



Οργανισμός  
Βιομηχανικής  
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)

(19)

(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20010401391 T

(12) ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ

(47) Ημ/νια Δημοσίευσής : **31.12.2001**

(51) Int. Cl. (6):

C07D 237/32

A61K 31/50

(11) Αριθμός Δημοσίευσής : **3036531**

(22) Ημ/νια Κατάθεσης : **05.09.2001**

(30) Προτεραιότητα (εξ):  
19633221/17.08.96/DE

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (εξ):  
GRUNENTHAL GMBH  
5100 AACHEN ΓΕΡΜΑΝΙΑ

(72) Εφευρέτης (εξ):  
CUNY CHRISTIANE  
GRAEFE UDO  
HEINISCH LOTHAR  
MOELLMANN UTE  
ROEMER ERNST  
WERNER WALTER  
WITTE WOLFGANG

(45) Ημ/νια Δημοσίευσής της Χορήγησης ΔΕ :  
31.12.2001 ΕΔΒΙ 11/2001

(73) Δικαιούχος (οί):  
GRUNENTHAL GMBH  
5100 AACHEN ΓΕΡΜΑΝΙΑ

(86) Αριθμός / Ημ/νια Κατάθεσης Ευρωπαϊκής  
Αίτησης :  
97931802.9 / 09.07.1997

(74) Πληρεξούσιος :  
ΤΣΙΜΙΚΑΛΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ  
10674 ΑΘΗΝΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ)

(87) Αριθμός / Ημ/νια Δημοσίευσής Ευρωπαϊκής  
Αίτησης :  
0925284 / 04.07.2001

(54) Τίτλος (Αγγλικά)  
NEW POLYCYCLIC PHTHALAZIN DERIVATIVES AND THEIR USE

(54) Τίτλος (Ελληνικά)  
ΝΕΑ ΠΟΛΥΚΥΚΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΦΘΑΛΑΖΙΝΗΣ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥΣ

(57) Περίληψη

Η εφεύρεση αφορά νέες πολυκυκλικές φθαλαζίνες, ειδικά 2-υποκατεστημένες μαδουρα (Madura)φθαλαζίνες (10,12,15,16-τετρα-υδροξυ-8-μεθοξυ-11-μεθυλο-1,9,14,τριοξο-1,2,6,7,9,14-εξα-υδροναφθακενο-[1,2-g]-φθαλαζίνες) του τύπου I και τη χρησιμοποίησή τους. Οι ενώσεις της εφεύρεσης είναι δραστικές ενάντια σε θετικά κατά Gram γένη βακτηριδίων, ειδικότερα ενάντια σε πολυανθεκτικούς σταφυλόκοκκους (MRSA) καθώς και ενάντια σε ανθεκτικούς σε γλυκοπεπτιδία, π.χ. ανθεκτικούς σε βανκομυκίνη εντερόκοκκους, και για το λόγο αυτό είναι κατάλληλες για την παρασκευή αντιβακτηριδιακά δραστικών φαρμάκων. Τύπος (I) με R1=καρβοξυαλκύλιο ή καρβοξυαρύλιο καθώς και τα άλατά τους, αμίδια και εστέρες και R2,R3=H, ακύλιο (π.χ. CO-αλκύλιο, COO-αλκύλιο), όπου R1 μπορεί να είναι διαφορετική από ενδεχομένως υποκατεστημένο καρβοξυφαινύλιο, εάν R3 στέκει για C1-8-αλκανο-ύλιο.

(57) Abstract

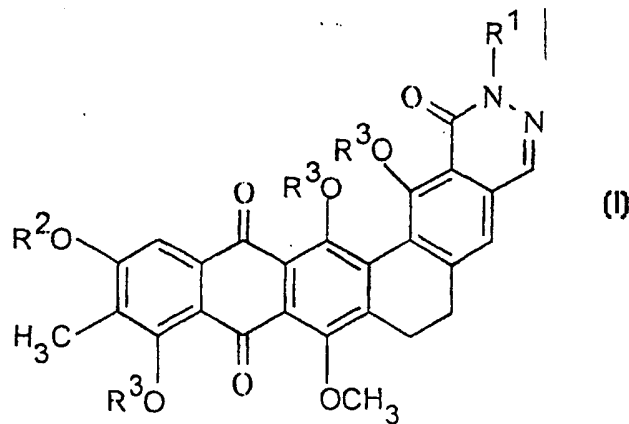
GR 20010401391 3036531

## Χαρακτηρισμός: Νέα πολυκυκλικά παράγωγα φθαλαζίνης και η χρησιμοποίησή τους

5

10

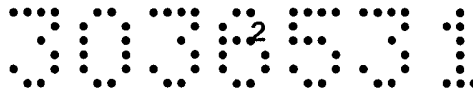
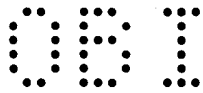
15



## Περίληψη

20 Η εφεύρεση αφορά νέες πολυκυκλικές φθαλαζίνες, ειδικά 2-υποκατεστημένες  
μαδουρα(Madura)φθαλαζίνες (10,12,15,16-τετρα-υδροξυ-8-μεθοξυ-11-μεθυλο-1,9,14-τριοξο-1,2,6,7,9,14-  
εξα-υδροναφθακενο-[1,2-g]-φθαλαζίνες) του τύπου I και τη χρησιμοποίησή τους. Οι ενώσεις της  
εφεύρεσης είναι δραστικές ενάντια σε θετικά κατά Gram γένη βακτηριδίων, ειδικότερα ενάντια σε  
πολυανθεκτικούς σταφυλόκοκκους (MRSA) καθώς και ενάντια σε ανθεκτικούς σε γλυκοπεπτίδια, π.χ.  
25 ανθεκτικούς σε βανκομικίνη εντερόκοκκους, και για το λόγο αυτό είναι κατάλληλες για την  
παρασκευή αντιβακτηριδιακά δραστικών φαρμάκων. Τύπος (I) με R1 = καρβοξαλκύλιο ή  
καρβοξαρύλιο καθώς και τα άλατά τους, αμίδια και εστέρες και R2, R3 = H, ακύλιο (π.χ. CO-  
αλκύλιο, COO-αλκύλιο), όπου R1 μπορεί να είναι διαφορετική από ενδεχομένως υποκατεστημένο  
καρβοξυφαινύλιο, εάν R3 στέκει για C1-8-αλκανο-ύλιο.

30



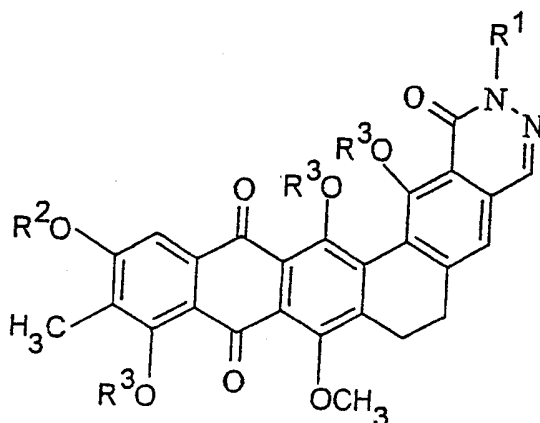
- Η εφεύρεση αφορά νέα πολυκυκλικά παράγωγα φθαλαζίνης, ειδικά 2-καρβοξαλκυλο- και 2-καρβοξαουλο-υποκατεστημένες μαδουρα-φθαλαζίνες (10,12,15,16-τετρα-υδροξυ-8-μεθοξυ-11-μεθυλο-1,9,14-τριοξο-1,2,6,7,9,14-εξα-υδρόναφθακενο-[1,2-g]-φθαλαζίνες) καθώς και τα άλατά τους, τους εστέρες και τα αμιδιά τους. Αποτελούν ισχυρά αντιβακτηριδιακές ουσίες, ειδικότερα ενάντια σε
- 5 θετικούς κατά Gram, ειδικά ενάντια σε πολυανθεκτικούς σταφυλόκοκκους (MRSA) και ανθεκτικούς εντερόκοκκους, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση μολυσματικών ασθενειών σε ανθρώπους και ζώα. Οι ενώσεις είναι κατάλληλες για την παρασκευή διαφορετικών φαρμακευτικών σκευασμάτων και μορφών χορήγησης.
- 10 Οι ενώσεις είναι πρώτοι αντιπρόσωποι ενός άγνωστου μέχρι τώρα συστήματος δακτυλίων, της ναφθακενο-[1,2-g]-φθαλαζίνης. Προέρχονται από μαδουρα-υδροξυλακτόνη ή μαδουρανικό οξύ, το οποίο μπορεί να παράγεται βιοτεχνολογικά από *Actinomadura rubra* (W. Fleck, D.G. Strauss, J. Mayer, Z. Allg. Mikrobiol. 18, 368-398, (1978)). Η δομή της υδροξυλακτόνης *Madura* (τύπος II) διελευκάνθηκε από τον Paulus και τους συνεργάτες του ( E. F. Paulus, K. Dornberger, W. Werner, D. Fenske, Acta Cryst. (1994)
- 15 C50, 2064-2067). Η μαδουρα-υδροξυλακτόνη η ίδια έχει μόνο ανεπαρκή βιολογική δραστηριότητα. Η μαδουρα-υδροξυλακτόνη ανήκει στην κατηγορία των βενζοναφθακενοκινονών, από τις οποίες το τελευταίο χρονικό διάστημα έχουν γίνει γνωστές ειδικότερα οι μπενανομυκίνες και οι πραδιμυκίνες σαν ενδιαφέρουσες αντιμυκητιακές ουσίες (T. Oki στο "Recent Progress in Antifungal Chemotherapy", Eds. H. Yamaguchi, G. S. Kobayachi, H. Takahashi, Marcel Dekker, Inc., Νέα Υόρκη, Βασιλεία, Χόγκ
- 20 Κόγκ. 1992, Σελ. 38).
- Μία άλλη αντιβιοτική ένωση με τον χαρακτηρισμό LL-D 42067β, επίσης βασιζόμενη σε ένα σύστημα δακτυλίων, είναι γνωστή από την US 4,859,598. Η ένωση μπορεί να παρασκευάζεται βιοτεχνολογικά από ένα υπο-είδος του *Actinomadura madurae* και είναι δραστική αντιβακτηριδιακά και αντιπαρασιτικά.
- 25 Περιγράφεται η αντιβακτηριδιακή δραστηριότητα ενάντια σε διάφορους τύπους γενών. Μία επαρκής δραστηριότητα της ένωσης ενάντια σε σύγχρονα προβληματικά μικρόβια, όπως πολυανθεκτικοί σταφυλόκοκκοι ή ανθεκτικά σε βανκομυκίνη γένη δεν είναι όμως γνωστή.
- Η εφεύρεση χρησιμεύει για τη διάθεση 2-υποκατεστημένων, ειδικά 2-καρβοξαλκυλο- και 2-καρβοξαουλο-υποκατεστημένων μαδουρα-φθαλαζινών (10,12,15,16-τετρα-υδροξυ-8-μεθοξυ-11-μεθυλο-1,9,14-τριοξο-1,2,6,7,9,14-εξα-υδρόναφθακενο-[1,2-g]-φθαλαζίνες) και αντίστοιχων αλάτων, εστέρων και αμιδίων καθώς για τη χρησιμοποίησή τους. Με τις ενώσεις επιδιώκεται η μεγέθυνση της παλέτας
- 30 αντιβακτηριδιακών δραστικών παρασκευασμάτων, ειδικά ενάντια σε θετικά κατά Gram βακτηρίδια, ιδιαίτερα ενάντια σε πολυανθεκτικούς σταφυλόκοκκους. Για την επίλυση του προβλήματος αυτού οι νέες ενώσεις έχουν πλεονέκτημα επειδή τα μέχρι τώρα γνωστά αντιβιοτικά ή αντιμολυσματικά παρουσιάζουν μεγάλα μειονεκτήματα, όπως π.χ. ανεπαρκής δραστηριότητα ενάντια σε ανθεκτικά γένη βακτηριδίων (W. Witte, C. Braulke, D. Heuck, C. Cuny, "Analysis of nosocomial outbreaks with multiply and methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) στην Γερμανία: implications for hospital hygiene", Jnfection 22, (1994), Suppl. 2, 128-134, G. M. Eliopoulos, "Increasing problems in the therapy of enterococcal
- 35 infection", Eur. J. Clin. microbiol. Infect. Dis. 12, (1993) 409-412.
- 40 Το πρόβλημα επιλύεται σύμφωνα με την εφεύρεση με τη διάθεση νέων πολυκυκλικών φθαλαζινών του τύπου I

081

3038531

5

10



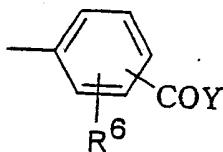
I

15 όπου R1 σημαίνει καρβοξαλκύλιο ή καρβοξααρύλιο και R2 και R3 ανεξάρτητα μεταξύ τους στέκουν για υδρογόνο ή ακύλιο, καθώς και αλάτων, εστέρων και αμιδίων από ενώσεις του τύπου I, με την προϋπόθεση, ότι R1 είναι ενδεχομένως διαφορετική από υποκατεστημένο καρβοξυφαινύλιο, όπου οι υποκαταστάτες επιλέγονται από την ομάδα που περιλαμβάνει OH, Οαλκύλιο, Οαρύλιο, αλογόνο, αλκύλιο και αρύλιο, εάν R3 σημαίνει C1-8-αλκανο-ύλιο.

20 Στα πλαίσια της εφεύρεσης αυτής αλκύλιο (επίσης σε συνδυασμό λέξεων, όπως αλκοξυ ή καρβοξαλκύλιο) σημαίνει C1-10-αλκύλιο, γραμμικό ή διακλαδισμένο, κατά προτίμηση C1-4-αλκύλιο, ενώ σαν μία αρυλική ρίζα (επίσης μία των παρακάτω αναφερόμενων αρυλικών ριζών ή σε συνδυασμό λέξεων, όπως αραλκύλιο) θεωρείται ένα υποκατεστημένο ή μη υποκατεστημένο αρύλιο, ειδικότερα αντίστοιχο φαινύλιο, του οποίου υποκαταστάτες μπορεί να είναι OH, Οαλκύλιο, Οαρύλιο, αλογόνο, αλκύλιο, αρύλιο. Το ακύλιο στα πλαίσια της εφεύρεσης αυτής είναι κατά πρώτο λόγο C1-8-αλκανο-ύλιο, C1-8-αλκοξυκαρβονύλιο, αρο-ύλιο, ειδικότερα βενζο-ύλιο ή υποκατεστημένο βενζο-ύλιο (όπου οι υποκαταστάτες μπορεί να είναι οι ίδιοι, όπως στο υποκατεστημένο αρύλιο), και ενδεχομένως υποκατεστημένο με μία ή δύο C1-4-αλκυλικές ρίζες καρβαμο-ύλιο).

30 Αντίστοιχες ρίζες R1 είναι π.χ. τέτοιες των τύπων  $-(CR_4R_5)_n - COY$  ή

35



40 όπου R4 και R5 = H, αλκύλιο, αρύλιο ή υποκατεστημένο αρύλιο, στο οποίο οι υποκαταστάτες επιλέγονται από την ομάδα που περιλαμβάνει OH, Οαλκύλιο, Οαρύλιο, αλογόνο, αλκύλιο και αρύλιο, n = 1 - 4, R6 = H, αλκύλιο, OH, αλκοξυ σε ο-, m- και p-διάταξη, COY σε ο-, m- και p-διάταξη, και Y = OR7, όπου R7 = H, αλκύλιο, αρύλιο ή υποκατεστημένο αρύλιο, όπως προσδιορίζεται παραπάνω, ένα ιόν αλκαλικού μετάλλου, όπως π.χ. Na+ ή K+, ή ένα ιόν αμμωνίου (NH4+ ή ένα ιόν μονο-, δι- ή

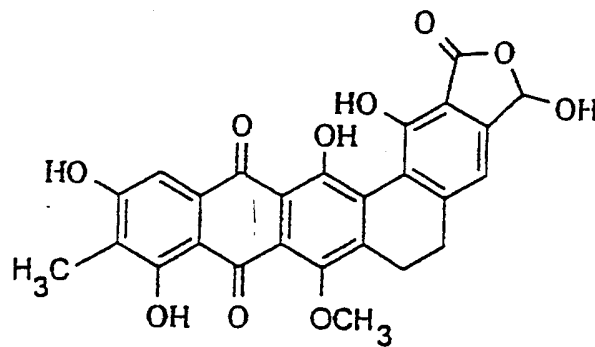
081

30304531

τριαλκυλαμμωνίου ή ένα άλας N-μεθυλο-D-γλουκαμμωνίου), ή Y = NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, όπου R<sub>8</sub> και/ή R<sub>9</sub> = H, αλκύλιο, αρύλιο ή υποκατεστημένο αρύλιο, όπως προσδιορίζεται παραπάνω, ή αραλκύλιο. Στην περίπτωση της ύπαρξης ασύμμετρων ατόμων άνθρακα αντικείμενο της εφεύρεσης είναι επίσης οι αντίστοιχες D- και L-μορφές, εναντιομερή και διαστερομερή καθώς και τα ρακεμικά ή μίγματα εναντιομερών και διαστερομερών.

Σε ιδιαίτερα προτιμητέες ενώσεις του τύπου I R<sub>1</sub> στέκει για καρβοξυ-C1-4-αλκύλιο ή C1-4-αλκοξυκαρβονυλο-C1-4-αλκύλιο ή για καρβοξυφαινύλιο, και R<sub>2</sub> και R<sub>3</sub> για υδρογόνο, όπου η καρβοξυ-ομάδα υπάρχει σε ελεύθερη μορφή ή σε μορφή άλατος. Εδώ εξαιρούνται οι αναφερόμενες στα παραδείγματα ενώσεις του τύπου I και τα άλατά τους.

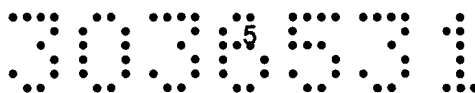
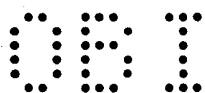
Οι ενώσεις της εφεύρεσης παρασκευάζονται π.χ. με το ότι μαδουρα-υδροξυλακτόνη ή μαδουρανικό οξύ (3, 9 11, 14, 15-πεντα-υδροξυ-10-μεθυλο-7-μεθοξυ-1,8,13-τριοξο-1,3,5,6,8,13-εξα-υδροναφθακενο-[1,2-g]βενζοϊσοφουράνιο) του τύπου II



II

αντιδρούν με υδραζινοαλκυλοκαρβονικά οξέα ή υδραζινοφαινυλοκαρβονικά οξέα ή τους εστέρες και τα αμίδιά τους, ενδεχομένως στη μορφή των αλάτων τους. Η αντίδραση διεξάγεται κάτω από χρησιμοποίηση κατάλληλων διαλυτών, π.χ. παγωμένο ξύδι. Η θερμοκρασία αντίδρασης είναι συνήθως στη θερμοκρασία βρασμού του διαλύτη, ο χρόνος αντίδρασης μπορεί να ανέρχεται έως και μερικές ώρες.

Ενώσεις του τύπου I που παρασκευάζονται σύμφωνα με την εφεύρεση μπορούν με γνωστό τρόπο να μετατρέπονται σε άλλες ενώσεις του τύπου I. Μπορούν να μετατρέπουν τις λαμβανόμενες ενώσεις του τύπου I με Y = O-αλκύλιο με αλκαλική σαπωνοποίηση, π.χ. με 2M υδροχλωρικό οξύ, και ακόλουθη οξύνιση, π.χ. με 2M υδροχλωρικό οξύ, στα αντίστοιχα οξέα (τύπος I με Y = OH). Από την άλλη πλευρά οι λαμβανόμενες ενώσεις του τύπου I με R<sub>2</sub> ή R<sub>3</sub> = H μπορούν να μετατρέπονται με ακυλίωση των φαινολικών OH-ομάδων σε ένα δεύτερο στάδιο σε O-ακυλικά παράγωγα, τύπος I με R<sub>2</sub> η R<sub>3</sub> =H ή ακύλιο (π.χ. -CO-αλκύλιο, -COO-αλκύλιο). Αυτό το στάδιο αντίδρασης διεξάγεται σύμφωνα με συνήθεις μεθόδους της ακυλίωσης φαινολικών OH-ομάδων, π.χ. με ανυδρίτη οξέος (π.χ. ακετανυδρίτη ή ανυδρίτη προπιονικού οξέος) ή με εστέρες χλωρομυρμηγκικού οξέος (π.χ. μεθυλεστέρας χλωρομυρμηγκικού οξέος) σε αλκαλικό διάλυμα, π.χ. σε 2M καυστική σόδα ή σε τετρα-υδροφουράνιο/τριαιθυλαμίνη. Η θερμοκρασία αντίδρασης μπορεί να είναι εδώ από -20 έως +20 C.



5 Οι λαμβανόμενες ενώσεις με  $Y=OH$  μπορούν με συνήθεις μεθόδους να μετατρέπονται σε αντίστοιχα άλατα με  $Y = OR$ , όπου  $R$  μπορεί να είναι ένα ιόν αλκαλικού μετάλλου (π.χ.  $Na$ ,  $K$ ) ή ένα ιόν αμμωνίου ( $NH_4$ , ένα ιόν μονο-, δι- ή τριαλκυλαμμωνίου, π.χ. ένα τριαθυλαμμώνιο ή ένα ιόν  $N$ -μεθυλο- $D$ -γλουκαμμωνίου). Οι συντιθέμενες ενώσεις μπορούν να καθαρίζονται με συνηθισμένες μεθόδους (π.χ. με ανακρυστάλλωση ή χρωματογραφία στήλης).

10 Οι παρασκευαζόμενες σύμφωνα με την εφεύρεση ενώσεις αναστέλλουν την ανάπτυξη βακτηριδίων, ειδικότερα θετικών κατά Gram βακτηριδίων, ειδικά από πολυανθεκτικούς σταφυλόκοκκους καθώς και από εντερόκοκκους. Ιδιαίτερης σημασίας είναι, ότι οι ενώσεις είναι πολύ δραστικές επίσης ενάντια σε ανθεκτικούς σε κινολόνη σταφυλόκοκκους καθώς και ενάντια σε πολλαπλά ανθεκτικά, επίσης ανθεκτικά ενάντια σε γλυκοπεπτιδία, π.χ. ενάντια σε ανθεκτικά σε βανκομυκίνη βακτηρίδια νοσοκομείων (MRSA).

15 Σε ένα τεστ αραίωσης μικρο-bouillon σύμφωνα με την DIN 58 940 (μέρος 8) εξετάστηκαν οι ενώσεις ως προς την ελάχιστη συγκέντρωση αναστολής (MHK) ενάντια στα παρακάτω γένη βακτηριδίων: *Staphylococcus aureus*, γένη 8325-4 (ευαίσθητο γένος *Staphylococcus aureus*, αντιπροσωπευτικό για το είδος), NCTC 6571 (ευαίσθητο διεθνές γένος ελέγχου), 108/83 ("παλαιό" MRSA χωρίς ανθεκτικότητα σε κινολόνη), 134/94 ("νέο" MRSA, με ανθεκτικότητα σε κινολίνη), *Staph. epidermidis* CCM 2124  
20 (ευαίσθητο γένος ελέγχου), *Enterococcus faecium* 70/90 (ανθεκτικό ενάντια σε βανκομυκίνη γένος) και 64/3 (ευαίσθητο γένος). Για τη σύγκριση συμπεριλήφθησαν στις έρευνες οι γνωστές, άν και δομικά επίσης διαφορετικές, ουσίες βανκομυκίνη, Teicoplanin και Ciprofloxacin.

25 Τα αποτελέσματα της αντιβακτηριδιακής έρευνας παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα. Από τα αποτελέσματα προκύπτει, ότι οι παραγόμενες σύμφωνα με την εφεύρεση ουσίες ενάντια σε μερικά γένη βακτηριδίων υπερβαίνουν σημαντικά τις τιμές αναστολής των ουσιών σύγκρισης και μπορούν να υπερνικήσουν με επιτυχία βακτηριδιακές ανθεκτικότητες.

30 Οι ενώσεις του γενικού τύπου I είναι κατάλληλες λόγω των αντιβακτηριδιακών τους ιδιοτήτων για την εφαρμογή σαν φάρμακα σε βακτηριδιακές μολύνσεις, ειδικότερα σε μολύνσεις με πολυανθεκτικούς σταφυλόκοκκους. Σε τέτοιες ασθένειες οι ενώσεις του τύπου I μπορούν να εφαρμόζονται είτε μόνες τους ή με φυσιολογικά υποφερτές βοηθητικές ή φέρουσες ουσίες, όπου κατ'αρχάς δυνατές είναι όλες οι συνηθισμένες φαρμακολογικές μορφές εφαρμογής και οι φυσιολογικά υποφερτές δοσολογήσεις. Η χορήγηση γίνεται π.χ. δια του στόματος ή παρεντερικά, όπως π.χ. ενδοφλέβια.

35 Παραδείγματα

Παράδειγμα 1

40 Ουσία 1:

2-(4-καρβοξυφαινυλο)-μαδουραφθαλαζίνη (2-(4-καρβοξυφαινυλο-10,12,15,16-τετρα-υδροξυ-8-μεθοξυ-11-μεθυλο-1,9,14-τριoxo-1,2,6,7,9,14-εξα-υδروναφθακενο-[1,2-g]-φθαλαζίνη-), Τύπος I με  $R_1 = 4$ -καρβοξυφαινύλιο,  $R_2, R_3 = H$ , C<sub>33</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (606,54).

051

3030531

Ενα μίγμα από 100 mg (0,2 mmol) μαδουρα-υδροξυλακτόνης (80%) και 50 mg 4-υδραζινο-βενζο-οξέος (0,2 mmol) έβρασε σε 10 ml παγωμένου ξυδιού για 4 ώρες κάτω από αναρροή. Οι λαμβανόμενοι κόκκινοι κρύσταλλοι πλύθηκαν με αιθέρα.

5 Η ουσία καθαρίστηκε δύο φορές μέσω παρασκευαστικής DC (έτοιμες πλάκες Merck Si 60, 1 mm, οργανικός διαλύτης CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1), διαλύθηκε σε THF, διηθήθηκε και κατακρημνίστηκε με πετρελαιθέρα. Απόδοση 78 mg (63% της θεωρίας), Fr > 350 C, καθαρότητα μετά από HPLC (Euospher, Ακετονιτρίλιο/νερό 3:2): 94,7%, τ = 9,4 min, DC (φύλλο αλουμινίου Merck Si 60), οργανικός  
10 διαλύτης CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1) R<sub>f</sub> = 0,77,

MS FAB (3NBA) [M+H]<sup>+</sup>: m/z = βρέθηκε 607,1,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ (ppm) = 14,1, 13,6, 12,98, 11,2 (4H, s, 10-, 12-, 15-, 16-OH) 8,6 (1H, s, 4-CH) 7,3 και 7,5 (2x1H, s, 5-  
15 CH και 13-CH), 7,8, 7,83, 8,08, 8,12 (4H, 2-φαινυλένιο), ,  
3,85 (3H, s, 8-OCH<sub>3</sub>) 2,1 (3H, s, 11-CH<sub>3</sub>),

Παράδειγμα 2

20 Ουσία 2:

2-αιθοξυκαρβονυλομεθυλο-μαδουραφθαλαζίνη (10,12,15,16-τετρα-υδροξυ-8-μεθοξυ-2-αιθοξυκαρβονυλο-  
11-μεθυλο-1,9,14-τριξο-1,2,6,7,9,14-εξα-υδροναφθακενο-[1,2-g]-φθαλαζίνη), Τύπος I με R<sub>1</sub> =  
25 CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H, C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (572,53).

Το μίγμα από 1 γρ. μαδουρανικού οξέος (97%) (2 mmol) και 400 mg αιθυλεστέρα-υδραζινο-οξεικού οξέος-υδροχλωριδίου (2,5 mmol) έβρασε σε 20 ml παγωμένου ξυδιού κάτω από ανάδευση για 2 ώρες. Μετά από απορρόφηση ακολούθησε καλή πλύση με νερό και παγωμένο ξύδι και ανακρυστάλλωση από  
30 παγωμένο ξύδι. Ανοικτοκόκκινοι κρύσταλλοι, Fr. 324-25 C (διάσπαση), Απόδοση: 622 mg (54% της θεωρίας). Καθαρότητα μετά από HPLC (Nucleosil RP18, Ακετονιτρίλιο/νερό 3:2): 98,14%, τ = 10,45 min, DC (φύλλο αλουμινίου Merck Si 60): βουτυλοξικό/παγωμένο ξύδι 4:1 R<sub>f</sub> = 0,87,

MS FAB (3NBA) [M+H]<sup>+</sup>: m/z = βρέθηκε 573,1,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ (ppm): 14,07 13,56 12,77 11,18  
35 (4xH, s, 10, 12, 15 και 16-OH) 8,50 (1H, s, 4-CH), 7,40 και  
7,28 (2H, s, 5-CH και 13-CH), 4,97 (2H, s, NCH<sub>2</sub>) 4,15-4,25  
(2H, q, CH<sub>2</sub> από αιθύλιο), 3,81 (3H, s, 8-OCH<sub>3</sub>) 2,08 (3H, s, 10-  
40 CH<sub>3</sub>), 1,20 - 1,268 (3H, t, CH<sub>3</sub> από αιθύλιο)

Παράδειγμα 3

Ουσία 3:

081

3036531

2-(4-καρβοξυμεθυλο)-μαδουραφθαλαζίνη (10,12,15,16-τετρα-υδροξυ-8-μεθοξυ-2-καρβοξυμεθυλο-11-μεθυλο-1,9,14-τριοξο-1,2,6,7,9,14-εξα-υδروναφθακενο-[1,2-g]-φθαλαζίνη), Τύπος I με R1 = CH<sub>2</sub>COOH, R2, R3 = H, C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (544,47).

5

570 mg (1 mmol) 2-καρβαθοξυμεθυλο-μαδουραφθαλαζίνης (ουσία 2) αφάθηκαν για 1 ημέρα σε 35 ml 2M καυστικής σόδας. Ακολούθησε οξύνιση με 2M υδροχλωρικό οξύ. Οι λαμβανόμενοι κόκκινοι κρύσταλλοι καθαρίστηκαν με ανακρυστάλλωση ή με βρασμό σε παγωμένο ξύδι ή με διάλυση σε τετρα-υδροφουράνιο και κατακρήμιση με πετρελαιθέρα.

10

Fr. 234-36 °C (διάσπαση), Απόδοση: 322 mg (59% της θεωρίας), Καθαρότητα μετά από HPLC (Nucleosil RP18, Ακετονιτρίλιο/νερό 3:2): 99,8%, τ = 0,87 min, DC (φύλλο αλουμινίου Merck Si 60): βουτυλοξικό/παγωμένο ξύδι 4:1: R<sub>f</sub>=0,31,

15

MS FAB (3NBA) [M+H]<sup>+</sup>: m/z = , Βρέθηκε 545,0 ,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) d(ppm): 14,0 , 13,5 , 12,8 , 11,2 (4H, s, 10,12,15 και 16-OH) 8,42 (1H, s, 4-CH), 7,2 και 7,3 (2H, s, 5-CH και 13-CH), 3,9 (3H, s, 7-OCH<sub>3</sub>) 2,9 και 2,5 (2x2H, s, 6- και 7-CH<sub>2</sub>), 2,1 (3H, s, 10-CH<sub>3</sub>),

20

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 28 άτομα C d(ppm): 187,66 και 185,54 (ομάδα κινόνης), 169,0 (2-COOH), 61,04 (OCH<sub>3</sub>), 52,30 (NCH<sub>2</sub>), 29,21 και 22,21 (6- και 7-CH<sub>2</sub>), 8,17 (11-CH<sub>3</sub>)

25

<sup>13</sup>C NMR DEPT 135: d(ppm): 139,44 (CH=N) 114,19 , 106,06 (2x ArH), 60,79 (8-OCH<sub>3</sub>), 52,04 (NCH<sub>2</sub>), 29,05 , 21,96 (2x CH<sub>2</sub>), 7,92 (11-CH<sub>3</sub>) .

30

Από την ουσία 3 μπορεί με προσθήκη μιας αμίνης, για παράδειγμα τριαιθυλαμίνη ή N-μεθυλο-D-γλουκαμίνη, σε έναν κατάλληλο διαλύτη, για παράδειγμα τετρα-υδροφουράνιο, να ληφθεί ένα υδατοδιαλυτό άλας τριαλκυλαμμωνίου, για παράδειγμα ένα άλας τριαιθυλαμμωνίου ή ένα άλας N-μεθυλο-D-γλουκαμμωνίου.

35

Παράδειγμα 4

2-(D,L-α-καρβοξυπροπυλο)-μαδουραφθαλαζίνη

(10,12,15,16-τετρα-υδροξυ-8-μεθοξυ-2-(D,L-α-καρβοξυπροπυλο)-11-μεθυλο-1,9,14-τριοξο-1,2,6,7,9,14-εξα-υδروναφθακενο-[1,2-g]-φθαλαζίνη), Τύπος I με R1 = D,L-α-καρβοξυ-προπύλιο, R2, R3 = H,

40

C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (572,15).

Το μίγμα από 2 γρ. ( 4,1 mmol) μαδουρα-υδροξυλακτόνης και 0,52 γρ. (4,4 mmol) D,L-α-υδραζινοβουτυρικού οξέος έβρασε σε 50 ml παγωμένου ξυδιού για 2 ώρες κάτω από αναρροή. Οι



081

3036531

λαμβάνομενοι σκούροι κόκκινοι κρύσταλλοι απορροφήθηκαν αφού αφέθηκαν για όλη τη νύκτα, πλύθηκαν με αιθέρα και ανακρυσταλλώθηκαν από παγωμένο ξύδι.

Απόδοση: 1,8 γρ. (76% της θεωρίας), Fr. 225-30 C (διάσπαση),

Καθαρότητα μετά από HPLC (RP18 Eurospher 100 C7, Ακετονιτρίλιο/νερό 3:2) + 0,05% τριφθοροξικό

5 οξύ: 99,6%,  $\tau = 13,3$  min,

DC (φύλλο αλουμινίου Merck Si 60): βουτυλοξικό/παγωμένο ξύδι 4:1: Rf=0,79,

MS FAB (3NBA)  $[M+H]^+$ :  $m/z =$  : βρέθηκε 573,4, ,

10  $^1H$  NMR (DMSO-D6)  $\delta$  (ppm): 14,1 , 13,6 , 12,9 , 11,3 (4H, s, 10,12,15 και 16-OH)

8,5 (1H, s, 4-CH), 7,2 und 7,4 (2H, s, 5-CH und 13-CH), 5,3 (1H, d, NCH), 3,9 (3H, s, 7-OCH<sub>3</sub>), 2,0 (3H, s, 10CH<sub>3</sub>), 0,9 (3H, s, CH<sub>3</sub> αλειφ.).

15  $^{13}C$  NMR (DMSO-D6) Dept 135:  $\delta$  (ppm): 29,48; 22,43, 22,22 (3 x CH<sub>2</sub>).

Στα παραδείγματα σημαίνουν:

20 DC - Χρωματογραφία λεπτής στρώσης

THF - Τετρα-υδροφουράνιο

HPLC - Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης

min - Λεπτό

Fr. - Σημείο τήξης

25 MS - Φασματομετρία μάζας

NMR - πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός

Πίνακας

30 Δραστηκότητα παραγώγων μαδουραφθαλαζίνης ενάντια σε διάφορα θετικά κατά Gram γένη βακτηριδίων

Ουσία	MHK (mg/ml)				Staph. epidermitis	Enterococcus faecium	
	Staphylococcus aureus 8325-4 <sup>a</sup>	108/83 <sup>b</sup>	134/94 <sup>c</sup>	NCTC 6571		CCM 2124	70/90
1.	0,5	0,25	0,5	< 0,125	< 0,125	0,5	0,5
3.	0,063	0,063	0,25	< 0,125	< 0,125	2	0,5
4.	0,063	0,032	0,016				
βανκομυκίνη	0,5	0,5	0,5		0,5	1024	< 0,25
Teicoplanin	0,5	0,5	0,5		0,5	256	< 0,25
Ciprofloxacin	0,25	0,25	16,0		0,25	1	< 0,25

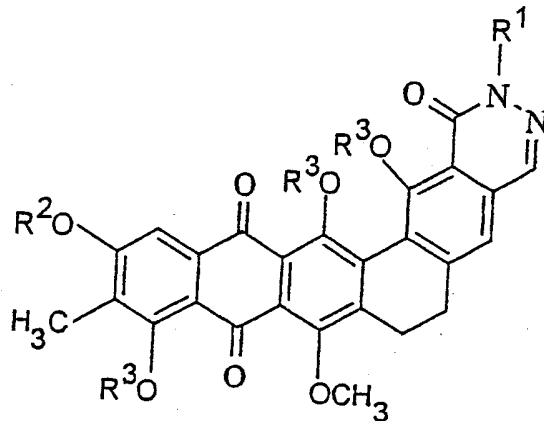
a) Ευαίσθητο γένος Staphylococcus aureus, αντιπροσωπευτικό για το γένος

b) "παλιό" MRSA (χωρίς ανθεκτικότητα σε κινολόνη)

35 c) "νέο" MRSA (με ανθεκτικότητα σε κινολόνη)

## Αξιώσεις ευρεσιτεχνίας

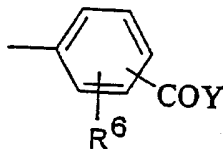
## 1. Πολυκυκλικά παράγωγα φθαλαζίνης του γενικού τύπου I



I

όπου R1 σημαίνει καρβοξυαλκύλιο ή καρβοξυαρύλιο και R2 και R3 ανεξάρτητα μεταξύ τους στέκουν για υδρογόνο ή ακύλιο, καθώς και αλάτων, εστέρων και αμιδίων από ενώσεις του τύπου I, με την προϋπόθεση, ότι R1 είναι ενδεχομένως διαφορετική από υποκατεστημένο καρβοξυφαινύλιο, όπου οι υποκαταστάτες επιλέγονται από την ομάδα που περιλαμβάνει OH, Οαλκύλιο, Οαρύλιο, αλογόνο, αλκύλιο και αρύλιο, εάν R3 σημαίνει C1-8-αλκανο-ύλιο.

2. Ενώσεις του τύπου I σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου R1 σημαίνει μία ρίζα του τύπου  $-(CR_4R_5)_n - COY$  ή



35 στον οποίο R4 και R5 = H, αλκύλιο, αρύλιο ή υποκατεστημένο αρύλιο, στο οποίο οι υποκαταστάτες επιλέγονται από την ομάδα που περιλαμβάνει OH, Οαλκύλιο, Οαρύλιο, αλογόνο, αλκύλιο και αρύλιο, n = 1 - 4, R6 = H, αλκύλιο, OH και Y = OR7, όπου R7 = H, αλκύλιο, αρύλιο ή υποκατεστημένο αρύλιο, όπως προσδιορίζεται παραπάνω, ένα ιόν αλκαλικού μετάλλου ή ένα ιόν αμμωνίου ή Y = NR8R9, όπου R8 και R9 ανεξάρτητα μεταξύ τους σημαίνουν H, αλκύλιο, αρύλιο ή υποκατεστημένο αρύλιο, όπως

40 προσδιορίζεται παραπάνω, ή αραλκύλιο.

081

3030<sup>10</sup>531

3. Ενώσεις του τύπου I σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου R1 στέκει για καρβοξυ-C1-4-αλκύλιο ή C1-4-αλκοξυκαρβονυλο-C1-4-αλκύλιο ή για καρβοξυφαινύλιο, και R2 και R3 είναι υδρογόνο, όπου η καρβοξυ-ομάδα υπάρχει σε ελεύθερη μορφή ή σε μορφή άλατος.
- 5 4. Ενώσεις του τύπου I σύμφωνα με την αξίωση 1 σε μορφή άλατος.
5. Ενώσεις του τύπου I σύμφωνα με την αξίωση 2, όπου R7 σημαίνει ένα ιόν τριαλκυλαμμωνίου ή ένα ιόν N-μεθυλο-D-γλουκαμμωνίου.
- 10 6. 2-καρβοξυμεθυλο-μαδουραφθαλαζίνη και άλατα αυτής σύμφωνα με την αξίωση 1.
7. Χρησιμοποίηση ενώσεων του τύπου I σύμφωνα με μία από τις αξιώσεις 1 έως 6 για την παρασκευή φαρμάκων.
- 15 7. Φάρμακα που περιέχουν μία ένωση του τύπου I σύμφωνα με μία από τις αξιώσεις 1 έως 6 μαζί με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά φέροντα υλικά.