593 (M+H).

P ř í k l a d 8

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

Titulní sloučenina se připraví postupem popsáním v příkladu 6 za použití 0,668 g disulfátu 9-amino-4,7-bis(dimethylamino)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu, 6 ml DMPU, 2 ml acetonitrilu, 0,636 g uhličitany sodného a 0,215

g bromacetylchloridu. Získá se 0,7 g požadovaného meziprojektu.

MS (FAB): m/z 593 (M+H).

P ř í k l a d 9

Hydrobromid [4S-(4alfa, 12aalfa)]-9-[(brom-1-oxopropyl)amino]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu

Titulní sloučenina se připraví postupem popsáným v příkladu 6 za použití 1,00 g disulfátu 9-amino-4,7-bis(dimethylamino)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu, 1,0 g uhličitanu sodného a 0,648 g 2-brompropionylbromidu. Získá se 0,981 g požadovaného meziprojektu.

MS (FAB): 607 (M+H).

P ř í k l a d 10

Dihydrochlorid [4S-(4alfa, 12aalfa)]-9-[(4-brom-1-oxobutyl)amino]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu

Titulní sloučenina se připraví postupem popsáným v příkladu 6 za použití 1,34 g disulfátu 9-amino-4,7-bis(dimethylamino)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinu, 24 ml DMPU, 8 ml acetonitrilu a 0,389 g 4-brombutyrylchloridu. Získá se 1,45 g požadovaného produktu.

P ř í k l a d 1 1

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

K roztoku 0,15 g produktu z příkladu 6 ve 4 ml DMPU se přidá 0,85 g dimethylaminu (ve formě 40% roztoku ve vodě). Reakční směs se 20 minut míchá a potom se za vakua zkoncentruje, aby se odstranil nadbytek dimethylaminu. Směs se přefiltruje a filtrát se přikape k 70 ml směsi isopropylalkoholu a diethyletheru (1:1). K tomuto roztoku se přidá 1 ml 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru. Vzniklá sraženina se oddělí, promyje isopropylalkoholem a diethyletherem a vysuší. Získá se 0,11 g požadovaného produktu.

MS (FAB): 558 (M+H).

P ř í k l a d 1 2

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

Směs 0,1258 g produktu z příkladu 7, 5 ml 40% methylaminu ve vodě a 5 ml methanolu se pod atmosférou argonu 30 minut míchá při teplotě místnosti. Nadbytek methylaminu se za vakua odpaří a zbytek se zředí malým objemem methanolu. Zředěný reakční roztok se přikape ke 100 ml diethyletheru obsahujícího 1 ml 1M kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru a 10 ml isopropylalkoholu. Výsledná pevná látka se oddělí a vysuší. Získá se 0,106 g

požadovaného produktu.

MS (FAB): 544 (M+H).

P ř í k l a d y 1 3 a ž 3 3

Postupuje se v podstatě způsobem podrobně popsáním v příkladu 12. Získané produkty a jejich charakteristiky jsou spolu s reakčními parametry souhrnně uvedeny v následující tabulce.

Pří- klad č.	Název	výchozí látko produkt z pří- kladu	reakční činidlo	doba reakce (h)	MS(FAB) m/z (M+H)
13	dihydrochlorid [7S-(7alfa, 10aalfa)]-N-[9-aminokarbonyl)-4,7-bis(dimethylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacenyl]-4-morfolinacetamidu	7	morfolin	0,5	600
14	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	7	ethylamin (70 % ve vodě	2	558

Pří- klad č.	Název	výchozí látka produkt z pří- kladu	reakční činidlo	doba reakce (h)	MS(FAB) m/z (M+H)
15	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-9-[[cyklopropylamino)-4,7-bis(dimethylamino)1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	7	cyklopropylamin	2	570
16	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[butylamino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	7	butylamin	2	586
17	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-9-[[diethylamino)-acetyl]amino]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	7	diethylamin	2	586
18	dihydrochlorid [7S-(7alfa,10-aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-4,7-bis(dimethylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacenylyl]-1-pyrrolidinacetamidu	7	pyrrolidin	0,5	584

Pří- klad č.	Název	výchozí látka produkt z pří- kladu	reakční činidlo	doba reakce (h)	MS(FAB) m/z (M+H)
19	dihydrochlorid [7S-(7alfa,10-aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-4,7-bis(dimethylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacenyl]-1-piperidinacetamidu	7	piperidin	1	598
20	[7S-(7alfa,10-aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-4,7-bis(dimethylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacenyl]-1-azetidinetamid	7	azetidin	0,5	570
21	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[propylamino)acetyl]amino]-2-naftacenkarboxamidu	7	propyl-amin	0,75	572
22	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[hexylamino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	7	N-hexyl-amin	2	614

Pří- klad č.	Název	výchozí látko produkt z pří- kladu	reakční činidlo	doba reakce (h)	MS(FAB) m/z (M+H)
23	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[2-(dimethylamino)-1-oxopropyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	9	dimethyl-amin (40 % ve vodě)	2,5	572
24	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-9-[[2-(methylamino)-1-oxopropyl]amino]-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	9	methyl-amin (40 % ve vodě)	2	558
25	dihydrochlorid [7S-(7alfa,10-aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-4,7-bis(dimethylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]alfa-methyl-1-pyrrolidinacetamidu	9	pyrrolidin	1	598
26	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[pentylamino)acetyl]-amino]acetyl]amino]-2-naftacenkarboxamid	9	amyl-amin	2	600

Pří- klad	Název	výchozí látko produkt	reakční činidlo	doba reakce (h)	MS(FAB) m/z (M+H)
č.		z pří- kladu			
27	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-9-[[[(2-methylpropyl)amino]acetyl]amino]-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	7	isobutyl-amin	2	586
28	dihydrochlorid [7S-(7alfa,10-aalfa)]-N-[9-(aminokarbonyl)-4,7-bis(dimethylamino)-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftaceny]-1H-imidazol-1-acetamidu	7	imidazol	1	581
29	disulfát [4S-(4alfa, 12aalfa)-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[[(dimethylamino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	7	dimethyl-amin	0,5	558
30	[4S-(4alfa, 12aalfa)-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[[(dimethylamino)acetyl]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamid	7	dimethyl-amin	0,5	558



Pří- klad	Název	výchozí látko produkt	reakční činidlo	doba reakce (h)	MS(FAB) m/z (M+H)
č.		z pří- kladu			
31	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[4-dimethylamino)-1-oxobutyl]-amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	10	dimethyl-amin (40 % ve vodě)	2	586
32	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-aalfa)]-9-[[ (butylmethylamino)-acetyl]amino]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamidu	7	N-methyl-butyl-amin	2	600
33	dihydrochlorid [4S-(4alfa,12-alfa)]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-9-[[ (fenylmethyl)amino]acetyl]amino]-2-naftacenkarboxamidu	7	benzyl-amin	1	620

P ř í k l a d 3 4

Fenylmethylester [7S-(7alfa,10aalfa)]-N-[2-[[9-(aminokarbonyl)-4,7-bis(dimethylamino)-5,5a,6,7,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacenyl]-amino]-2-oxoethyl]glycinu

K 0,30 g hydrochloridu benzylglycinu ve 3 ml 1,3-dimethyl-2-imidazolidinonu se přidá 0,60 g hydrogenuhličitanu sodného. Směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti a potom se přefiltruje. K filtrátu se přidá 0,20 g produktu z příkladu 7A. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a potom se přidá k diethyletheru. Výsledná pevná látka se oddělí.

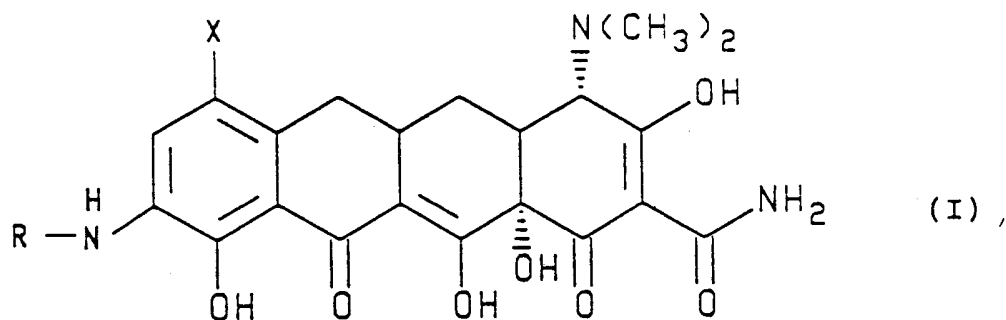
P ř í k l a d 3 5

[7S-[7alfa, 10aalfa)]-N-[2-[[9-(aminokarbonyl)-4,7-bis(dimethylamino)-5,5a,6,7,10a,12-oktahydro-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-2-naftacenyl]amino]-2-oxoethyl]glycin

0,1 g produktu z příkladu 34 v 10 ml methoxyethanu se katalyticky redukuje v Parrově třepaném autoklávu pomocí 0,10 g 10% palladia na uhlíku při tlaku vodíku 206,1 kPa po dobu 2 hodin. Reakční směs se přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se 0,050 g požadovaného produktu. FAB-MS: m/z 588 (M+H).

P A T E N T O V É N Á R O K - Y

1. Způsob výroby 7-(substituovaných)-9-[(substituovaný glycyloamido]-6-demethyl-6-deoxytetracyklinů obecného vzorce I a jejich farmakologicky vhodných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami



kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod;

příčemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje atom vodíku,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl;

když  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

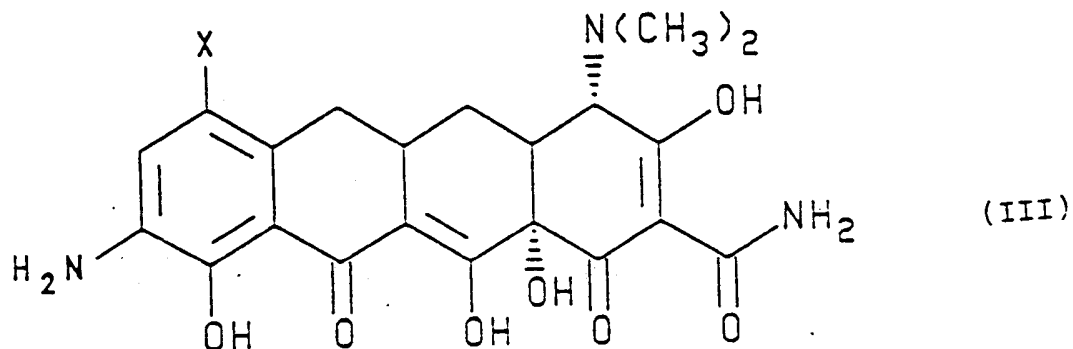
když  $R^1$  představuje n-propyl,

- $R^2$  představuje n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;
- když  $R^1$  představuje 1-methylethyl,
- $R^2$  představuje n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;
- když  $R^1$  představuje n-butyl,
- $R^2$  představuje n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl
- a když  $R^1$  představuje 1-methylpropyl,
- $R^2$  představuje 2-methylpropyl;
- $R$  představuje zbytek obecného vzorce  $R^4(\text{CH})_n\text{CO-}$ , v němž  $n$  představuje číslo s hodnotou 0 až 4,
- příčemž když  $n$  představuje číslo 0,
- $R^4$  představuje  $\alpha$ -aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího  $\alpha$ -aminomethyl,  $\alpha$ -aminoethyl,  $\alpha$ -aminopropyl,  $\alpha$ -aminobutyl a enantiomery těchto  $\alpha$ -aminoalkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku];  $\alpha$ -aralkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího fenylglycylskupinu a enantiomery této  $\alpha$ -aralkylaminoskupiny];
- a když  $n$  představuje číslo 1 až 4,
- $R^4$  představuje aminoskupinu; monosubstituovanou alkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího

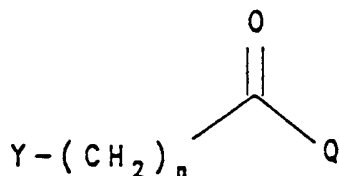
alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem (v nichž je alkyl zvolen ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, n-pentyl, 2-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3-methylpentyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl a 1-methyl-2-ethylpropyl), cyklopropylaminoskupinu, cyklobutylaminoskupinu, benzylaminoskupinu a fenylaminoskupinu]; disubstituovanou aminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího dimethylamino, diethylamino, methyl(butyl)amino, ethyl(1-methyl-ethyl)amino, monomethylbenzylamino, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, 2-methylpyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, imidazolyl, 1-pyrrolyl, 1-(1,2,3-triazolyl) a 4-(1,2,4-triazolyl)]; karboxyalkylaminoskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku [zvolenou ze souboru zahrnujícího zbytek kyseliny aminoctové, α-aminopropionové a enantiomery těchto karboxyalkylaminoskupin se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku];

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) smíchá 9-amino-7-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklin obecného vzorce III



kde X má výše uvedený význam nebo jeho farmakologicky vhodná organická nebo anorganická sůl s polárním aprotickým rozpouštědlem, inertním rozpouštědlem a bází a vzniklá směs se nechá reagovat s halogenacylhalogenidem s přímým nebo rozvětveným řetězcem obecného vzorce



kde n má výše uvedený význam, přičemž když n představuje číslo 0,

Y představuje přímou nebo rozvětvenou  $\alpha$ -halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího brommethyl, chlormethyl, jodmethyl,  $\alpha$ -bromethyl,  $\alpha$ -chlorethyl,  $\alpha$ -brombutyl a  $\alpha$ -chlorisobutyl];

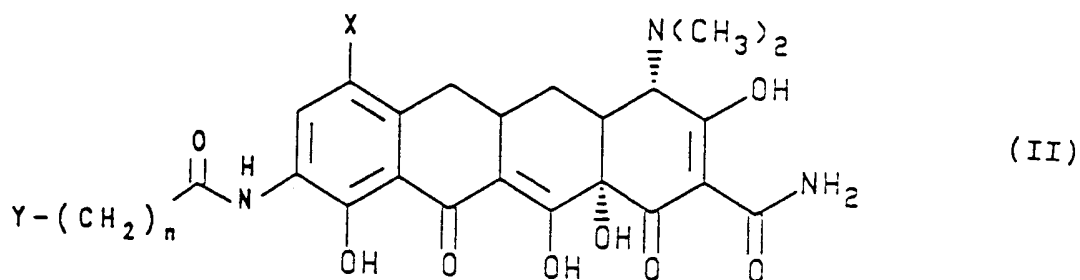
a když n představuje číslo 1 až 4,

Y představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, jodu a fluoru], O-toluensulfonátový, O-methylsulfonátový nebo trifluormethylsulfonátový zbytek; a

Q představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, fluoru a jodu],

a

b) vzniklý 9-[(halogenacyl)amido]-7-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklin obecného vzorce II



kde X, Y a n mají výše uvedený význam, nebo jeho farmakologicky vhodná sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou se nechá v polárním aprotickém rozpouštědle pod inertní atmosférou helia, dusíku nebo argonu reagovat s nukleofilní sloučeninou obecného vzorce  $R^4H$ , kde  $R^4$  má výše uvedený význam po dobu 0,5 až 2 hodiny při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku reakční směsi, načež se vzniklá sloučenina obecného vzorce I nebo její farmakologicky vhodná sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou izoluje.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije odpovídajících výchozích látek pro výrobu sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmakologicky vhodných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

příčemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl nebo ethyl;

R představuje zbytek obecného vzorce  $R^4(CH)_nCO-$ , v němž n představuje číslo s hodnotou 0 až 4,

přičemž když n představuje číslo 0,

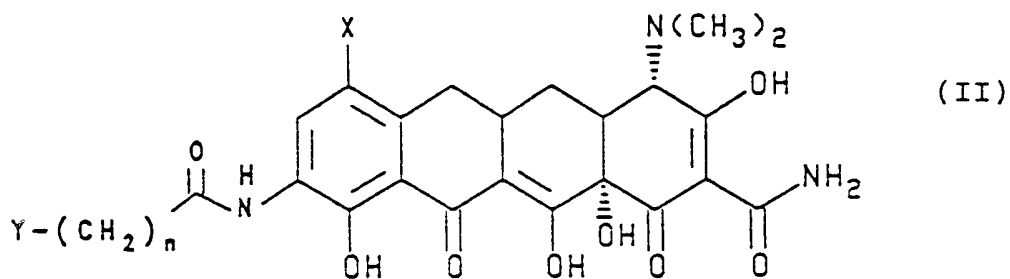
$R^4$  představuje  $\alpha$ -aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího  $\alpha$ -aminomethyl a  $\alpha$ -aminoethyl a enantiomery těchto  $\alpha$ -aminoalkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku];

a když n představuje číslo 1 až 4,

$R^4$  představuje aminoskupinu; monosubstituovanou alkylaminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem (v nichž je alkyl zvolen ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, n-pentyl a n-hexyl), cyklopropylaminoskupinu a benzylaminoskupinu]; disubstituovanou aminoskupinu [zvolenou ze souboru zahrnujícího dimethylamino, diethylamino, methyl(butyl)amino, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny a 1-imidazolyl].

3. Způsob výroby nových přímých nebo rozvětvených 9-[(halogenacyl)amido]-7-(substituovaných)-6-demethyl-6-deoxytetracyklinových sloučenin obecného vzorce II a jejich farmakologicky vhodných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami





kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

přičemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-NR^1R^2$  a  $R^1$  představuje atom vodíku,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl nebo 1,1-dimethylethyl;

když  $R^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$R^2$  představuje methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

když  $R^1$  představuje n-propyl,

$R^2$  představuje n-propyl, 1-methylethyl, n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl;

když  $R^1$  představuje 1-methylethyl;

$R^2$  představuje n-butyl, 1-methylpropyl nebo

2-methylpropyl;

když  $R^1$  představuje n-butyl;

$R^2$  představuje n-butyl, 1-methylpropyl nebo 2-methylpropyl

a když  $R^1$  představuje 1-methylpropyl

$R^2$  představuje 2-methylpropyl;

n představuje číslo 0 až 4, přičemž když n představuje číslo 0,

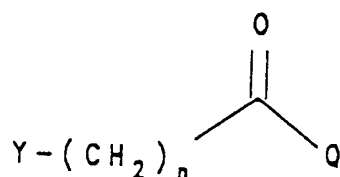
Y představuje přímou nebo rozvětvenou  $\alpha$ -halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího brommethyl, chlormethyl, jodmethyl,  $\alpha$ -bromethyl,  $\alpha$ -chlorethyl,  $\alpha$ -brombutyl a  $\alpha$ -chlorisobutyl];

a když n představuje číslo 1 až 4,

Y představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, jodu a fluoru], O-toluensulfonátový, O-methylsulfonátový nebo trifluormethylsulfonátový zbytek;

v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se

a) 9-amino-7-(substituovaný)-6-demethyl-6-deoxytetracyklin nebo jeho farmakologicky vhodná sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou smíchá s polárním aprotickým rozpouštědlem, inertním rozpouštědlem a bází a vzniklá směs se nechá reagovat s halogenacylhalogenidem s přímým nebo rozvětveným řetězcem obecného vzorce



kde Y, n a Q mají výše uvedený význam, po dobu 0,5 až 5 hodin, při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku reakční směsi, načež se vzniklá sloučenina obecného vzorce II nebo její farmakologicky vhodná sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou izoluje.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije odpovídajících výchozích látek pro výrobu sloučenin obecného vzorce II nebo jejich farmakologicky vhodných solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, kde

X představuje aminoskupinu, skupinu obecného vzorce  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  nebo halogen zvolený ze souboru zahrnujícího brom, chlor, fluor a jod,

příčemž v případě, že X představuje skupinu obecného vzorce  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  a  $\text{R}^1$  představuje methyl nebo ethyl,

$\text{R}^2$  představuje methyl nebo ethyl;

příčemž když n představuje číslo 0,

Y představuje přímou nebo rozvětvenou  $\alpha$ -halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku [která je zvolena ze souboru zahrnujícího brommethyl, chlormethyl, jodmethyl,  $\alpha$ -brommethyl,  $\alpha$ -chlorethyl,  $\alpha$ -brombutyl a  $\alpha$ -chlorisobutyl];

a když n představuje číslo 1 až 4,

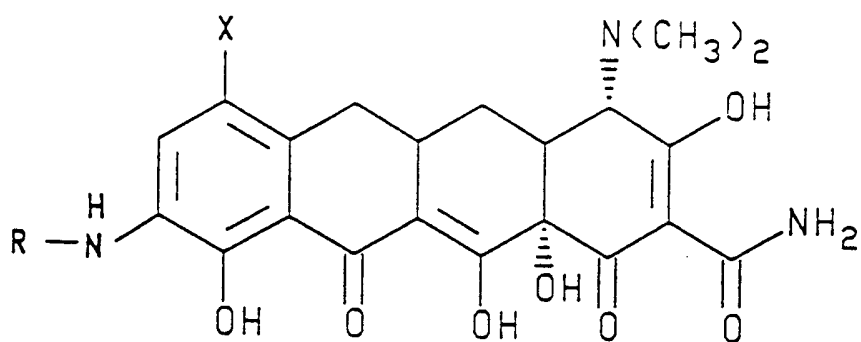
Y představuje atom halogenu [zvolený ze souboru zahrnujícího atom bromu, chloru, jodu a fluoru], O-toluensulfonátový, O-methylsulfonátový nebo trifluormethylsulfonátový zbytek.

5. Způsob podle nároku 1 nebo 3, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že polární aprotické rozpouštědlo je zvoleno ze souboru zahrnujícího 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, hexamethylfosforamid, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, vodu, methanol a jejich ekvivalenty.

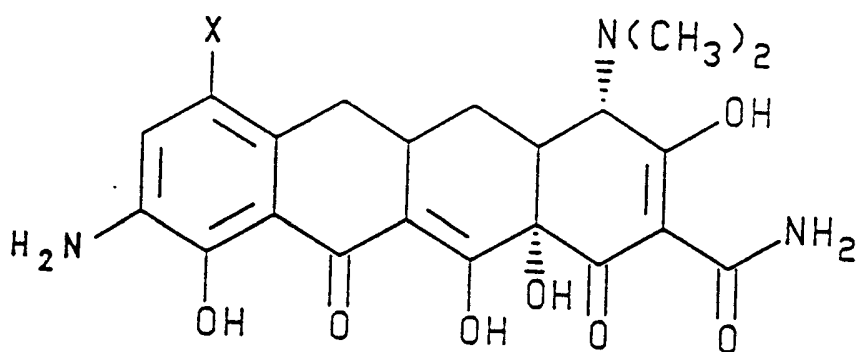
6. Způsob podle nároku 1 nebo 3, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že inertní rozpouštědlo je zvoleno ze souboru zahrnujícího acetonitril, dichlormethan, tetrahydrofuran, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichloroethan, tetrachlorethan, diethylether, terc.butylmethylether, diisopropylether a jejich ekvivalenty.

7. Způsob podle nároku 1 nebo 3, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že báze je zvolena ze souboru zahrnujícího uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, octan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan draselný, triethylamin, uhličitan cesný, uhličitan lithný a jejich ekvivalenty.

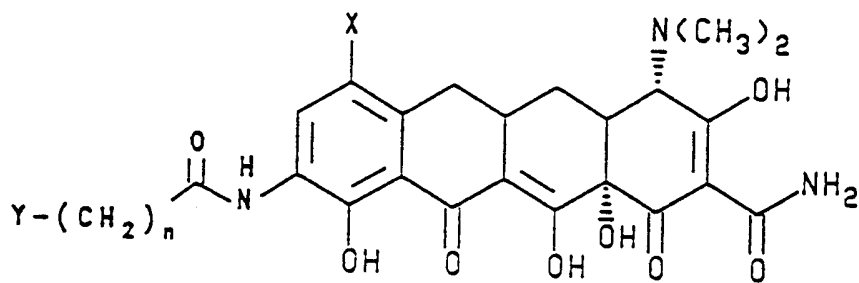
Vzorci pro anotaci (I, III, II)



(I)



(III)



(II)

28.12. F3 *key*