



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44705 (13) C2

(51) B C07H17/08, A61K31/70

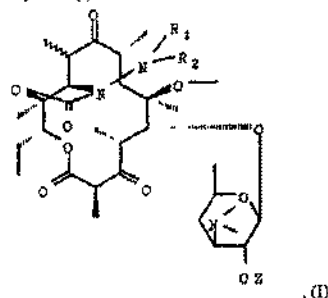
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ЕРИТРОМІЦИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ) ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

- (21) 95125173
 (22) 06 04 1995
 (24) 15 03 2002
 (86) PCT/FR95/00441, 06 04 1995
 (31) 94/04154
 (32) 08 04 1994
 (33) FR
 (46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р.
 (72) Агурідаєс Константін, FR, Бенедетті Яннік, FR, Шанто Жан-Франсуа, FR, Деніс Алексіс, FR, Ле Мартре Оділь, FR
 (73) ХЬОХСТ МАРІОН РУССЕЛЬ, FR
 (56) FR-A-2 692 579
 EP-A-0 487 411
 EP-A-0 596 802
 EP-A-0 808 062
 (57) 1 Производные эритромицина общей формулы (I)



в которой

или R_1 и R_2 имеют одинаковые или различные значения и представляют собой атом водорода или углеводородный радикал, содержащий до 24 атомов углерода, насыщенный или ненасыщенный, возможно содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, возможно содержащий одну или несколько функциональных групп, выбранных из группы, образованной гидроксильными радикалами, атомами галогена, группами NO_2 , группами CN , алкилом, алкенилом или алкинилом, О-алкилом, О-алкенилом или О-алкинилом, S-алкилом, -S-алкенилом, или S-алкинилом и N-алкилом, N-алкенилом, или N-алкинилом, содержащими до 12 атомов углерода, возможно замещенных одним или несколькими атомами галогена, радикалом NR_AR_B , где R_A и R_B имеют одинаковые или

различные значения и представляют собой атом водорода или алкил, содержащий до 12 атомов углерода, радикалом $-\text{CO}-R_3$ где R_3 представляет собой алкил, содержащий до 12 атомов углерода, или арил или гетероарил с 5 или 6 звеньями, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, возможно замещенные одним или несколькими заместителями, указанными выше, или R_1 и R_2 образуют с атомом азота, с которым они связаны, гетероцикл, включающий возможно один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

или R_1 и R_2 вместе образуют радикал $=\text{CR}'_1\text{R}'_2$,

где R'_1 и R'_2 , имеют одинаковые или различные значения и представляют собой атом водорода или насыщенный или ненасыщенный углеводородный радикал, включающий до 23 атомов углерода, возможно содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, возможно содержащий одну или несколько функциональных групп, указанных выше для R_1 и R_2 , а Z представляет собой атом водорода или остаток карбоновой кислоты, содержащий до 18 атомов углерода, при этом волнистая линия в положении 10 указывает, что метил может иметь конфигурацию R или S или же представлен смесью конфигураций R или S, а также соли присоединения с кислотами соединений формулы (I)

2 Соединения формулы (I) по п. 1, в которых Z представляет собой атом водорода

3 Соединения формулы (I) по п. 1 или 2, в которых R_1 представляет собой атом водорода

4 Соединения формулы (I) по п. 1 или 2, в которых R_1 и R_2 представляют собой каждый атом водорода

5 Соединения формулы (I) по п. 1 или 2, в которых R'_1 представляет собой атом водорода

6 Соединения формулы (I) по пп. 1, 2 или 5, в которых R_1 и R_2 вместе образуют радикал $=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}_1$,

где Ar_1 представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенный, а "n" представляет собой целое число, способное иметь значения от 0 до

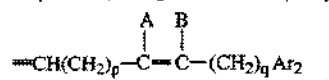
(13) C2

(11) 44705

(19) UA

8

7 Соединения формулы (I) по пп 1, 2 или 5, в которых R_1 и R_2 вместе образуют радикал



где "p" и "q" имеют одинаковые или различные значения и представляют собой целые числа, способные иметь значения в интервале от 0 до 6, A и B имеют одинаковые или различные значения и представляют собой атом водорода или галогена или алкил, содержащий до 8 атомов углерода, при этом согласно геометрии двойной связи, они имеют стереоизомерную форму E или Z или представляют собой смесь E + Z,

или же A и B образуют третью связь с атомами углерода, с которым они связаны, а Ar_2 представляет собой арил или гетероарил, моно или полициклический, возможно замещенный

8 Соединения формулы (I) по п 7, в которых "p" и "q" представляют собой число, равное 0

9 Соединения формулы (I) по п 7 или 8, в которых A и B представляют собой атом водорода

10 Соединения формулы (I) по пп 1, 2 или 3, в которых R_2 представляет собой радикал $(\text{CH}_2)_g\text{Ar}_3$,

где g представляет собой целое число, способное иметь значения от 0 до 6, а Ar_3 представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенный

11 Соединения формулы (I) по п 10, в которых Ar_3 представляет собой 4-хинолинил, возможно моно- или полизамещенный по одному и/или другому из 2 колец хинолина

12 Соединения формулы (I) по п 10, в которых Ar_3 представляет собой незамещенный 4-хинолинил

13 Соединения формулы (I) по п 10, в которых Ar_3 представляет собой замещенный группой метокси 4-хинолинил

14 Соединения формулы (I) по п 10, в которых Ar_3 представляет собой тиазолил, замещенный пиридилем

15 Соединения формулы (I) по любому из пп 10-14, в которых "r" представляет собой целое число, способное иметь значение от 1 до 4

16 Соединения формулы (I) по п 1, выбранные из группы, содержащей

11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-

О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-

О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(4-

хинолинил)-2-пропил)-гидразоно))-эритромицин,

11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-

О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-

О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(7-

метокси-4-хинолинил)-пропил)-гидразоно))-

эритромицин,

11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-

О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-

О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(2-(3-

пиридилил-4-тиазолил)-пропил)-гидразоно))-

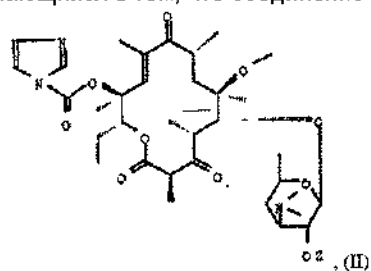
эритромицин

17 Соединения формулы (I) по любому из пп 1-15, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами, в качестве лекарственных средств

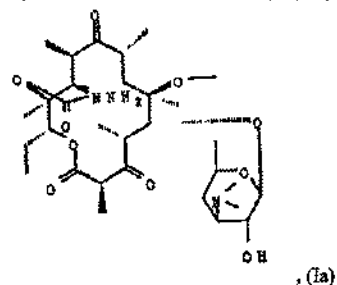
18 Соединения по п 16, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами, в качестве лекарственных средств

19 Фармацевтическая композиция, обладающая антибиотическими свойствами, содержащая в качестве действующего вещества, по меньшей мере, одно из соединений формулы (I), указанной в п 1

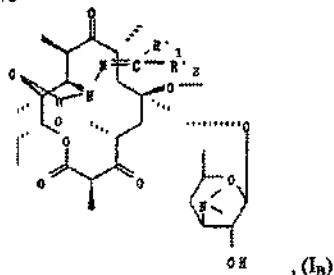
20 Способ получения производных эритромицина общей формулы (I), указанной в п 1, заключающийся в том, что соединение формулы (II)



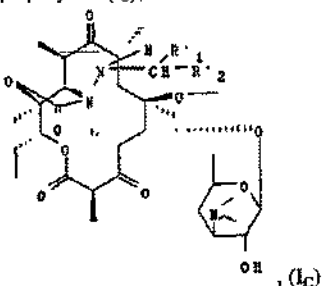
где Z имеет значения, указанные в п 1, подвергают либо воздействию гидразина NH_2NH_2 с получением соединения формулы (Ia)



которое при желании подвергают действию альдегида $R'_2\text{CHO}$ или кетона $R'_1R'_2\text{CO}$, где R'_1 и R'_2 имеют значения, указанные в п 1, с образованием соединения формулы (Ib), соответственно

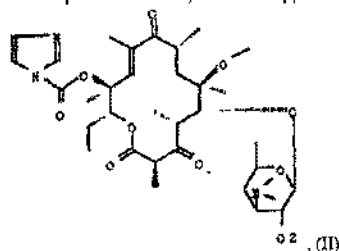


где R'_1 и R'_2 имеют значения, указанные выше, которое при желании подвергают воздействию агента восстановления с получением соединения формулы (Ic), соответственно

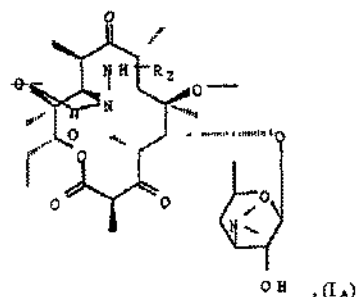


где R'_1 и R'_2 имеют значения, указанные выше, т.е. соединения формулы (I), в которой R_1 представляет собой атом водорода, R_2 представляет собой $\text{CH}R'_1R'_2$ после чего, если желают, подвергают соединение формулы (1с) действию агента, способного заменить атом водорода группы NH на группу R_1 , значение которой указано в п. 1, за исключением значения водорода, после чего, если желают, подвергают полученные соединения действию кислоты для образования соли и/или воздействуют на полученное соединение агентом этерификации группы OH, находящейся в положении 2'

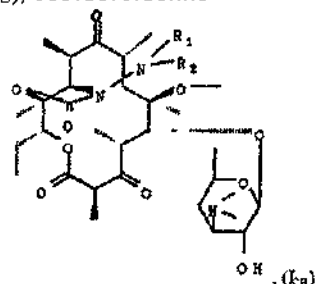
21. Способ получения производных эритромицина общей формулы (I), указанной в п. 1, заключающийся в том, что соединение формулы (II)



где Z имеет значение, указанное в п. 1, подвергают воздействию соединения формулы NH_2NHR_2 , где R_2 имеет значение, аналогичное указанному в п. 1, с получением соединения формулы (I_A)

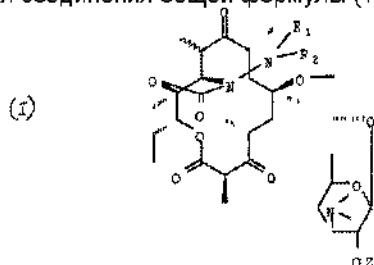


которое, если желают, подвергают действию агента, способного заменить атом водорода группы NH на радикал R_1 , который имеет значение, указанное в п. 1, за исключением значения водорода, с получением соединения формулы (I_B), соответственно



где R_1 и R_2 имеют значения, указанные выше, которое, если желают, подвергают действию агента этерификации группы OH в положении 2' или действию кислоты для образования соли

Настоящее изобретение касается новых производных эритромицина, способа их получения и их применения в качестве лекарственных средств. Объектом защиты настоящего изобретения являются соединения общей формулы (1)

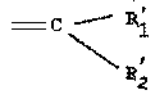


в которой

или R_1 и R_2 имеют одинаковые или различные значения и представляют собой атом водорода или углеводородный радикал, содержащий до 24 атомов углерода, насыщенный или ненасыщенный, возможно включающий один или несколько гетероатомов, и возможно имеющий одну или несколько функциональных групп

или R_1 и R_2 образуют с атомом азота, с которым они связаны, гетероцикл, включающий возможно один или несколько гетероатомов, выбранных среди азота, кислорода и серы

или R_1 и R_2 вместе образуют радикал




вые или различные значения и представляют собой атом водорода или углеводородный радикал, содержащий до 23 атомов углерода, насыщенный или ненасыщенный, возможно включающий один или несколько гетероатомов, возможно имеющий одну или несколько функциональных групп,

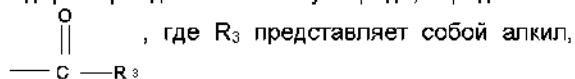
Z представляет собой атом водорода или остаток карбоновой кислоты, содержащей до 18 атомов углерода, волнистая линия в положении 10 указывает, что метил может иметь конфигурацию R или S или же представлен смесью конфигураций R и S, а также соли присоединения с кислотами соединений формулы (1)

Среди солей присоединения с кислотами можно назвать соли, образованные с уксусной кислотой, пропионовой кислотой, трифторуксусной кислотой, малеиновой кислотой, винной кислотой, метансульфокислотой, бензолсульфокислотой, птолуолсульфокислотой и, в частности, со стеариновой кислотой, этилтантарной кислотой или лаурилсульфокислотой

Углеводородный радикал, который может быть представлен заместителями R_1 или R_2 или же R'_1 и R'_2 , может включать один или несколько гетероатомов, выбранных среди азота, кислорода и серы, и может содержать одну или несколько групп, выбранных из группы, образованной гидроксильными радикалами, атомами галогена, группами NO_2 , группами $\text{C}\equiv\text{N}$, алкилом алкенилом или алкинилом, о-алкилом, о-алкенилом или о-алкинилом, S-алкилом, S-алкенилом или S-

алкинилом и N-алкилом, N-алкенилом или N-алкинилом, содержащими до 12 атомов углерода, возможно замещенных одним или несколькими атомами галогена, радикалом R , где R_a

и R_b имеют одинаковые или различные значения и представляют собой атом водорода или алкил, содержащий до 12 атомов углерода, и радикалом



содержащий до 12 атомов углерода, или арил или гетероарил, возможно замещенный, арилом, о-арилом или S-арилом карбоксильного ряда или гетероциклическим арилом, о-арилом или S-арилом, содержащими 5 или 6 цепей, содержащими один несколько гетероатомов, возможно замещенным одним или несколькими заместителями, названными выше

Углеводородный радикал, который представлен заместителями R_1 или R_2 или же R'_1 и R'_2 может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, аралкил, аралкенил или аралкинил. Когда заместителями являются алкил, алкенил или алкинил, то предпочтительно они представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, децил или додецил, винил, аллил, этинил, пропинил, пропаргил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

Арил может быть представлен фенилом или нафтилом.

Арил может также означать замещенный или незамещенный гетероцикл, например, тиенил, фурил, пиролил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, тиадиазолил, пиазолил или изопиазолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, или пиризинил или же индолил, бензофуранил, бензотиазил или хинолинил. Указанные арилы могут содержать одну или несколько названных выше групп.

Когда R_1 и R_2 образуют с атомом азота, с которым они связаны, гетероцикл, то предпочтительно речь идет о пирролиле, пирролидиниле, пиридиле, пиазиниле, пиримидиле, пиперидиниле, пиперазиниле, хинуклединиле, оксазолиле, изоксазолиле, морфолиниле, индолиле, имидазолиле, бензимидазолиле, триазолиле, тиазолиле, азетидиниле, азиридиниле.

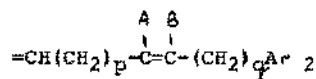
Более конкретно объектом защиты настоящего изобретения являются соединения формулы (1), в которой Z представляет собой атом водорода, соединения формулы (1), в которой R_1 представляет собой атом водорода, соединения формулы (1), в которой R_1 и R_2 представляют собой каждый атом водорода.

Среди предпочтительных соединений, согласно настоящему изобретению, можно назвать соединения формулы (1), в которой R'_1 представляет собой атом водорода, а также соединения, для которых R_1 и R_2 вместе образуют радикал $=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}_1$, где Ar_1 представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенный, а "n" - целое число, способное иметь значение от 0 до 8.

Ar_1 имеет, в качестве предпочтительного значения, то или иное значение, выбранное из предпочтительных значений, названных выше. Для

арила и гетероарила. Возможные заместители Ar_1 представляют собой те, которые указаны выше в качестве функциональных групп.

Среди предпочтительных соединений, согласно заявляемому изобретению, можно назвать соединения формулы (1), в которой R_1 и R_2 образуют вместе радикал



где "p" и "q" имеют одинаковые или различные значения и представляют собой целое число, имеющее значение в интервале от 0 до 6, A и B имеют одинаковые или различные значения и представляют собой атом водорода или галогена или алкил, содержащий до 8 атомов углерода, при этом двойная связь может иметь конфигурацию E или Z или их смесь, или же A и B образуют тройную связь с атомами углерода, с которыми они связаны, и Ar_2 представляет собой арил или гетероарил моно- или полициклический, возможно замещенный.

Среди этих соединений можно особо выделить соединения, в формуле которых "p" и "q" имеют значение 0, а также те, для которых A и B представляют собой атом водорода.

Среди предпочтительных соединений, согласно изобретению, можно назвать соединения формулы (1), в которой R_2 представляет собой радикал $(\text{CH}_2)_r\text{Ar}_3$, где "r" представляет собой целое число, имеющее значение в интервале от 0 до 6, а Ar_3 представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенный, а более конкретно, те соединения, в формуле которых Ar_3 представляет собой 4-хинолинил, возможно моно- или полизамещенный по одному и/или другому из 2 хинолиновых циклов, например, те соединения, в которых Ar_3 представляет собой незамещенный 4-хинолинил, 4-хинолинил, замещенный метокси группой, или тиазолил, замещенный пиридинилом.

Еще более конкретно, объектом защиты являются соединения формулы (1), в которой "r" представляет собой целое число от 1 до 4.

Среди предпочтительных соединений, согласно заявляемому изобретению, можно назвать те соединения, получение которых приведено ниже в экспериментальной части описания, а более конкретно, те соединения, которые имеют следующие названия:

-11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексепиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил-(2-(3-(4-хинолинил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин,

-11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексапиринозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил-(2-(3-(7-метокси-4-хинолинил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин,

-11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексепиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил-(2-(3-(2-(3-пиридинил-4-тиазолил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

Соединения общей формулы (1) обладают очень высокой антибиотической активностью на грамположительные бактерии такие как стафи-

лококки, пневмококки

Таким образом, соединения, согласно изобретению, могут быть использованы в качестве лекарственных средств при лечении микробных инфекций, а именно, стафилококковых инфекций, например, стафилококковых септицемий, стафилококковых высыпаний на лице и коже, пиодермитов, септических или гнойных ран, фурункулов, карбункулов, флегмон, рожистых заболеваний и угрей, таких стафилококковых заболеваний, как обычный острый тонзиллит или послегрипповая ангина, бронхопневмония, легочные нагноения, таких стрептококковых заболеваний, как острые тонзиллиты, отиты, синуситы, скарлатина, таких пневмококковых заболеваний, как пневмонии, бронхиты, бруцеллеза, дифтерии, гонококковых заболеваний

Соединения, заявляемые в настоящем изобретении, также активны по отношению к инфекциям, вызванным такими микробами, как *Haemophilus influenzae*, *Rickettsias*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma* или микробами рода *Mycobacterium*

Кроме того, объектом защиты являются также, в качестве лекарственных средств, а конкретнее лекарств-антибиотиков, соединения формулы (1), указанные выше, а также их соли присоединения с минеральными или органическими фармацевтически пригодными кислотами

Более конкретно, настоящее изобретение относится в качестве лекарственных средств, а именно, антибиотиков, к соединениям из примеров 5 или 11, 12 и 13 и их фармацевтически пригодным солям

Кроме того, объектом защиты настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие в качестве действующего вещества по меньшей мере одно лекарственное средство, указанное выше

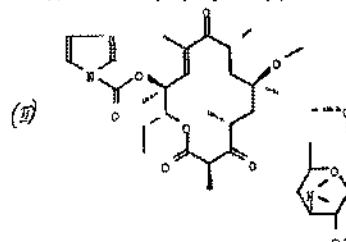
Эти композиции могут быть введены оральным путем, ректально, парентерально или локально путем местных аппликаций на кожу и слизистую оболочку, однако, предпочтительным является оральное введение этих композиций

Композиции могут представлять собой жидкости или твердые вещества и иметь фармацевтические формы, обычно используемые при лечении человека, например, простые или дражевидные таблетки, желатиновые капсулы, гранулы, свечи, препараты для инъекций, мази, кремы, гели, эти композиции получены в соответствии с обычными методами получения Действующее или действующие вещества могут находиться в этих фармацевтических композициях в смеси с обычно используемыми эксципиентами, например, с тальком, гуммиарабиком, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, масло-какао, водными или неводными лекарственными основами, животными или растительными жирами, парафиновыми производными, гликолями, различными смачивающими агентами, диспергаторами или эмульгаторами, консервантами

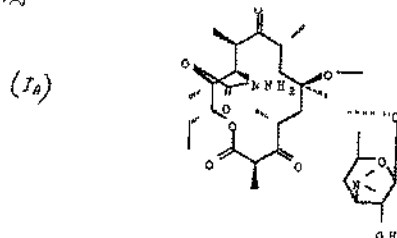
Эти композиции могут также иметь вид порошков, предназначенных для растворения перед использованием в соответствующем эксципиенте, например, в стерильной апиrogenной воде

Вводимая доза изменяется в зависимости от заболевания, излечиваемого больного, способа введения лекарственного препарата и выбранного соединения Доза может составлять, например, от 50 до 300 мг в день при введении орально взрослому человеку соединения из примера 5

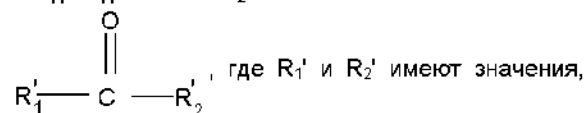
Кроме того, объектом защиты настоящим изобретением является способ получения соединений формулы (1), характеризующийся тем, что соединение формулы (II)



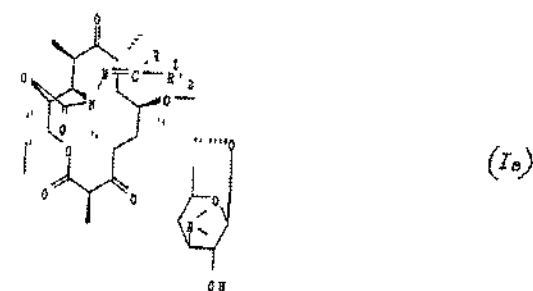
где Z имеет значение, аналогичное указанному выше, подвергают воздействию или же гидразином NH_2NH_2 с получением соединения формулы (1A)



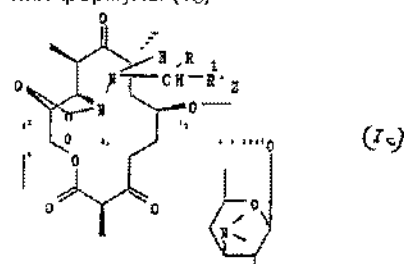
которое при желании подвергают воздействию альдегидом $\text{R}_2'\text{CHO}$ или кетоном



указанные выше, с получением соединения формулы (1B)



где R_1' и R_2' сохраняют значения, указанные выше, которое при желании подвергают действию восстанавливающего агента с получением соединения формулы (1C)



где R_1' и R_2' сохраняют значения, указанные выше,

т е соединения формулы (1), в которой R_1 представляет собой водород, а R_2 представляет собой радикал $CHR_1'-R_2'$, затем, при желании, соединения формулы (1с) подвергают воздействию агентом, способным заменить атом водорода группы NH на группу R_1 , значение которой дано выше, за исключением значения водорода, затем, при желании, полученное соединение подвергают действию кислоты для образования соли и/или действию агента этерификации группы OH, находящейся в положении 2'

Соединения формулы (II), используемые в качестве исходных соединений способа, заявляемого в настоящем изобретении, описаны и заявлены в европейской заявке на патент EP 0596802

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения

- процесс ведут при избытке гидразина, при температуре, превышающей температуру окружающей среды, например, при температуре, составляющей от 40 до 80°C, в таком растворителе, как ацетонитрил, диоксан, диметилформамид, тетрагидрофуран, диметоксиэтан или диметилсульфоксид, (в присутствии или при отсутствии основания),

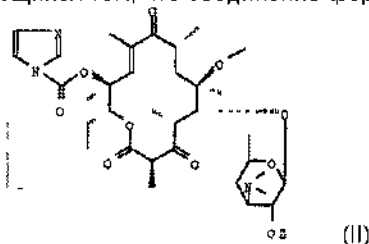
- взаимодействие с альдегидом или кетоном осуществляют в аналогичных по температуре и растворителю условиях,

- восстанавливающим агентом является $NaBH_3CN$ или водород в присутствии такого катализатора, как палладий, платина и в присутствии или в отсутствии такой кислоты, как соляная кислота или уксусная кислота,

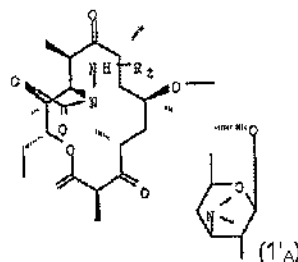
- этерификацию в положении 2' осуществляют в соответствии с классическими способами,

- солеобразование осуществляют с помощью кислот в соответствии с классическими методами

Кроме того, объектом защиты является вариант выполнения названного способа, характеризующийся тем, что соединение формулы (II)

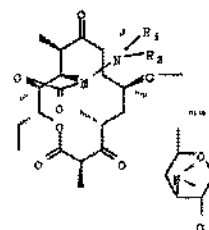


где Z имеет значения, указанные выше, подвергают воздействию соединением формулы NH_2NHR_2 с получением соединения формулы (1'A)



которое, если желают, обрабатывают агентом, способным заменить атом водорода группы NH на радикал R_1' указанный выше, за исключением значения водорода, с получением соединения формулы (1'в)

(1'в)



которое, если желают, подвергают воздействию агентом, обеспечивающим этерификацию по группе OH в положении 2', или воздействию кислотой с образованием соли, при этом предпочтительные условия по температуре и давлению аналогичны указанным выше

Нижеследующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение

Пример 1 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6,0-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(гидрозоно)-эритромицин, изомер 10(R) и изомер 10(S)

В 5мл цианистого метила и 0,5мл воды суспендируют 353мг 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де-(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-12-О-(1Н-имидазол-1-ил)-карбонил)-8-О-метил-3-оксо-эритромицина, полученного по методике, указанной в заявке на европейский патент EP 0596802, и 0,097мл гидразингидрата Реакционную массу нагревают при температуре 80°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают, сушат. Осуществляют хроматографию реакционной смеси на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта смесь изопропилового эфира, триэтиламина и метанола (90/10/10). Получают 101мг целевого продукта (продукт А), $R_1 = 0,45$, и 108мг соответствующего продукта 10(S) (продукт В)

Продукт А

Анализ	% расчетное
C	59,31
H	8,51
N	6,69

Продукт А	ЯМР $CDCl_3$ ppm
3,09	$H_{10}(m)$
3,59	$H_{11}(s)$
1,35	12Me(s)

% обнаружено	
соединение (А)	соединение (В)
59,3	59,3
8,4	8,4
6,7	6,8

Соединение (В)	ЯМР $CDCl_3$ ppm
3,53	$H_{10}(m)$
3,46 (d, J = 3Гц)	$H_{11}(s)$
1,32	12Me(s)

5,03	H ₁₃ (dd)
0,86	15Me(t)
3,85	H ₂ (q)
2,30	N-Me(s)
2,67-6	O-Me(s)
4,44	NH(s)
2,67	H ₈ (m)

4,95	H ₁₃ (dd)
0,87	15Me(t)
3,88	H ₂ (q)
2,31	N-Me(s)
2,83	O-Me(s)
3,84	NH(s)
2,78	H ₈ (m)

Пример 11,12-дидеокси-3-де-(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-окси-12,11--(оксикарбонил-(2-(3-фенилпропилиден)-гидразоно))-эритромицин

Растворяют в 2мл тетрагидрофурана на молекулярном сите (4 Å) 285мг продукта А, полученного в примере 1, и 156мг 3-фенилпропиональдегида. Прибавляют 100мл молекулярного сита (4 Å) и нагревают при температуре 60°C в течение 24 часов. Фильтруют, концентрируют и очищают путем хроматографии, осуществляемой на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта смесь этилацетата, триэтиламина (96 - 4). Собирают фракции $rf = 0,41$ и получают 330мг целевого продукта $rf = 0,3$

Анализ	% рассчитанный	% обнаруженный
C	64,58	64,3
H	8,26	8,3
N	5,65	5,5

ЯМР CDCl ₃	ppm
3,04	H ₁₀ (q)
4,46	H ₁₁ (d, J = 3Гц)
5,05	H ₁₃ (dd)
3,85	H ₂ (q)
2,38	N-Me(s)
2,79	6 O-Me(s)
7,96	N = CH(t)
2,86	CH ₂ -Ф
7,2 - 7,35	H ароматические
2,81	NH = CH-CH ₂ (m)

Пример 3 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-окси-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-фенилпропил)-гидразоно))-эритромицин

Прибавляют 23мг цианоборгидрида натрия (NaBH₃CN) в раствор, содержащий 1,5мл метанола, 88мг соединения, полученного в примере 2, и 50мкл уксусной кислоты. Осуществляют концентрирование, обработку этилацетатом, прибавление воды, а затем с помощью 2N-ного раствора гидроокиси натрия обеспечивают pH 8. Затем проводят декантирование, промывание насыщенным раствором хлорида натрия и высушивание. Полученный продукт подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант простой изопропиловый эфир - метанол - триэтиламин 90 - 10 - 10). Собирают фракции $rf = 0,33$. Полученную смесь обрабатывают смесью простой эфир-пентан и фильтруют. После выпаривания получают 70мг целевого соединения.

Анализ	% рассчитанный	% обнаруженный
C	64,4	64,2

H	8,51	8,3
N	5,63	5,6

ЯМР CDCl ₃	ppm
3,74	H ₁₀ (s)
5,03	H ₁₃ (dd)
3,86	H ₂ (q)
2,27	N(CH ₃) ₂ (s)
2,64	O-Me(s)
2,72	CH ₂ -Ф
7,13 - 7,28	H ароматические
5,35	H из NH(t)

Пример 4 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-окси-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(4-хинолинил)-2(E)-пропенилиден)-гидразоно))-эритромицин

При температуре окружающей среды перемешивают в течение 5 часов 125мг соединения А, полученного в примере 1, 73мг 4-хинолинилпропеналя, получение которого описано ниже, и 40мкл уксусной кислоты. При пониженном давлении удаляют метанол, после чего остаток обрабатывают смесью метиленхлорид - вода. С помощью концентрированного раствора гидрата окиси аммония устанавливают pH 9. Затем осуществляют декантирование, высушивание на сульфате магния, фильтрование и выпаривание насухо. Получают 211мг продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта смесь метиленхлорид - метанол (92 - 8). Продукт с $rf = 0,4$ сгущают в смеси этилацетат - пентан (1 - 1). Затем полученный продукт отжимают и промывают в минимуме смеси этилацетат-пентан, высушивают в сушильном шкафу при пониженном давлении. Таким образом получают 109мг целевого продукта.

К примеру 4 Приготовление 4-хинолинилпропеналя

Растворяют в 80мл метиленхлорида 3,9г 4-хинолинкарбоксальдегида. Раствор охлаждают до температуры 10°C ± 5°C, после чего в течение 1 часа 30 минут прибавляют, поддерживая температуру на уровне 10°C, 8,3г 3-(трифенилфосфин)-пропеналя (C₆H₅)₃P = C-CHO. Реакционную смесь оставляют до тех пор, пока ее температура не возвратится на значение 20°C, после чего продолжают перемешивание в течение 24 часов. Затем снова охлаждают до температуры 10°C, прибавляют 0,4г (C₆H₅)₃P = C-CHO. Перемешивают еще в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Выпаривают метиленхлорид и получают продукт, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта смесь этилацетат-циклогексан (4-6). Выделяют 2,12г целевого продукта. T_{пл} ~ 90°C

Пример 5 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(4-хинопинил)-2-пропил)-гидразоно))-эритромицин

Растворяют в 10мл этилацетата 0,38г соединения, полученного в примере 4, и 38мг оксида платины. Гидрируют при интенсивном перемешивании в течение 24 часов. Полученный продукт фильтруют, промывают в этилацетате и выпаривают при пониженном давлении. Получают 0,375г соединения, которое обрабатывают 5мл метанола, 175мкл уксусной кислоты и 90мг боргидрида натрия. Перемешивают в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Отгоняют метанол, а остаток обрабатывают смесью метиленхлорид - вода. С помощью 28%-ного раствора гидрата окиси аммония устанавливают pH 8-9. Затем реакционную массу декантируют, промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают досуха. Получают 0,37г продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта смесь этилацетат - триэтиламин 96 - 4. Получают 127мг соединения ($rf = 0,25$), которое отжимают, промывают и сушат. Получают 90мг целевого продукта $T_{пл} = 189^{\circ}\text{C}$

ЯМР CDCl_3 ppm
1,34(s) - 1,48(s) 6 и 12 CH_3 , 2,30(s) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 2,65(s) 6- OCH_3 , 3,06(dq) H_4 , 3,19 (q) H_{10} , 3,74 (s) H_{11} , 5,50(t переменная) $\text{NH}-\text{CH}_2$, 7,30(d) H_3 хинолин, 7,53 - 7,68(dt) H_6 - H_7 хинолин, 8,10(m) H_5 - H_8 хинолин, 8,79 (d) H_2 хинолин

Пример 6 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(1Н-бензимидазол-1-ил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

Осуществляют перемешивание в течение 18 часов при температуре окружающей среды раствора 300мг продукта, полученного в примере 1, 168мг 3-имидазолилпропанола (получение которого описано ниже) и 90мл уксусной кислоты в 9мл метанола, по истечению этого времени в реакционную смесь прибавляют 40мг цианоборгидрида натрия и осуществляют перемешивание еще в течение 5 часов, а затем прибавляют 120мг цианоборгидрида натрия и 200мкл уксусной кислоты. Перемешивание продолжают в течение 48 часов, затем добавляют смесь метиленхлорида и воды, с помощью 32%-ного раствора гидрата окиси аммония устанавливают pH 8-9, после чего отделяют органическую фазу, сушат и выпаривают насухо. Получают 0,6г остатка, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюантом служит этилацетат - метанол - триэтиламин 92 - 6 - 2), полученный продукт сгущают в смеси простой эфир - пентан 1 - 5. Получают 143мг целевого неочищенного продукта, который растворяют в 1мл этилацетата, фильтруют и кристаллизуют путем прибавления 3мл пентана. После высушивания получают 85мг целевого продукта ($T_{пл} = 197^{\circ}\text{C}$)

Анализ $\text{C}_{41}\text{H}_{63}\text{N}_5\text{O}_{10}$ 785,98

	C	H	N
% рассчитанный	62,65	8,08	8,91
% обнаруженный	62,5	8,1	8,8

ЯМР CDCl_3 ppm
3,18 H_{10} , 3,69(s), H_{11} , 0,84(t) 15 CH_3 , 3,86(q) H_2 , 2,45 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 2,60(s), 6 OCH_3 , 5,56(t), NH , 2,65-2,81 $\text{NH}-\text{CH}_2$, 4,50 CH_2 —N<, 7,26 -

8,02 5Нбензимидазол

К примеру 6 Приготовление 3-имидазолилпропанола

Стадия А 2-[2-(3-имидазолил)-этил]-1,3-диоксолан
К раствору 1,2г бензимидазола в 15мл диметилформамида прибавляют 0,49г гидроксида натрия в виде 50%-ной дисперсии в масле. Температура повышается до 35°C , десять минут спустя после окончания газовой выделения, прибавляют, позволяя температуре повышаться до 35°C , 1,2мл 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана. Осуществляют перемешивание в течение двух часов, затем прибавляют воду, насыщенную хлоридом натрия, после чего экстрагируют простым эфиром, сушат, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Получают 2г остатка, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид-метанол (95-5). Таким образом получают 1,6г целевого продукта ЯМР CDCl_3

2,25 и 4,35 группы CH_2 этила, 3,85-4,00 группы CH_2 диоксолана, 4,87 CH диоксолан, 7,29 - 7,46 - 7,81 4Н бензимидазол, 7,92 Н в положении 2 имидазола

Стадия В, 3-имидазолилпропанола

Осуществляют перемешивание в течение 5 часов при рефлюкс раствора 1,6г продукта, полученного на стадии А, 1,45г паратолуолсульфокислоты в 60мл метанола. С помощью карбоната калия устанавливают pH 8, метанол удаляют при пониженном давлении, экстрагирование осуществляют метиленхлоридом, промывают водой, сушат и выпаривают досуха при пониженном давлении. Получают 1,45г промежуточного диметоксикетала, который перемешивают при температуре 40°C в течение 18 часов в присутствии 70мл ацетона и 34мл 2 N-ной соляной кислоты, затем выпаривают ацетон при пониженном давлении, а pH доводят до значения 8-9 с помощью 32%-ного гидрата окиси аммония, осуществляют экстрагирование с помощью метиленхлорида, промывание водой, высушивание и выпаривание досуха при пониженном давлении. Получают 1,13г продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид - метанол 95 - 5. Получают 0,796г целевого продукта

ЯМР CDCl_3 250МГц
3,07(t) - 4,52(t) группы CH_2 этила, 7,25 - 7,50 ароматические, 9,79(s) CH альдегида

Пример 7 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(2-фенил-5-тиазолил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

Осуществляют перемешивание в течение 4 часов при температуре окружающей среды 200мг продукта, полученного в примере 1, 139мг 3-(2-фенил-5-тиазолил)-пропаналя (получение которого описано ниже), 180мл уксусной кислоты и 7мл метанола, после чего прибавляют 60мг цианоборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают еще в течение 18 часов при температуре окружающей среды, после чего выпаривают насухо при пониженном давлении, остаток поглощают смесью вода - этилацетат, устанавливают значение pH 9 с помощью водного раствора гидрата окиси аммония. Осуществляют экстрагирование этилацетатом, затем промывают в воде, сушат, выпаривают насухо при пониженном давлении. Получают 354мг продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта этилацетат, а затем этилацетат - триэтиламин (96/4).

Получают 170мг продукта, который кристаллизуют в смеси этилацетат-пентан 1/5. Таким образом получают 80мг целевого продукта.

Анализ $C_{43}H_{64}N_4O_{10}S$ 829,07

	C	H	N	S
% рассчитанный	62,3	7,78	6,76	3,87
% обнаруженный	62,0	7,8	6,8	4,0

ЯМР $CDCl_3$ 300МГц

3,17(m) H_{10} , 1,07(d) $14CH_3$, 1,48 $15CH_3$, 3,87(q), H_2 , 2,26(s) $N-(CH_3)_2$, 3,53(m) $2'H$, 2,67(s) $6-OCH_3$, 5,43 (t) NH , 2,86(m) - 1,95(m) - 3,03 (m) группы CH_2 пропил, 7,55(s) H тиазола, 7,39(m) $3H$ и 7,89(m)

$2H$ ароматические соединения, 1,19(d) H_8

К примеру 7. Приготовление 2-фенил-5-тиазолпропаналя

Стадия А 2-фенил-5-карбетокситиазол

К суспензии 78г тиобензамида в 200мл бензола прибавляют раствор формил-бета-хлорацетатэтила в 240мл бензола. Реакционную массу нагревают с рефлюксом в течение 3 часов 30 минут, удаляя образовавшуюся воду. Затем реакционную массу охлаждают и медленно прибавляют 320мл 20%-ного раствора карбоната калия и 220мл воды, после чего экстрагируют простым эфиром, промывают, сушат и дистиллируют при пониженном давлении и получают 75,5г целевого продукта.

Стадия В 2-фенил-5-тиазолкарбоновая кислота

К раствору 75,5г продукта, полученного на стадии А, в 130мл этанола прибавляют 28,56г гидроокиси калия в виде таблеток, растворенный в 410мл этанола, осуществляют нагревание реакционной массы в течение 15 минут, затем охлаждают и отжимают соль калия, промывают в простом эфире и сушат при пониженном давлении. Получают 53,5г промежуточной соли калия, которую растворяют в 1,2 литрах воды, подкисляют до pH 1 раствором концентрированной соляной кислоты после фильтрования, получают 29г целевого продукта ($T_{пл} = 192^\circ C$), 24,5г продукта рекристаллизуют в 750мл толуола. Получают 20г целевого продукта $T_{пл} = 195^\circ C$. Анализ $C_{10}H_7NO_2S$ 205,2

	C	H	N	S
% рассчитанный	58,52	3,43	6,82	15,6
% обнаруженный	58,5	3,7	6,8	15,2

СТАДИЯ С 2-фенил-5-тиазолкарбоксилатметил

К раствору 4,77г кислоты, полученной на Стадии В, в 160мл метанола, прибавляют 2,5мл ацетилхлорида и осуществляют нагрев при рефлюксе в течение 18 часов. При пониженном давлении доводят состояние реакционной массы до сухого, после чего обрабатывают этилацетатом, фильтруют, концентрируют до уменьшенного объема и отжимают полученные кристаллы. Маточный раствор промывают гидроокисью натрия, экстрагируют этилацетатом, промывают водой и выпаривают досуха, соединяют 2 кристаллизованные фракции и получают 4,54г целевого продукта ($T_{пл} = 108^\circ C$).

СТАДИЯ Д 2-фенил-5-формилтиазол

Восстановление

К суспензии 1,45г гидроксида литий-алюминия в 65мл тетрагидрофурана, охлажденной до $10^\circ C$, прибавляют в течение 20 минут, поддерживая температуру $10^\circ C$, раствор 4,5г продукта, полученного на стадии С, в 35мл тетрагидрофурана, осуществляют перемешивание в течение 45 минут при температуре $10^\circ C$, затем в течение 2 часов при температуре окружающей среды. После этого прибавляют тетрагидрофуран, содержащий сначала 10, а затем 50% воды, поддерживая температуру ниже $20^\circ C$, после этого прибавляют 15мл раствора двойной калий-натриевой винно-кислой соли, затем фильтруют, промывают, высушивают насухо при пониженном давлении, полученный остаток сгущают в гексане, отжимают и сушат при температуре $40^\circ C$ при пониженном давлении, получают 3,6г продукта $T_{пл} = 82^\circ C$.

Окисление

Осуществляют перемешивание в течение 2 часов 30 минут при температуре окружающей среды 3,57г продукта, полученного выше, с 143мл толуола и 17,9г двуокиси марганца. Реакционную смесь фильтруют и сушат досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывают в гексане, отжимают и сушат при температуре $40^\circ C$ при пониженном давлении, при этом получают 3,09г целевого продукта $T_{пл} = 94^\circ C$.

СТАДИЯ Е 3-(2-фенил-5-тиазолил)-пропеналя

В течение 10 минут прибавляют 5г (формил-метил)-трифенилфосфорана к раствору 2,098г продукта, полученного на стадии Д, после чего перемешивают полученную массу в течение 27 часов при температуре окружающей среды. Затем осуществляют выпаривание досуха при пониженном давлении и получают 6,60г продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюата этилацетат - циклогексан (2 - 8). Получают 1,22г продукта, который сгущают в пентане с получением 1,047г целевого продукта ($T_{пл} = 104^\circ C$).

ЯМР $CDCl_3$ (250МГц)

8,04 (s) H тиазол, 6,49 (dd, $J = 7,5$) и 7,69 (d, $J = 15,5$) H пропен, 9,67 ($J = 7,5$) CHO , 7,50 (m) $3H$ и 7,97 (m) $2H$ ароматические соединения

СТАДИЯ Р 3-(2-фенил-5-тиазолил)-пропенол

К суспензии 475мг боргидрида натрия в 50мл этанола присоединяют порциями 900мг альдегида, полученного на стадии Е, описанной выше, перемешивают затем в течение 20 минут при температуре окружающей среды, после чего удаляют избыток боргидрида натрия путем прибавления ацетона. Осуществляют выпаривание насухо при пониженном давлении, а затем обрабатывают остаток этилацетатом, промывают солевым раствором, сушат и при пониженном давлении доводят до сухости, при этом получают 960мг продукта, используемого в том виде как он есть на следующей стадии.

СТАДИЯ G 2-фенил-5-тиазолипропанол

Гидрируют в течение 12 часов при давлении 1атм, а затем при давлении 1,4атм в течение 9 часов раствор 960мг продукта, полученного на стадии F, в 10мл метанола в присутствии 150мг палладия на угле. После фильтрования выпаривают насухо при пониженном давлении и остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант этилацетат - циклогексан (4 - 6)). Получают 759мг целевого продукта.

ЯМР CDCl₃ 200МГц

1,52 (m) OH, 3,74 (m) - 1,97 (m) - 2,92 (dt) группы CH₂, 7,40 - 7,90 (m) 5H ароматические, 7,53 (t, J = 1) H тиазол.

Стадия H 2-фенил-5-тиазолипропаналь

К раствору, охлажденному до 10°C 584мг продукта, полученного на предыдущей стадии, 800мкл диметилсульфоксида, 1,15мл триэтиламина и 8мл метиленхлорида, прибавляют, поддерживая температуру 10°C, 1,27г комплекса сульфотриоксидпиридиния. Реакционную массу перемешивают 1 час 15 минут при температуре 10°C, затем доводят реакционную массу до температуры окружающей среды, после чего осуществляют экстрагирование метиленхлоридом, промывание водой, высушивание и выпаривание насухо при пониженном давлении, в результате получают 806мг продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант этилацетат - циклогексан (3 - 7)), при этом получают 450мг целевого продукта.

ЯМР CDCl₃ 200МГц

2,88 - 3,20 (t) группы CH₂ пропил, 7,55 (S) H тиазол, 7,40 (m) CH и 7,87 (m) 2H H ароматические, 9,85 (SI) CHO.

ПРИМЕР 8 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-пропил)-гидразон))-эритромицин

В течение 20 часов осуществляют перемешивание 125мг продукта, полученного в примере 1,80мг 3-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-пропаналя (получение которого приведено ниже) и 2мл метанола. Затем прибавляют 54мг цианоборгидрида натрия. После этого реакционную массу концентрируют при пониженном давлении, затем обрабатывают 20мл этилацетата, промывают в гидроокиси натрия, затем водой, насыщенной хлоридом натрия, после чего сушат, выпаривают насухо при пониженном давлении и осуществляют хроматографию остатка на двуокиси кремния (элюант хлороформ - метанол - гидрат окиси аммония

95/5/0,5), неочищенный продукт поглощают смесью простой эфир - этилацетат, фильтруют, выпаривают досуха и получают 85мг целевого продукта. Анализ C₄₃H₆₅N₅O₁₀ 812,02

	C	H	N
% рассчитанный	63,6	8,07	8,62
% обнаруженный	63,4	8,2	8,3

ЯМР CDCl₃ 400МГц

3,70 (S) H в положении 11, 4,98 (dd) H₁₃, 3,86 (g), H в положении 2, 2,26 (S), H - (CH₃)₂, 2,63 6-OCH₃, 5,54 (t) NH, 4,27 и 1,97 группы CH₂ пропил, 7,3 (d) - 7,57 (d) 2H имидазол, 7,2 - 7,35 - 7,8 ароматические соединения.

К ПРИМЕРУ 8 Приготовление 3-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-пропаналя

СТАДИЯ А 3-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-этил-1,3-диоксолан

Действуют в условиях, аналогичных указанным на стадии А. Получения к примеру 6, однако используют в качестве исходных веществ 1,44г 4-фенилимидазола и 1,17мл бромэтилдиоксолана, при этом после хроматографии, осуществленной на двуокиси кремния, получают 1,8г целевого продукта.

ЯМР CDCl₃

2,19 (d,t) и 4,13 (t) CH₂ пропил, 3,8 - 4,05 группы CH₂ диоксолана, 4,88 (t) H оксолан, 7,23 и 7,53 группы CH имидазол, 7,23 - 7,37 - 7,75 ароматические соединения.

СТАДИЯ В 3-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-пропаналь

В течение 20 часов нагревают при температуре 60°C 1,77г продукта, полученного на стадии А, указанной выше, 35мл ацетона и 30мл 2Н-ной соляной кислоты. Ацетон затем удаляют при пониженном давлении, а раствор нейтрализуют, добавляя в него бикарбонат натрия, после чего осуществляют экстрагирование этилацетатом, высушивание, выпаривание насухо при пониженном давлении. Остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант этилацетат - метанол (97 - 3)). Получают 900мг целевого продукта.

ЯМР CDCl₃ 250МГц

9,81 (S) CHO, 7,10 - 7,76 H имидазол и ароматические, 3,01 (t) и 4,29 (t) H пропил.

ПРИМЕР 9 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пропил)-гидразон))-эритромицин

Действуют в условиях, аналогичных указанным в примере 8, но исходя из 125мг соединения, полученного в примере 1, и используя 40мг 3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пропаналя (получение которого описано ниже). После хроматографии на двуокиси кремния (элюант простой изопропиловый эфир - триэтиламин - метанол (90 - 10 - 10) и кристаллизации в смеси простого изопропилового эфира метанолом получают 107мг целевого продукта.

Анализ C₄₂H₆₃N₅O₁₁ 814,00

	C	H	N
% рассчитанный	61,97	7,8	8,6
% обнаруженный	61,7	7,9	8,5

ЯМР CDCl_3 300МГц

3,74 (S) H_{11} , 5,03 (dd) H_{13} , 3,87 (q) H_2 , 2,27 (S) 6- OCH_3 , 2,27 (S) $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$, 5,49 (t) NH , 3,17 (m) и 2,11 (m) пропильные группы CH_2 , 7,47 - 8,08 ароматические соединения

К ПРИМЕРУ 9 Приготовление 3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пропаналя

СТАДИЯ А 3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пропанол

В течение 1 часа при температуре окружающей среды перемешивают 2М раствор 2,5мл комплекса гидрид бораметилсульфид в тетрагидрофуране, 920мг 3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пропанойной кислоты (полученной, согласно R M SRIRASTAVA et al, J Heterocycl Chem, 21, 1193 (1984) и 20мл тетрагидрофурана. В течение 5 минут прибавляют 10мл метанола. При пониженном давлении выпаривают досуха, а остаток хроматографируют на двуокиси кремния (элюант этилацетат - гексан (6 - 4). Получают 485мг целевого продукта

ЯМР CDCl_3 250МГц

2,07 (sl) OH , 2,14 (m) - 3,10 (t) - 3,8 (t) группы CH_2 , 7,41 - 7,54 - 8,06 ароматические соединения

СТАДИЯ В 3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пропаналь

К раствору, охлажденному до 10°C , 460мг продукта, полученного на стадии А, 680мкл диметилсульфоксида и 970мкл триэтиламина в 5мл метилхлорида, прибавляют, поддерживая температуру на уровне 10°C , 1,07г комплекса пиридинийсульфотриоксид, реакционную массу оставляют до тех пор, пока она не приобретет температуру окружающей среды, затем прибавляют 15мл метилхлорида, промывают водой, сушат, выпаривают досуха при пониженном давлении и осуществляют хроматографию на двуокиси кремния (элюант этилацетат - гексан 4 - 6), при этом получают 365мг целевого продукта

ЯМР CDCl_3

3,13 (m) - 3,26 (m) группы CH_2 , 7,49 - 8,05 ароматические соединения

ПРИМЕР 10 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(2-хлорфенил)-пропил)-гидразоно)-эритромицин

Действуют в условиях, аналогичных указанным в примере 6, но исходят из 125мг продукта, полученного в примере 1, используя 67мг 2-хлорфенилпропаналя (получение которого дается ниже). После хроматографии на двуокиси кремния (элюант простой изопропиловый эфир - триэтиламин-метанол (90 - 10 - 10) получают 48мг целевого продукта

Анализ $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{ClN}_3\text{O}_{10}$ 780,40

	C	H	N	Cl
% рассчитанный	61,56	8,01	5,38	4,45
% обнаруженный	61,4	8,0	5,4	4,5

ЯМР CDCl_3 400МГц

3,73 (S) H в положении 11, 5,13 (dd) H в положении 13, 3,87 (q) H в положении 2, 2,26 (S) $\text{H}-(\text{CH}_3)_2$, 2,64 (S) 6- OCH_3 , 5,36 (t) NH , 1,83 (m) - 2,70 (m) - 2,79 (m) группы CH_2 , 7,05 - 7,2 ароматические соединения

К ПРИМЕРУ 10 Приготовление 3-(2-хлорфенил)-пропаналя

СТАДИЯ А 3-(2-хлорфенил)-метилпропаноат

В течение 1 часа в инертной атмосфере перемешивают 4,35г метаклоркоричной кислоты, 430мг палладия на угле и 70мл метанола. Реакционную массу затем перемешивают в течение 3 часов в атмосфере водорода. После этого фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении, а остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант этилацетат - гексан (2 - 8), получают 3,1г целевого продукта

ЯМР CDCl_3 250МГц

2,6 (t) - 2,8 (t) группы CH_2 , 3,6 (S) OCH_3 , 7,05 - 7,37 ароматические соединения

СТАДИЯ В 3-(2-хлорфенил)-пропанол

К раствору 1,85г продукта, полученного на стадии А, в 20мл тетрагидрофурана прибавляют при температуре 0°C 30мл гидрида диизобутилламина, в виде 1М-ного раствора в тетрагидрофуране. Реакционную смесь оставляют до тех пор, пока она не приобретает температуру окружающей среды, и перемешивают ее в течение 2 часов. После этого прибавляют смешанную калий-натриевую виннокислую соль, разбавленную тетрагидрофураном, затем фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении. Остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант этилацетат - гексан (2 - 8), получают 1г целевого продукта

СТАДИЯ С 3-(2-хлорфенил)-пропаналь

Действуют аналогично указанному на стадии В раздел "Приготовление " к примеру 9, но исходят из 1г продукта, полученного на вышеописанной стадии В, с использованием 2,5мл триэтиламина, 1,75мл диметилсульфоксида и 2,8г комплекса пиридиний-сульфотриоксид. После хроматографии на двуокиси кремния при использовании в качестве элюанта этилацетат - гексана (1 - 9) получают 425мг (43%) целевого продукта

ЯМР CDCl_3 250МГц

2,79 (m) и 2,94 (m) группы CH_2 , 7,05 - 7,25 ароматические соединения, 9,82 (t) CHO

ПРИМЕР 11 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(4-хинолинил)-2-пропил)-гидразоно)-эритромицин

СТАДИЯ А 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(гидразоно)-эритромицин, изомер 10 (R) и изомер 10 (S), соответственно

В 176мл метилцианида растворяют 17,65г 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-12-О-((1Н-имидазол-1-ил)-карбонил)-6-О-метил-3-оксо-эритромицина. Прибавляют 4,07г карбоната цезия и 25,5мл гидразингидрата. Нагревают 10 минут при температуре 85°C , отгоняют растворитель при понижен-

ном давлении и температуре, равной 40°C, экстрагируют метилхлоридом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, остаток поглощают метанолом, отжимают выпавший осадок и сушат его при температуре 50°C при пониженном давлении, получают 6,04г продукта. Концентрируют досуха маточные воды, осуществляют хроматографию на двуокиси кремния (элюант простой изопропиловый эфир – метанол - триэтиламин 80 - 10 - 10) и получают 0,83г изомера А (rf = 0,4) и 2,65г изомера В (rf = 0,2).

СТАДИЯ В 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксокарбонил-2-(3-(4-хинолинил)-2-пропил)-гидразоно))-эритромицин

В 130мл метанола суспендируют 13г продукта, полученного на стадии А, и 4,66г 4-хинолинпропаналя, полученного как указано ниже. Прибавляют 4,8мл уксусной кислоты и перемешивают в течение 20 часов при температуре окружающей среды. Затем добавляют 5,3г цианоборгидрида натрия, после чего продолжают перемешивание в течение 4 часов. Удаляют метанол при пониженном давлении, экстрагируют этилацетатом, промывают водным Н-ным раствором гидрата окиси натрия, а затем водой, выпаривают растворитель из органической фазы, остаток хроматографируют на двуокиси кремния (элюант этилацетат - триэтиламин (97/3) и получают 12,7г продукта с rf = 0,15. После новой хроматографии на двуокиси кремния (элюант метилхлорид - метанол 95 - 5, затем 85 - 15) и кристаллизации в простом изопропиловом эфире получают чистый продукт T_{пл} = 183°C, данные анализа которого идентичны данным анализа продукта из примера 5.

К ПРИМЕРУ 11 Приготовление 4-хинолинпропаналя

СТАДИЯ А 2-(4-хинолинилэтинил)-1,3-диоксопан

В 40мл тетрагидрофурана суспендируют 3,15г 4-хинолинкарбоксальдегида и 8,6г [1,3-(диоксопан-2-ил)-метил-7-трифенилфосфонийбромид], охлаждают ее до температуры -30°C, затем прибавляют 2,5г трет бутилата калия и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную массу оставляют до тех пор, пока она не приобретает температуру окружающей среды, затем перемешивают в течение 3 часов, выливают на смесь вода/лед, экстрагируют метилхлоридом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель при пониженном давлении, остаток поглощают смесью простой этиловый эфир - пентан 3 - 7, перемешивают в течение 2 часов, фильтруют и выпаривают растворитель фильтра, получают 3,99г желаемого продукта.

СТАДИЯ В 2-[2-(4-хинолинил)-этил]-1,3-диоксопан

В 40мл метанола растворяют 4,3г продукта, полученного на стадии А, прибавляют 0,215г активированного угля с 10% палладия, и гидрируют в течение 2 часов под давлением 1500мбар. Фильтруют, промывают в метаноле, выпаривают растворитель и получают 4,2г целевого продукта, используемого в том виде, как он есть на после-

дующей стадии

СТАДИЯ С 4-хинолинпропаналя

4,2г продукта, полученного на стадии В, растворяют в 70мл ацетона, после чего прибавляют 70мл 2Н-ной соляной кислоты. Реакционную смесь нагревают в течение 6 часов при температуре 40°C, удаляют ацетон при пониженном давлении, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, затем с помощью водного раствора гидрата окиси аммония доводят pH водной фазы до значения 9. Экстрагируют этилацетатом, объединяют органические фазы, сушат их и выпаривают растворитель. После хроматографии на двуокиси кремния (элюант этилацетат - циклогексан 6 - 4) получают 1,36г целевого продукта.

ПРИМЕР 12 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксокарбонил-2-(3-(7-метокси-4-хинолинил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

Растворяют в 2мл метанола 299мг 7-метокси-4-хинолинпропаналя, получение которого указано ниже, и 313,9мг продукта А, полученного в примере 1, и 120мкл уксусной кислоты. Перемешивают 2 часа 15 минут при температуре окружающей среды, затем прибавляют 62,84мг цианоборгидрида натрия. Перемешивают в течение 20 часов при температуре окружающей среды. Реакционную массу выливают на 50мл этилацетата, промывают в 15мл Н-ного гидрата окиси натрия, затем в воде, сушат, выпаривают растворитель при пониженном давлении и получают 549мг продукта, который очищают путем хроматографии на двуокиси кремния (элюант простой изопропиловый эфир – метанол - триэтиламин 80 – 10 - 10), затем (хлороформ – метанол - гидрат окиси аммония 96 – 4 - 0,4). Получают 37,2мг целевого продукта.

rf = 0,2

Анализ

	С	Н	Н
% рассчитанный	63,84	8,04	6,77
% обнаруженный	63,8	8,1	6,6

ЯМР CDCl₃ 300МГц

3,74 (s) H₁₁, 3,17 (m) NH-CH₂, 3,95 (s) OCH₃ хинолина, 7,16 - 7,41 (d) - 8,00 (d) - 8,70 (d) Н хинолин, 3,87 (q), H₂, 2,65 (s) 6-OCH₃, 2,65 (m) H₈, 0,82 (t) CH₃-CH₂

К ПРИМЕРУ 12 Приготовление 7-метокси-4-хинолинпропаналя

СТАДИЯ А 2-[(7-метокси-4-хинолинил)-этинил]-1,3-диоксопан

Работают как указано в приготовлении к примеру 11, стадия А, но используют в качестве исходного соединения 787мг 7-метокси-4-хинолинкарбоксальдегида. Получают 2,61г продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант хлороформ - этилацетат 7 - 3). Получают 931мг целевого продукта.

СТАДИЯ В 2-[2-(7-метокси-4-хинолинил)-этил]-1,3-диоксопан

Работают как указано в приготовлении к примеру 11, стадия В, используя 931мг продукта, полученного на стадии А, и получают 869мг целевого продукта.

СТАДИЯ С 2-(7-метокси-4-хинолин)-пропаналь

Работают как указано в приготовлении к примеру 11, стадия С, но используют 845мг продукта, полученного на стадии В. Получают 310мг целевого продукта $rf = 0,15$

ПРИМЕР 13 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(2-(3-пиридинил-4-тиазолил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

Процесс получения вышеуказанного соединения аналогичен указанному в примере 12, однако в качестве исходного продукта используют взятые в 3,7г метанола 158мг 2-(3-пиридинил)-4-тиазолпропаналя, 370мг соединения А, полученного в примере 1, и 70мкл уксусной кислоты, а затем после перемешивания в течение 4 часов при температуре окружающей среды, 75мг цианоборгидрида натрия. После перемешивания реакционной среды в течение 16 часов при температуре окружающей среды, снова прибавляют 16мг альдегида и 20мг восстанавливающего реагента, после чего продолжают перемешивание еще в течение 3 часов. Затем прибавляют воду, этилацетат, подщелачивают реакционную массу до pH 9 с помощью гидрата окиси аммония, промывают органическую фазу водой, сушат и выпаривают растворитель при пониженном давлении. После хроматографии на двуокиси кремния (элюант простой изопропиловый эфир – метанол – триэтиламин 80 – 10 – 10) получают 203мг целевого продукта 3,18 (m) H_{10} , 3,74 (S) H_{11} , 7,05 (S) H_5 тиазол, 7,37 (dd) – 8,24 (ddd) – 8,62 (dd) – 9,13 (dd) пиридин, 3,86 (q) H_2 , 2,65 (S) 6-OCH₃, 2,66 (m) H_8 , 0,85 (t) CH₃-CH₂

К ПРИМЕРУ 13 Приготовление 2-(3-пиридинил)-4-тиазолпропаналя

СТАДИЯ А [[2-(3-пиридинил)-4-тиазолил]этинил]-1,3-диоксолан

Работают как в приготовлении к примеру 11, стадия А, однако используют в качестве исходного вещества 2,6г 2-(3-пиридинил)-4-тиазолкарбоксальдегида. После хроматографии, осуществленной на двуокиси кремния (элюант этилацетат – гексан 2 – 1) получают 4,8г целевого продукта ($rf = 0,35$), используя в том виде, как он есть на последующей стадии

СТАДИЯ В 2-[2-((3-пиридинил)-4-тиазолил)-этил]-1,3-диоксолан

Работают как указано в приготовлении к примеру 11, стадия В, но используют в качестве исходного вещества 4,8г продукта, полученного на стадии А. После хроматографии остатка, осуществленной на двуокиси кремния (элюант этилацетат – циклогексан 2 – 1), получают 1,4г целевого продукта

СТАДИЯ С 2-(3-пиридинил)-4-тиазолилпропаналь

Работают как указано в приготовлении к примеру 11, стадия С, но используют в качестве исходного вещества 1,2г продукта, полученного на стадии В. После хроматографии, осуществленной на двуокиси кремния (элюант этилацетат – гексан 2 – 1), получают 468мг целевого продукта

Действуя аналогично указанному в предыду-

щих примерах, используя в качестве исходного вещества соединение согласно примеру 1 и соответствующий альдегид, получают следующие продукты

ПРИМЕР 14 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(1Н-имидазол-1-ил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

ЯМР (CDCl₃) 300МГц

0,83 (t) CH₃-CH₂, 1,08 (d) – 1,17 (d) – 1,25 (d) – 1,3 (d) – 1,35 (d) группа CH₃-CH, 1,3 (S) – 1,47 (S) 6 и 12 Me, 2,12 (m) CH₂-CH₂-CH₂, 2,27 (S) H(Me)₂, 2,45 (m) H_3' , 2,58 (S) 6-OMe, 3,05 (m) H_4 , 2,6 – 3,2 H_2' , H_{10} H_8 и CH₂NH, 3,53 (m) H_5' , 3,72 (S) H_{11} , 3,85 (q) H_2 , 4,27 H_1' и H_5 , 4,63 (m) CH₂-N, 4,99 (dd) H_{13} , 5,48 (t), NH-CH₂, 7,10 – 7,64 – 7,86 – 7,97 ароматические соединения

ПРИМЕР 15 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(3Н-имидазо(4,5-б)-пиридин-3-ил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

ЯМР (CDCl₃) 300МГц

0,85 (t) CH₃-CH₂, 1,09 – 1,19 (d) – 1,25 (d) – 1,31 (d) – 1,34 (d) группы CH₃CH, 1,33 и 1,48 6 и 12 Me, 1,57 и 1,96 CH₂ в положении 14,

1,66 и 1,87 CH₂ в положении 7, 2,05 и 2,18 CH₂-CH₂-CH₂, 2,26 (S) N(CH₃)₂, 2,44 (m) H_3' , 2,6 (3) 6-OCH₃, 2,66 (m) H_8 , 2,70 – 2,85 CH₂NH, 3,04 (m) H_4 , 3,18 H_2 , H_1 O, 3,70 (S) H_{11} , 3,85 (q) H_2 , 4,27, H_1' и H_5 , 4,42 – 4,70 CH₂-N, 4,97 (dd) H_{13} , 5,56 (t) NH, 8,22 (dd) – 8,05 (d) – 8,28 (S) – 8,38 (d) ароматические соединения,

ПРИМЕР 16 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(1,1'-бифенил-4-ил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

ЯМР (CDCl₃) 300МГц

0,87 (t) CH₃-CH₂, 1,08 (d) – 1,18 (d) – 1,23 (d) – 1,32 (d) – 1,38 (d) CH₃-CH, 1,34 (S) и 1,48 (S) 6 и 12 Me, 2,28 (S) N(CH₃)₂, 2,44 (m) H_3' , 2,85 (S) 6-OCH₃, 2,85 (m) H_8 , 2,77 (m) CH₂-Ar, 2,85 (t) CH₂NH, 3,07 (m) H_4 , 3,18 (m) H_2' H_{10} , 3,25 (m) H_5' , 3,76 (S) H_{11} , 3,87 (q) H_2 , 4,27 H_1' и H_5 , 5,04 (dd) H_{13} , 5,37 (t) NH-CH₂, 7,25 – 7,6 ароматические соединения

ПРИМЕР 17 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(2-фенил-4-тиазолил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

ЯМР (CDCl₃) 300МГц

0,86 (t) CH₃-CH₂, 1,07 (d) – 1,19 (d) – 1,24 (d) – 1,31 (d) – 1,35 (d) группы CH₃-CH, 1,32 (S) – 1,48 (S) 6-CH₃ и 12-CH₃, 2,26 (S) N(CH₃)₂, 2,65 (S) 6-OCH₃, 2,45 (m) H_3' , 2,65 (I-I) Hg, 2,8-3,25 (Ц) H_4 , H_{10} , H_2' , CH₂-Ar и CH₂N, 3,53 (m) H_5' , 3,76 (m) H_{11} , 3,86 (q) H_2 , 4,27 (d) H_1' и H_5 , 5,04 (dd) H_{13} , 5,36 (t) NH, 6,96 – 7,40 – 7,93 ароматические соединения

ПРИМЕР 18 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

0,87 (t) $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, 1,33 и 1,47 6 и 12 Me, 2,17 (m) $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ 2,26 (s) $\text{H}(\text{CH}_3)_2$, 2,67 (s) 6- OCH_3 , 2,67 (s) H_8 3,76 (s) H_{11} , 3,85 (q) H_2 , 5,06 (dd) H_{13} , 5,39 (t), NH-CH_2 , 7,49 - 7,94 ароматические соединения

ПРИМЕР 19 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(4-(4-хлорфенил-1Н-имидазол-1-ил)пропил)-гидразоно))-эритромицин

ПРИМЕР 20 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(6-метокси-4-хинолин)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

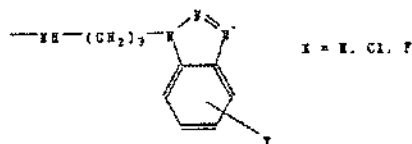
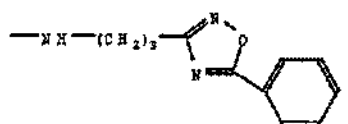
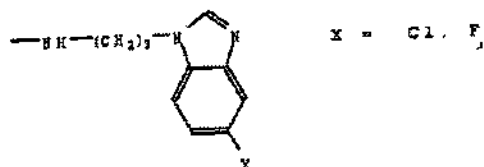
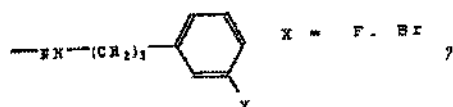
Действуя аналогично указанному в примере 12, получают целевой продукт

ЯМР CDCl_3 300МГц

3,74 (s) H_{11} , 5,52 (t) NH-CH_2 , 3,98 (s) OCH_3 хинолина, 7,25 - 7,35 (d) - 7,99 (d) - 8,85 (d) H хинолин, 3,87 (q) H_2 , 2,64 (s) 6- OCH_3 , 2,64 (m) H_8 , 5,02 (dd) H_{13}

Действуя аналогично указанному выше, получают соединения формулы (1) где радикал

R представляет собой радикал



ПРИМЕР ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ

Приготавливают таблетки, содержащие

Продукт, полученный в примере 5 150мг

Экципиент (в количестве, достаточном для) 1г

Описание эксципиента крахмал, тальк, стеарат магния

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Метод разбавления в жидкой среде

Приготавливают серию пробирок, в которые помещено одинаковое количество стерильной питательной среды. Вводят в каждую пробирку возрастающее количество исследуемого соединения, затем каждую пробирку засевают штаммом бактерий

После инкубации в течение двадцати четырех часов в термостате при 37°C , торможение роста оценено с помощью просвечивания, что позволяет определить минимальные ингибирующие концентрации, (МИК), выраженные в микрограммах/см³

Нижеследующие результаты получены при использовании продукта из примера 5 (по истечении 24 часов)

Грамположительные штаммы бактерий

Staphylococcus aureus 011UC4	0,02
Staphylococcus aureus 011G0251	0,08
Staphylococcus epidermidis 012G0111	0,04
Streptococcus pyogenes	$\leq 0,02$
Группа A 02A1UC1	
Streptococcus agalactiae	$\leq 0,02$
группа в 02BIHT1	
Streptococcus faecalis	$\leq 0,02$
Группа D 02D2UC1	
Streptococcus faecium	$\leq 0,02$
Группа D 02D3HT1	
Streptococcus sp	$\leq 0,02$
Группа G 02G0GR5	
Streptococcus mitis	$\leq 0,02$
02mitCB1	
Streptococcus agalactiae	$\leq 0,02$
Группа B 02B1SJ1	
Streptococcus pneumoniae	$\leq 0,02$
032UC1	
fStreptococcus pneumooniae	$\leq 0,02$
030SJ5	

Более этого, соединение, полученное в примере 5, продемонстрировало интересную активность в отношении граммотрицательных штаммов бактерий Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CA1 и 351GR6

Соединения, полученные в примерах 12 и 13 также проявили прекрасную активность в отношении грамположительных и граммотрицательных штаммов бактерий

Действуя аналогично указанному выше, были получены следующие результаты при использовании соединений из примеров 12 и 13 (по истечении 24 часов)

Грамположительные штаммы бактерий	Пример 12	Пример 13
Staphylococcus aureus 011UC4	0,08	0,04
Staphylococcus aureus 011G0251	0,08	0,15
Staphylococcus epidermidis 012G0111	0,04	0,04
Streptococcus pyogenes 02A1UC1	$\leq 0,02$	$\leq 0,02$
Streptococcus agalactiae 02B1HT1	$\leq 0,02$	$\leq 0,02$
Streptococcus faecalis 02D2UC1	$\leq 0,02$	$\leq 0,02$

29	44705	30	
Streptococcus faecium 02D3HT1		$\leq 0,02$	$\leq 0,02$
Streptococcus pneumoniae 032UC1		0,04	$\leq 0,02$
Streptococcus pneumoniae 030SJ51		$\leq 0,02$	$\leq 0,02$
Streptococcus pneumoniae 030CR18C		0,6	0,6
Haemophilus influenzae 351HT3		1,2	0,6
Haemophilus influenzae 351CB12		1,2	1,2