

(19) **KG** (11) **321** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И (51)⁷ **C07H 17/08; A61K 31/70**
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 950304.1

(22) 07.12.1995

(31) 94/04154

(32) 08.04.1994

(33) FR

(86) PCT/FR 95/00441 (06.04.1995)

(46) 01.03.2001, Бюл. №2

(71)(73) Руссель Юклаф (FR)

(72) Константин Агурида, Янник Бенедетти, Жан-Франсуа Шанто, Алексис Денис, Одиль Ле Мартре (FR) (56) EP, A, 0487411, 1992;

FR A, 2692579, 1993;

SU 682134, 1979;

EP, 0596802, 1994;

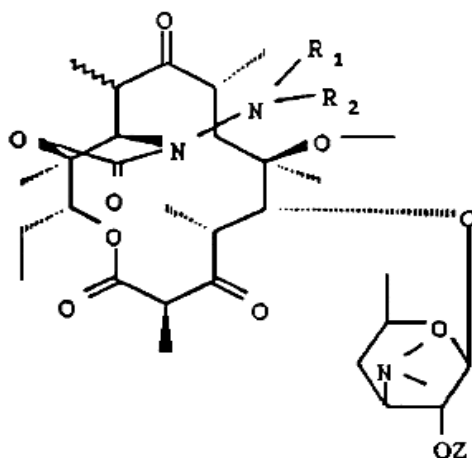
RU CI, 2053238, 1996

(54) Производные эритромицина, способ их получения и фармацевтическая композиция на их основе

(57) Новые производные эритромицина, способ их получения и применение в качестве лекарственных средств относятся к соединениям, содержащим гетероциклические радикалы, непосредственно связанные с гетероатомами сахаридных радикалов, в частности, к гетероциклическим ядрам из восьми или более атомов, например, эритромицины. Новые производные эритромицина обладают бактерицидным действием, в частности, они активны по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. 4 с. и 8 з.п. ф-лы, 20 пр.

Изобретение касается новых производных эритромицина, способа их получения и фармацевтической композиции на их основе.

Объектом защиты настоящего изобретения являются соединения общей формулы I:

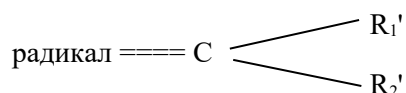


в которой:

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 включающий один или несколько гетероатомов, и возможно имеющий одну или несколько функциональных групп.

или R_1 и R_2 образует 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



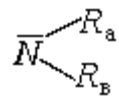
в котором R_1' и R_2' имеют одинаковые или различные значения и представляют собой атом водорода или углеводородный радикал, содержащий до 23 атомов углерода, насыщенный или ненасыщенный, возможно включающий один или несколько гетероатомов, возможно имеющий одну или несколько функциональных групп,

Z представляет собой атом водорода или остаток карбоновой кислоты, содержащей до 18 атомов углерода.

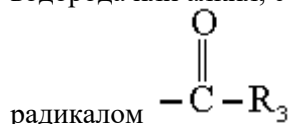
Волнистая линия в положении 10 указывает, что метил может иметь конфигурацию R или S или же представлен смесью конфигураций R и S , а также соли присоединения с кислотами соединений формулы I

Среди солей присоединения с кислотами можно назвать соли, образованные с уксусной кислотой, пропионовой кислотой, трифторуксусной кислотой, малеиновой кислотой, винной кислотой, метансульфокислотой, бензолсульфокислотой, p -толуолсульфокислотой и, в частности, со стеариновой кислотой, этилантарной 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, O -алкилом, O -алкенилом или O -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



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



где R_3 представляет собой алкил, 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, пропирил, пропаргил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Арил может быть представлен фенилом или нафтилом.

Арил может также означать замещенный или незамещенный гетероцикл, например, тиенил, фурил, пиридил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, тиадиазолил, пиразолил или изопиразолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, или пиризинил или же индолил, бензо-фуранил, бензотиазил или хинолинил. Указанные арилы могут содержать одну или несколько названных выше групп.

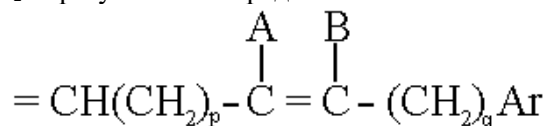
Когда R_1 и R_2 образуют с атомом азота, с которым они связаны, гетероцикл, то предпочтительно речь идет о пирролиле, пирролидиниле, пиридиле, пиразиниле, пиримидиле, пиперидиниле, пиперазиниле, хинуклединиле, оксазолиле, изоксазолиле, морфолиниле индолиле, имидазолиле, бензимидазолиле, триазолиле, тиазолиле,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

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

Среди предпочтительных соединений, согласно настоящему изобретению, можно назвать соединения формулы I, в которой R_1' представляет собой атом водорода, а также соединения, для которых R_1 и R_2 вместе образуют радикал: $=CH(CH_2)_n Ar_1$, 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 изобретению, можно назвать соединения формулы I, 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 I, в которой R_2 представляет собой радикал: $(CH_2)_r Ar_3$,

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 метоксигруппой, или тиазолил, замещенный пиридином.

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

Среди предпочтительных соединений, согласно 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-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(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-(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-пиридинил-4-тиазолил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

Соединения общей формулы I обладают очень высокой антибиотической активностью на грамположительные бактерии, такие как стафилококки, пневмококки.

Таким образом, соединения, согласно изобретению, могут быть использованы в качестве лекарственных средств при лечении микробных инфекций, а именно, стафилококковых инфекций, например, стафилококковых септицемии, 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 I, 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.

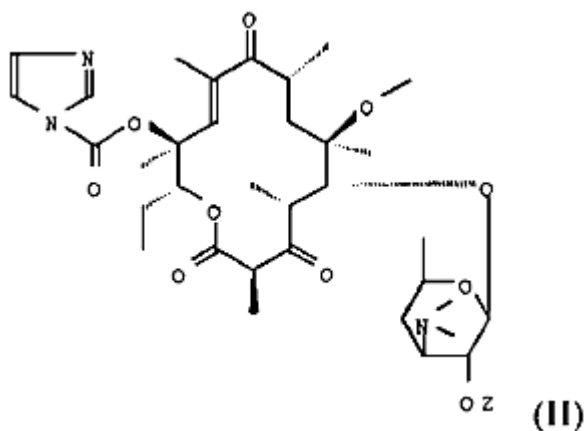
Эти композиции могут быть введены оральным путем, ректально, парентерально или локально путем местных аппликаций на кожу и слизистую оболочку, однако, предпочтительным является оральное введение этих композиций.

Композиции могут представлять собой жидкости или твердые вещества и иметь фармацевтические формы, обычно используемые при лечении человека, например, простые или дражевидные таблетки, желатинозные 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.

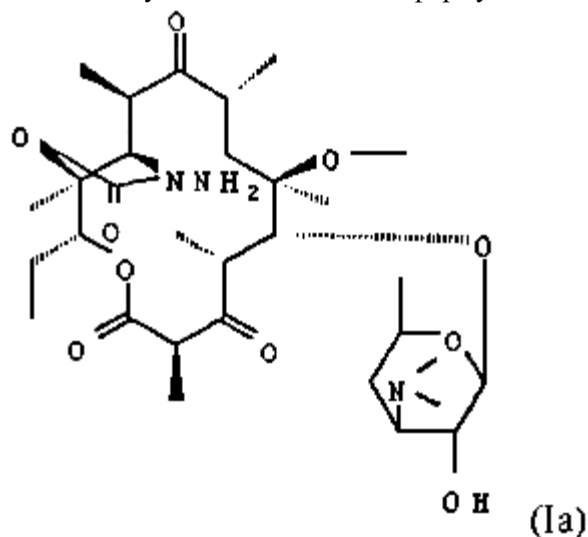
Эти композиции могут также иметь вид порошков, предназначенных для растворения перед использованием в соответствующем эксципиенте, например, в стерильной апиrogenной воде.

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.

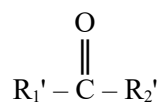
Кроме того, объектом защиты настоящим изобретением является способ получения соединений формулы I характеризующийся тем, что соединение формулы II:



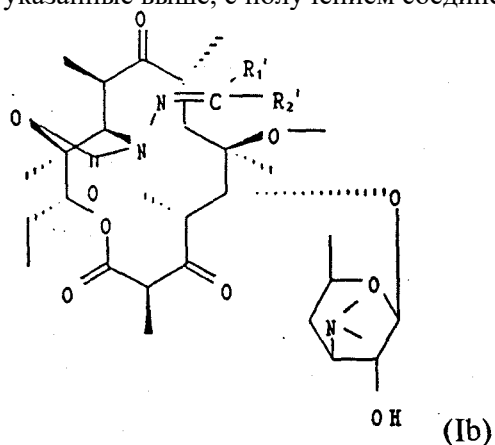
где Z имеет значение, аналогичное указанному выше, подвергают воздействию или же гидразином $\overline{N}H_2\overline{N}H_2$ с получением соединения формулы 1a



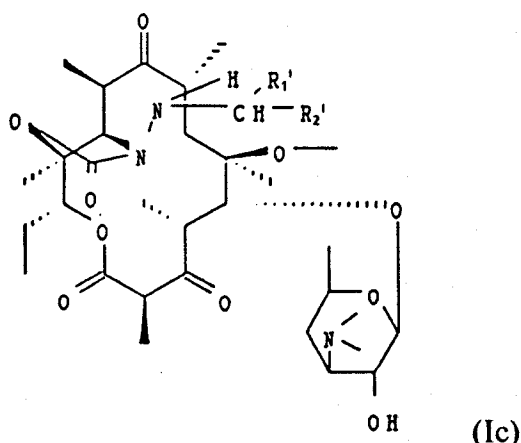
которое при желании подвергают воздействию альдегидом $R_2'CHO$ или кетоном



где R_1' и R_2' имеют значения, указанные выше, с получением соединения формулы Ib:



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



где R_1' и R_2' сохраняют значения, указанные выше, т.е. соединения формулы I, в которой R_1 представляет собой водород, а R_2 представляет собой радикал $\text{CH}R_1' - R_2'$, затем, при желании, соединение формулы Ic подвергают воздействию агентом, способным заменить атом водорода группы N-H 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 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, диметоксизтан или диметилсульфоксид, (в присутствии или при отсутствии основания),

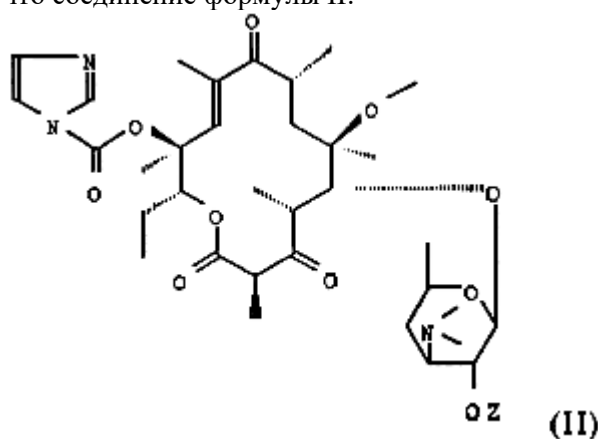
- взаимодействие с альдегидом или кетоном осуществляют в аналогичных по температуре и растворителю условиях,

- восстанавливающим агентом является $\overline{\text{N}} \text{aBH}_3\text{C} \overline{\text{N}}$ или водород в присутствии такого катализатора, как палладий, платина и в присутствии или в отсутствии такой кислоты, как соляная кислота или уксусная кислота,

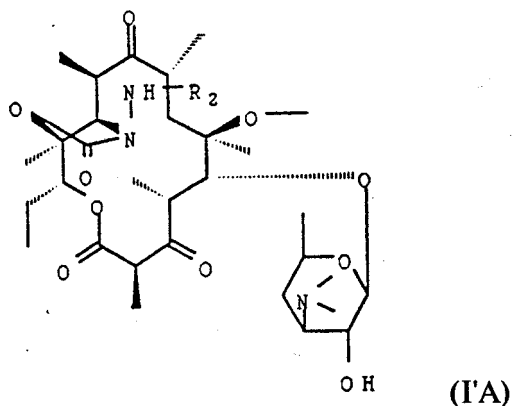
- этерификацию в положении 2' осуществляют в соответствии с классическими способами,

- 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:

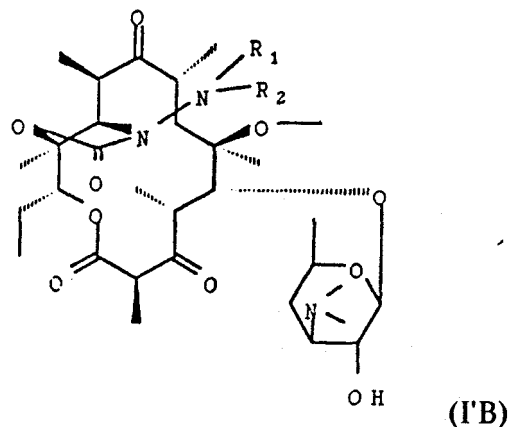


где Z имеет значения, указанные выше, подвергают воздействию соединением формулы $\overline{\text{N}} \text{H}_2 \overline{\text{N}}$ HR_2 с получением соединения формулы I'A:



которое, если желают, обрабатывают агентом, способным заменить атом водорода группы $\overline{N}H$ на радикал R_1 , указанный выше, за исключением значения водорода, с получением соединения формулы I'B:

:



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,О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(гидрозоно)-эритромицин, изомер 10 (R) и изомер 10 (S).

В 5 мл цианистого метила и 0.5 мл воды суспендируют 353 мг 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, полученного по методике, указанной в заявке на европейский патент EP 0596802, и 0.097 мл гидразингидрата. Реакционную массу нагревают при температуре 60°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 101 мг целевого продукта (продукт А), $R_f = 0.45$, и 106 мг соответствующего продукта 10 (S) (продукт В).

Продукт А:

Анализ	расчетное, %	обнаружено, %	
		соединение (А)	соединение (В)
C	59.31	59.3	59.3
H	8.51	8.4	8.4
$\overline{N}$	6.69	6.7	6.8

Соединение А: ЯМР $CDCl_3$ ppm 3.09 (m): H_{10} ; 3.59 (s): H_{11} ; 1.35 (s): 12 Me; 5.03 (dd): H_{13} ; 0.86 (t): 15 Me; 3.85 (q): H_2 ; 2.30 (s): N-Me; 2.67-6 (s): OMe; 4.44 (s): NH; 2.67 (m): H_8 .

Соединение В: ЯМР CDCl_3 ppm 3.53 (m): H_{10} ; 3.46 (d, $J=3$ Гц) (s): H_{11} ; 1.32 (s): 12 Ме; 4.95 (dd): H_{13} ; 0.87 (t): 15 Ме; 3.88 (q): H_2 ; 2.31 (s): NMe; 2.83 (s): 6-ОМе; 3.84 (s): NH; 2.78 (m): H_8 .

Пример 2: 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-фенилпропилиден)-гидразоно))-эритромицин.

Растворяют в 2 мл тетрагидрофурана на молекулярном сите (4 Å) 285 мг продукта А, полученного в примере 1, и 156 мг 3-фенилпропиональдегида. Прибавляют 100 м 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 330 мг целевого продукта $rf = 0.3$.

Анализ	рассчитанный, %	обнаруженный, %
С	64.58	64.3
Н	8.26	8.3
$\overline{N}$	5.65	5.5

ЯМР CDCl_3 ppm 3.04 (q): H_{10} ; 4.46 (d, $J=3$ Гц): H_{11} ; 5.05 (dd): H_{13} ; 3.85 (q): H_2 ; 2.38 (s): NMe; 2.79 (s): 6 ОМе; 7.96 (t): N CH; 2.86: CH_2 -ф; 7.2, 7.35: Н ароматические; 2.61 (m): $\text{NH}=\text{CH}-\text{CH}_2$.

Пример 3: 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-фенилпропил)-гидразоно))-эритромицин.

Прибавляют 23 мг цианоборгидрида натрия ($\overline{N} aBH_3C \overline{N}$) в раствор, содержащий 1.5 мл метанола, 88 мг соединения, полученного в примере 2, и 50 мкл уксусной кислоты. Осуществляют концентрирование, обработку этилацетатом, прибавление воды, а затем с помощью 2 $\overline{N}$ -ного раствора гидроокиси натрия обеспечивают рН 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 70 мг целевого соединения.

Анализ	рассчитанный, %	обнаруженный, %
С	64.4	64.2
Н	8.51	8.3
$\overline{N}$	5.63	5.6

ЯМР CDCl_3 ppm 3.74 (s): H_{10} ; 5.03 (dd): H_{13} ; 3.86 (q): H_2 ; 2.27 (s): $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 2.64 (s): 6 ОМе; 2.72: CH_2 -ф; 7.13-7.28: Н ароматические; 5.35 (t): Н из NH.

Пример 4: 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(Е)-(пропенилиден)-гидразоно))-эритромицин

При температуре окружающей среды перемешивают в течение 5 часов 125 мг соединения А, полученного в, примере 1, 73 мг 4-хинолинилпропеналя, получение которого описано ниже, и 40 мкл уксусной кислоты. При пониженном давлении удаляют метанол, после чего остаток обрабатывают смесью метиленхлорид-вода. С помощью концентрированного раствора гидрата окиси аммония устанавливают рН 9. Затем осуществляют декантирование, высушивание на сульфате магния, фильтрование и выпаривание насухо. Получают 211 мг 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 109 мг целевого продукта.

К примеру 4: Приготовление 4-хинолинпропеналя

Растворяют в 80 мл метиленхлорида 3.9 г 4-хинолинкарбоксальдегида. Раствор охлаждают до температуры 10°C $\pm$ 5°C, после чего в течение 1 часа 30 минут прибавляют, поддерживая температуру на уровне 10°C, 8.3 г 3-(трифенилфосфин)-пропеналя ($\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{C}-\text{CHO}$. Реакционную смесь оставляют до тех пор, пока ее температура не возвратится на значение 20°C, после чего

продолжат перемешивание в течение 24 часов. Затем снова охлаждают до температуры 10°C, прибавляют 0.4 г $(C_6H_5)_3P=C-CHO$. Перемешивают еще в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Выпаривают метилен-хлорид и получают продукт, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта смесь этилацетат-циклогексан (4-6). Выделяют 2.12 г целевого продукта. Тпл ~ 90°C.

Пример 5: 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-(оксикарбонил-(2-(3-(4-хинолинил)-2-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

Растворяют в 10 мл этилацетата 0.38 г соединения, полученного в примере 4, и 38 мг оксида платины. Гидрируют при интенсивном перемешивании в течение 24 часов. Полученный продукт фильтруют, промывают в этилацетате и выпаривают при пониженном давлении. Получают 0.375 г соединения, которое обрабатывают 5 мл метанола, 175 мкл уксусной кислоты и 90 мг боргидрида натрия. Перемешивают в течение 3 часов 18 при температуре окружающей среды. Отгоняют метанол, а остаток обрабатывают смесью метиленхлорид-вода. С помощью 28 %-ного раствора гидрата окиси аммония устанавливают рН 8-9. Затем реакционную массу декантируют, промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают досуха. Получают 0.37 г продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта смесь этилацетат-триэтиламин 96-4. Получают 127 мг соединения ($rf = 0.25$), которое отжимают, промывают и сушат. Получают 90 мг целевого продукта Тпл = 189°C.

ЯМР $CDCl_3$ ppm, 300 МГц 1.34 (s) - 1.48 (s): 6 и 12 CH_3 ; 2.30 (s): $\overline{N} \leq (CH_3)_2$; 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): $\overline{N} \underline{H}-CH_2$; 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-L-рибогексепиранозил)-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 300 мг продукта, полученного в примере 1, 168 мг 3-имидазолилпропаноля (получение которого описано ниже) и 90 мл уксусной кислоты в 9 мл метанола, по истечению этого времени в реакционную смесь прибавляют 40 мг цианоборгидрида натрия и осуществляют перемешивание еще в течение 5 часов, а затем прибавляют 120 мг цианоборгидрида натрия и 200 мкл уксусной кислоты. Перемешивание продолжают в течение 48 часов, затем добавляют смесь метиленхлорида и воды, с помощью 32 %-ного раствора гидрата окиси аммония устанавливают рН 8-9, после чего отделяют органическую фазу, сушат и выпаривают насуху. Получают 0.6 г 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 143 мг целевого неочищенного продукта, который растворяют в 1 мл этилацетата, фильтруют и кристаллизуют путем прибавления 3 мл пентана. После высушивания получают 85 мг целевого продукта (Тпл = 197°C).

Анализ $C_{41}H_{63} \overline{N}_5 O_{10}$	785.98		
рассчитанный, %	С	Н	$\overline{N}$
	62.65	8.08	8.91
обнаруженный, %	62.5	8.1	8.8

ЯМР $CDCl_3$ ppm 3.18: H_{10} ; 3.69 (s): $\underline{H}_{11}$; 0.84 (t): 15 CH_3 ; 3.86 (q): H_2 ; 2.45: $\overline{N} -(CH_3)_2$; 2.60 (s): 6 OCH_3 ; 5.56 (t): $\overline{N} H$; 2.65-2.81: $\overline{N} H-\underline{CH}_2$; 4.50: $-\underline{CH}_2 - \overline{N} <$; 7.26-8.02: 5Н бензимидазол.

К примеру 6: Приготовление 3-имидазолилпропаноля.

Стадия А: 2-[2-(3-имидазолил)-этил]-1,3-диоксолан

К раствору 1.2 г бензимидазола в 15 мл диметилформамида прибавляют 0.49 г гидрида 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, 1.2 мл 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 2 г остатка, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используют в качестве элюанта метилен-

хлорид-метанол (95-5). Таким образом, получают 1.6 г целевого продукта.

ЯМР CDCl_3 2.25 и 4.35: группы CH_3 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-имидазолил-пропаналь

Осуществляют перемешивание в течение 5 часов при рефлюкс раствора 1.6 г продукта, полученного на стадии А, 1.45 г паратолуолсульфокислоты в 60 мл метанола. С помощью карбоната калия устанавливают рН 8, метанол удаляют при пониженном давлении, экстрагирование осуществляют метиленхлоридом, промывают водой, сушат и выпаривают досуха при пониженном давлении. Получают 1.45 г промежуточного диметоксикетала, который перемешивают при температуре 40°C в течение 18 часов в присутствии 70 мл ацетона и 34 мл 2 N-ной соляной кислоты, затем выпаривают ацетон при пониженном давлении, а рН 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 1.13 г продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метилен-хлорид-метанол: 95-5. Получают 0.796 г целевого продукта.

ЯМР CDCl_3 250 МГц 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-L-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 200 мг продукта, полученного в примере 1, 139 мг 3-(2-фенил-5-тиазолил)-пропаналя (получение которого описано ниже), 180 мл уксусной кислоты и 7 мл метанола, после чего прибавляют 60 мг цианоборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают еще в течение 18 часов при температуре окружающей среды, после чего выпаривают насуху при пониженном давлении, остаток поглощают смесью: вода-этилацетат, устанавливают значение рН 9 с помощью водного раствора гидрата окиси аммония. Осуществляют экстрагирование этилацетатом, затем промывают в воде, сушат, выпаривают насуху при пониженном давлении. Получают 354 мг продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта этилацетат, а затем этилацетат-триэтиламин (96/4).

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

Анализ $\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$		829.07		
рассчитанный, %	C		$\overline{\text{N}}$	S
	62.3		6.76	3.87
обнаруженный, %	62.0		6.8	4.0

ЯМР CDCl_3 300 МГц 3.17(m): H_{10} ; 1.07 (d): 14 CH_3 ; 1.48: 15 CH_3 ; 3.87 (q); H_2 ; 2.26 (s): $\overline{\text{N}}$ - (CH_3)₂; 3.53 (m): 2'ОН; 2.67 (s): 6-ОСН₃; 5.43 (t); $\overline{\text{N}}$ Н; 2.86 (m) -1.95 (m) - 3.03 (m): группы CH_2 пропил; 7.55 (s): Н тиазола; 7.39 (m) 3Н и 7.89 (m) 2Н: ароматические соединения; 1.19(d): H_8 .

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

Стадия А: 2-фенил-5-карбетокси-тиазол

К суспензии 78 г тиобензамида в 200 мл бензола прибавляют раствор формил-бета-хлорацетатэтила в 240 мл бензола. Реакционную массу нагревают с рефлюксом в течение 3 часов 30 минут, удаляя образовавшуюся воду. Затем реакционную массу охлаждают и медленно прибавляют 320 мл 20 %-ного раствора карбоната калия и 220 мл воды, после чего экстрагируют простым эфиром, промывают, сушат и дистиллируют при пониженном давлении и получают 75.5 г целевого продукта.

Стадия В: 2-фенил-5-тиазол-карбоновая кислота

К раствору 75.5 г продукта, полученного на стадии А, в 130 мл этанола прибавляют 28.56 г гидроокиси калия в виде таблеток, растворенный в 410 мл 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 53.5 г промежуточной соли калия, которую растворяют в 1.2 литрах воды, подкисляют до рН 1 раствором концентрированной

соляной кислоты после фильтрования, получают 29 г целевого продукта ($T_{\text{дл}} = 192^{\circ}\text{C}$), 24.5 г продукта рекристаллизуют в 750 мл толуола. Получают 20 г целевого продукта $T_{\text{пл}} = 195^{\circ}\text{C}$.

Анализ C ₁₀ H ₇ N O ₂ S		205.2			
рассчитанный, %	C	H	N	S	
	58.52	3.43	6.82	15.6	
обнаруженный, %	58.5	3.7	6.8	15.2	

Стадия С: 2-фенил-5-тиазолкар-боксилатметил

К раствору 4.77 г кислоты, полученной на стадии В, в 160 мл метанола, прибавляют 2.5 мл 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 4.54 г целевого продукта ($T_{\text{пл}} = 108^{\circ}\text{C}$).

Стадия Д: 2-фенил-5-формил-тиазол

Восстановление:

К суспензии 1.45 г гидрида литий-алюминия в 65 мл тетрагидрофурана, охлажденной до 10°C , прибавляют в течение 20 минут, поддерживая температуру 10°C , раствор 4.5 г продукта, полученного на стадии С, в 35 мл тетрагидрофурана; осуществляют перемешивание в течение 45 минут при температуре 10°C , затем в течение 2 часов при температуре окружающей среды. После этого прибавляют тетрагидрофуран, содержащий сначала 1 0, а затем 50% воды, поддерживая температуру ниже 20°C , после этого прибавляют 15 мл раствора двойной калий-натриевой виннокислой соли, затем фильтруют, промывают, высушивают насуху при пониженном давлении; полученный остаток сгущают в гексане, отжимают и сушат при температуре 40°C при пониженном давлении, получают 3.6 г продукта. $T_{\text{пл}} = 82^{\circ}\text{C}$.

Окисление:

Осуществляют перемешивание в течение 2 часов 30 минут при температуре окружающей среды 3.57 г продукта, полученного выше, с 143 мл толуола и 17.9 г двуокиси марганца. Реакционную смесь фильтруют и сушат досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывают в гексане, отжимают и сушат при температуре 40°C при пониженном давлении, при этом получают 3.09 г целевого продукта. $T_{\text{пл}} = 94^{\circ}\text{C}$.

Стадия Е: 3-(2-фенил-5-тиазолил)-пропеналь

В течение 10 минут прибавляют 5 г (формилметилена) - трифенилфосфорана к раствору 2.098 г 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 6.60 г продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюата этилацетат-циклогексан (2-8). Получают 1.22 г продукта, который сгущают в пен-тане с получением 1.047 г целевого продукта ($T_{\text{пл}} = 104^{\circ}\text{C}$).

ЯМР CDCl_3 (250 МГц) 8.04 (s): Н триазол; 6.49 (dd, $J = 7.5$) и 7.69 (d, $J = 15.5$) Н пропен; 9.67 ($J = 7.5$) CHO; 7.50 (m) 3Н и 7.97 (m) 2Н: ароматические соединения.

Стадия F: 3-(2-фенил-5-тиазолил)-пропенол

К суспензии 475 мг боргидрида натрия в 50 мл этанола присоединяют порциями 900 мг 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 насуху при пониженном давлении, а затем обрабатывают остаток этилацетатом, промывают соевым раствором, сушат и при пониженном давлении доводят до сухости, при этом получают 960 мг продукта, используемого в том виде, как он есть, на следующей стадии.

Стадия G: 2-фенил-5-тиазолил-пропанол

Гидрируют в течение 12 часов при давлении 1 атм, а затем при давлении 1.4 атм в течение 9 часов раствор 960 мг продукта, полученного на стадии F, в 10 мл метанола в присутствии 150 мг палладия на угле. После фильтрования выпаривают насуху при пониженном давлении, и остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант: этилацетат-циклогексан (4-6). Получают 759 мг целевого продукта.

ЯМР CDCl_3 200 МГц 1.52 (m):OH; 3.74 (m) - 1.97 (m) - 2.92 (dt): группы CH_2 ; 7.40 - 7.90 (m): 5H ароматические; 7.53 (t, $J = 1$): Н тиазол.

Стадия Н: 2-фенил-5-тиазол-пропаналь

К раствору, охлажденному до 10°C 584 мг продукта, полученного на предыдущей стадии, 800 мкл диметил-сульфоксида, 1.15 мл триэтиламина и 8 мл метиленхлорида, прибавляют, поддерживая температуру 10°C , 1.27 г 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 метилен-хлоридом, промывание водой, высушивание и выпаривание насухо при пониженном давлении, в результате получают 806 мг продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант: этилацетат-циклогексан (3-7)), при этом получают 450 мг целевого продукта.

ЯМР CDCl_3 200 МГц 2.88 - 3.20 (t): группы CH_2 пропил; 7.55 (s): Н тиазол; 7.40 (m): 3Н и 7.87 (m) 2Н: Н ароматические; 9.85 (sl): 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)-гидразоно))-эритромицин

В течение 20 часов осуществляют перемешивание 125 мг продукта, полученного в примере 1, 80 мг 3-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-пропаналя (получение которого приведено ниже) и 2 мл метанола. Затем прибавляют 54 мг цианоборгидрида натрия. После этого реакционную массу концентрируют при пониженном давлении, затем обрабатывают 20 мл 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 85 мг целевого продукта.

Анализ $\text{C}_{43}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_{10}$	812.02		
рассчитанный, %	С	Н	$\overline{\text{N}}$
	63.6	8.07	8.62
обнаруженный, %	63.4	8.2	8.3

ЯМР CDCl_3 400 МГц 3.70 (s): Н в положении 11; 4.98 (dd): H_{13} ; 3.86 (q); Н в положении 2; 2.26 (s): Н - $(\text{CH}_3)_2$; 2.63: 6- OCH_3 ; 5.54 (t): $\overline{\text{N}}$ Н; 4.27 и 1.97: группы CH_2 пропил; 7.3 (d) - 7.57 (d): 2Н 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 1.44 г 4-фенилимидазола и 1.17 мл бромэтилдиоксолана, при этом после хроматографии, осуществленной на двуокиси кремния, получают 1.8 г целевого продукта.

ЯМР CDCl_3 2.19 (d, t) и 4.13 (t): CH_2 пропил; 3.8-4.05: группы CH_2 диоксолана; 4.88 (t): Н оксолан; 7.23 и 7.53 : группы СН 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 1.77 г продукта, полученного на стадии А, указанной выше, 35 мл ацетона и 30 мл 2 $\overline{\text{N}}$ -ной соляной 28 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 900 мг целевого продукта.

ЯМР CDCl_3 250 МГц 9.81 (s): CHO; 7.10 - 7.76: Н имидазол и ароматические; 3.01 (t) и 4.29 (t): Н 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)-гидразоно))-эритромицин

Действуют в условиях, аналогичных указанным в примере 6, но исходя из 125 мг соединения, полученного в примере 1, и используя 40 мг 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 107 мг целевого продукта.

Анализ $C_{42}H_{63} \overline{N}_5 O_{11}$ 814.00			
рассчитанный, %	С	Н	$\overline{N}$
	61.97	7.8	8.6
обнаруженный, %	61.7	7.9	8.5

ЯМР $CDCl_3$ 300 МГц 3.74 (s): H_{11} ; 5.03 (dd): H_{13} ; 3.87 (q): H_2 ; 2.27 (s): 6- OCH_3 ; 2.27 (s): $\overline{N}-(CH_3)_2$; 5.49 (t): $\overline{N} H$; 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)-пропаналь

Стадия А: 3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пропанол;

В течение 1 часа при температуре окружающей среды перемешивают 2М раствор 2.5 мл комплекса гидрид бора-метилсульфид в тетрагидрофуране, 920 мг 3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пропанойной кислоты (полученной, согласно R.M. SRIRASTAVA et all., J. Heterocycl. Chem., 21, 1193 (1984)) и 20 мл тетрагидрофурана. В течение 5 минут прибавляют 10 мл метанола. При пониженном давлении выпаривают досуха, а остаток хроматографируют на двуокиси кремния (элюант : этилацетат-гексан (6-4)). Получают 485 мг целевого продукта.

ЯМР $CDCl_3$ 250 МГц 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 $10^\circ C$, 460 мг продукта, полученного на стадии А, 680 мкл диметилсульфоксида и 970 мкл триэтиламина в 5 мл метиленхлорида, прибавляют , поддерживая температуру на уровне $10^\circ C$, 1.07 г комплекса пиридинийсульфотриоксид, реакционную массу оставляют до тех пор, пока она не приобретет температуру окружающей среды, затем прибавляют 15 мл метиленхлорида, промывают водой, сушат, выпаривают досуха при пониженном давлении и осуществляют хроматографию на двуокиси кремния (элюант : этилацетат-гексан 4-6), при этом получают 365 мг 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)-6-0-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(2-хлорфенил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

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

Анализ $C_{40}H_{62}Cl \overline{N}_3 O_{10}$ 780.40				
рассчитанный, %	С	Н	$\overline{N}$	Cl
	61.56	8.01	5.38	4.45
обнаруженный, %	61.4	8.0	5.4	4.5

ЯМР $CDCl_3$ 400 МГц 3.73 (s): H в положении 11; 5.13 (dd): H в положении 13; 3.87 (q): H в положении 2; 2.26 (s): $\overline{N}-(CH_3)_2$; 2.64 (s): 6- OCH_3 ; 5.36 (t): $\overline{N} H$; 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)-пропаналь;

Стадия А: 3-(2-хлорфенил)-метилпропаноат

В течение 1 часа в инертной атмосфере перемешивают 4.35 г метахлор-коричной кислоты, 430 мг палладия на угле и 70 мл 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 3.1 г целевого продукта.

ЯМР $CDCl_3$ 250 МГц 2.6 (t) - 2.8 (t): группы CH_3 ; 3.6 (s): OCH_3 ; 7.05-7.37: ароматические соединения.

Стадия В: 3-(2-хлорфенил)-пропанол

К раствору 1.85 г продукта, полученного на стадии А, в 20 мл тетрагидрофурана прибавляют при температуре 0°C 30 мл гидрида диизобутилалюминия, в виде 1 М 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 насухо при пониженном давлении. Остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант: этилацетат-гексан (2-8), получают 1 г целевого продукта.

Стадия С: 3-(2-хлорфенил)-пропаналь

Действуют аналогично указанному на стадии В, раздел "Приготовление..." к примеру 9, но исходят из 1 г продукта, полученного на вышеописанной стадии В, с использованием 2.5 мл триэтиламина, 1.75 мл диметилсульфоксида и 2.8 г комплекса пиридиний-сульфотриоксид. После хроматографии на двуокиси кремния при использовании в качестве элюанта этилацетат-гексана (1-9) получают 425 мг (43 %) целевого продукта.

ЯМР CDCl_3 250 МГц.

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-рибогексапиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(4-хиолинил)-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 176 мл метилцианида растворяют 17.65 г 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де-(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-12-О-((1H-имидазол-1-ил)-карбонил)-6-О-метил-3-оксо-эритромицина. Прибавляют 4.07 г карбоната цезия и 25.5 мл гидразингидрата. Нагревают 10 минут при температуре 85°C, отгоняют растворитель при 32 пониженном давлении и температуре, равной 40°C, экстрагируют метиленхлоридом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, остаток поглощают метанолом, отжимают выпавший осадок и сушат его при температуре 50°C при пониженном давлении, получают 6.04 г продукта. Концентрируют досуха маточные воды, осуществляют хроматографию на двуокиси кремния (элюант: простой изопропиловый эфир-метанол-триэтиламин 80/10/10) и получают 0.83 г изомера А ($\text{rf} = 0.4$) и 2.65 г изомера В ($\text{rf} = 0.2$).

Стадия В: 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-хиолинил)-2-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

В 130 мл метанола суспендируют 13 г продукта, полученного на стадии А, и 4.66 г 4-хиолинпропаналя, полученного как указано ниже. Прибавляют 4.8 мл уксусной кислоты и перемешивают в течение 20 часов при температуре окружающей среды. Затем добавляют 5.3 г цианоборгидрида натрия, после чего продолжают перемешивание в течение 4 часов. Удаляют метанол при пониженном давлении, экстрагируют этил-ацетатом, промывают водным N-N -м раствором гидрата окиси натрия, а затем водой; выпаривают растворитель из органической фазы, остаток хроматографируют на двуокиси кремния (элюант : этилацетат-триэтиламин (97:3)) и получают 12.7 г продукта с $\text{rf} = 0.15$. После новой хроматографии на двуокиси кремния (элюант: метиленхлорид-метанол 95-5, затем 85-15) и кристаллизации в простом изопропиловом эфире получают чистый продукт, $T_{\text{пл}} = 183^\circ\text{C}$, данные анализа которого идентичны данным анализа продукта из примера 5.

К примеру 11: Приготовление 4-хиолинпропаналя

Стадия А: 2-(4-хиолинилэтенил)-1,3-диоксолан

В 40 мл тетрагидрофурана суспендируют 3.15 г 4-хиолинкарбоксальдегида и 8.6 г [1,3-(диоксалан-2-ил)-метил]-трифенилфосфонийбромид, охлаждают ее до температуры -30°C, затем прибавляют 2.5 г 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 метиленхлоридом, 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 фильтрата, получают 3.99 г желаемого продукта.

Стадия В: 2-[2-(4-хиолинил)-этил]-1,3-диоксолан.

В 40 мл метанола растворяют 4.3 г продукта, полученного на стадии А, прибавляют 0.215 г активированного угля с 10 % палладия, и гидрируют в течение 2 часов под давлением 1500 мбар. Фильтруют, промывают в метаноле, выпаривают растворитель и получают 4.2 г целевого продукта, используемого в том виде, как он есть на последующей стадии.

Стадия С: 4-хиолинпропаналь

4.2 г продукта, полученного на стадии В, растворяют в 70 мл ацетона, после чего прибавляют 70 мл 2 $\overline{N}$ -ной соляной кислоты. Реакционную смесь нагревают в течение 6 часов при температуре 40°C, удаляют ацетон при пониженном давлении, экстрагируют этил-ацетатом, промывают водой, затем с помощью водного раствора гидрата окиси аммония доводят рН 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 1.36 г целевого продукта.

Пример 12: 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-хиолинил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

Растворяют в 2 мл метанола 299 мг 7-метокси-4-хиолинпропаналя, получение которого указано ниже, и 313.9 мг продукта А, полученного в примере 1, и 120 мкл уксусной кислоты. Перемешивают 2 часа 15 минут при температуре окружающей среды, затем прибавляют 62.84 мг цианоборгидрида натрия. Перемешивают в течение 20 часов при температуре окружающей среды. Реакционную массу выливают на 50 мл этилацетата, промывают в 15 мл $\overline{N}$ -ного гидрата окиси натрия, затем в воде, сушат, выпаривают растворитель при пониженном давлении и получают 549 мг 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 37.2 мг целевого продукта $rf = 0.2$.

Анализ			
рассчитанный, %	С	Н	$\overline{N}$
	63.84	8.04	6.77
обнаруженный, %	63.8	8.1	6.6

ЯМР $CDCl_3$ 300 МГц

3.74 (s): H_{11} ; 3.17 (m): $\overline{N}$ H-CH₂; 3.95 (s): OCH₃ хиолина; 7.16-7.41 (d) -8.00 (d) - 8.70 (d): Н хиолин; 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-хиолинпропаналя

Стадия А: 2-[(7-метокси-4-хиолинил)-этил]-1,3-диоксолан

Работают как указано в приготовлении к примеру 11, стадия А, но используют в качестве исходного соединения 787 мг 7-метокси-4-хиолинкарбоксальдегида. Получают 2.61 г продукта, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант:хлороформ-этилацетат, 7-3). Получают 931 мг целевого продукта.

Стадия В: 2-[2-(7-метокси-4-хиолинил)-этил]-1,3-диоксолан

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

Стадия С: 2-(7-метокси-4-хиолин)-пропаналь

Работают как указано в приготовлении к примеру 11, стадия С, но используют 845 мг продукта, полученного на стадии В. Получают 310 мг целевого продукта $rf = 0.15$.

Пример 13: 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-пиридинил-4-тиазолил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

Процесс получения вышеназванного соединения аналогичен указанному в примере 12, однако в качестве исходного продукта используют взятые в 3.7 г метанола 158 мг 2-(3-пиридинил)-4-тиазолпропаналя, 370 мг соединения А, полученного в примере 1, и 70 мкл уксусной кислоты, а затем после перемешивания в течение 4 часов при температуре окружающей среды, 75 мг циано-боргидрида натрия. После перемешивания реакционной среды в течение 16 часов при температуре окружающей среды, снова прибавляют 16 мг альдегида и 20 мг восстанавливающего реагента, после чего продолжают перемешивание еще в течение 3 часов. Затем прибавляют воду, этилацетат, подщелачивают реакционную массу до рН 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 203 мг целевого продукта. 3.18 (m): H₁₀; 3.74 (s): H₁₁; 7.05 (s): H5 тиазол; 7.37 (dd) - 8.24 (ddd) - 8.62 (dd) - 9.13 (dd): пиридин; 3.86 (q): H₂; 2.65 (s): 6-OCH₃; 2.66 (m): H₈; 0.85 (t) CH₃-CH₂.

К примеру 13: Приготовление 2-(3-пиридинил)-4-тиазолпропаналь

Стадия А: [[2-(3-пиридинил)-4-тиазолил] этенил]-1,3-диоксолан.

Работают как в приготовлении к примеру 11, стадия А, однако используют в качестве исходного вещества 2.6 г 2-(3-пиридинил)-4-тиазолкарбоксальдегида. После хроматографии, осуществленной на двуокиси кремния (элюант: этилацетат-гексан 2-1) получают 4.8 г 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 4.8 г продукта, полученного на стадии А. После хроматографии остатка, осуществленной на двуокиси кремния (элюант: этилацетат-циклогексан 2-1), получают 1.4 г 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 1.2 г продукта, полученного на стадии В. После хроматографии, осуществленной на двуокиси кремния (элюант : этилацетат-гексан 2-1), получают 468 мг целевого продукта.

Действуя аналогично указанному в предыдущих 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-L-рибогексепиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(1Н-имидазол-1-ил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

ЯМР CDCl₃ 300 МГц:

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): $\overline{N}$ (Me)₂; 2.45 (m): H₃'; 2.59 (s): 6-OMe; 3.05 (m): H₄; 2.6-3.2: H₂', H₁₀: H₈ и CH₂ $\overline{N}$ H; 3.53 (m): H₅'; 3.72 (s): H₁₁; 3.85 (q): H₂; 4.27: H₁' и H₅; 4.63 (m): CH₂- $\overline{N}$; 4.99 (dd): H₁₃; 5.46 (t): $\overline{N}$ H-CH₂; 7.10-7, 64-7, 66-7, 97: ароматические соединения.

Пример 15: 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-(оксикарбонил-2-(3-(3Н-имидазо-(4,5-b)-пиридин-3-ил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

ЯМР(CDCl₃) 300 МГц:

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): $\overline{N}$ (CH₃)₂; 2.44 (m): H₃'; 2.6 (s): 6-OCH₃; 2.66 (m): H₈; 2.70-2.85: CH₂ $\overline{N}$ H; 3.04 (m): H₄; 3.18: H₂, H₁₀; 3.70 (s): H₁₁; 3.85 (q): H₂; 4.27: H₁' и H₅; 4.42 - 4.70: CH₂- $\overline{N}$; 4.97 (dd): H₁₃; 5.56 (t): $\overline{N}$ H; 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-L-рибогексепиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(1,1'-бифенил-4-ил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

ЯМР (CDCl₃) 300 МГц:

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; 2.26 (s): $\overline{N}$ (CH₃)₂; 2.44 (m): H₃'; 2.65 (s): 6-OCH₃; 2.65 (m) H₈; 2.77 (m) CH₂-Ar; 2.85 (t): CH₂ $\overline{N}$ H; 3.07 (m): H₄; 3.18 (m): H₂', H₁₀'; 3.25 (m): H₅'; 3.76 (s): H₁₁; 3.87 (q): H₂; 4.27: H₁' и H₅; 5.04 (dd): H₁₃; 5.37 (t): $\overline{N}$ H-CH₂; 7.25-7.6: ароматические соединения.

Пример 17: 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-(оксикарбонил-2-(3-(2-фенил-4-тиазолил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин

ЯМР (CDCl₃) 300 МГц:

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): $\overline{N}$ (CH₃)₂; 2.65 (s): 6-OCH₃; 2.45 (m): H₃'; 2.65 (m): H₈; 2.8-3.25 (m): H₄, H₁₀, H₂', CH₂-Ar и CH₂ $\overline{N}$; 3.53 (m): H₅'; 3.76 (m): H₁₁; 3.86 (q): H₂; 4.27 (d): H₁' и H; 5.04

(dd): H₁₃; 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-L-рибогексепиранозил)-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): $\overline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2$; 1.33 и 1.47: 6 и 12 Me; 2.17 (m): $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$; 2.26 (s): $\overline{\text{N}}(\text{CH}_3)_2$; 2.67 (s): 6-OCH₃; 2.67 (s): H₈; 3.76 (s): H₁₁; 3.85 (q): H₂; 5.06 (dd): H₁₃; 5.39 (t): $\overline{\text{N}}\text{H-CH}_2$; 7.49-7.94: ароматические соединения.

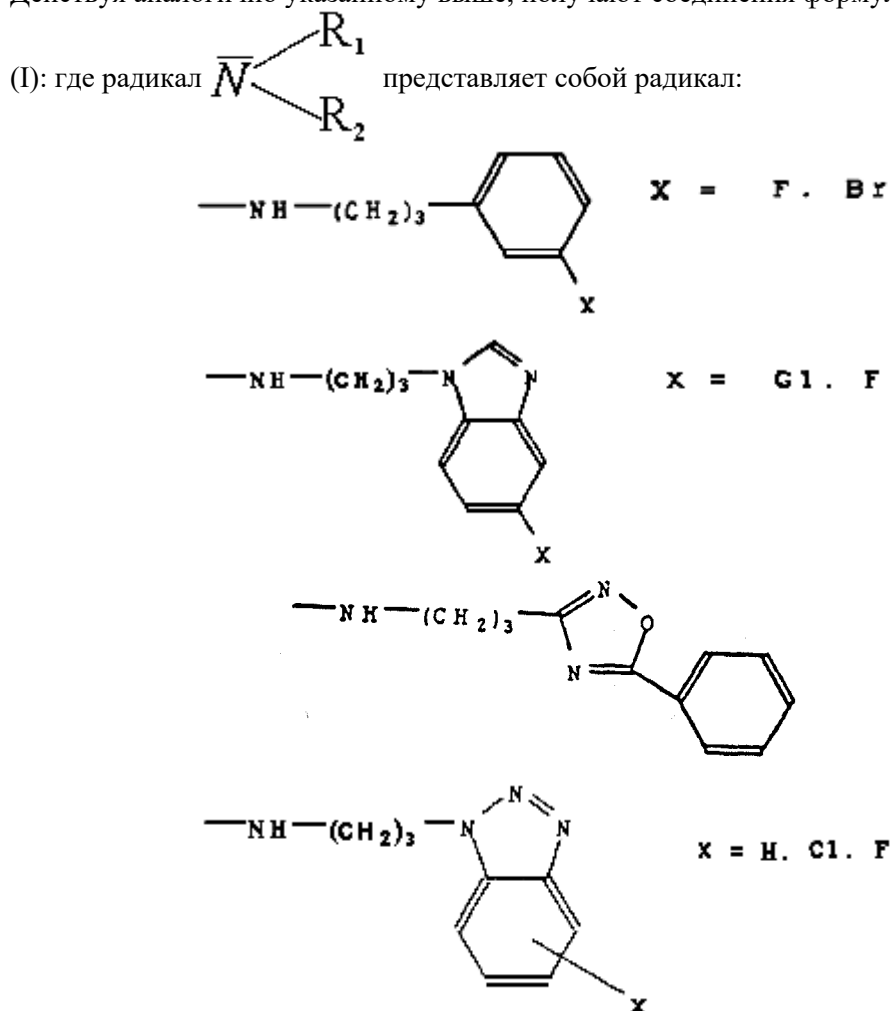
Пример 19: 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексепиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(4-(4-хлорфенил-1Н-имидазол-1-ил)пропил)-гидразоно))-эритромицин.

Пример 20: 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексепиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-2-(3-(6-метокси-4-хинолинил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

Действуя аналогично указанному в примере 12, получают целевой продукт.

ЯМР CDCl₃ 300 МГц 3.74 (s): H₁₁; 5.52 (tl): $\overline{\text{NH}}\text{-CH}_2$; 3.98 (s): OCH₃ хинолина; 7.25 - 7.35 (d) - 7.99 (d) - 8.65 (d): H хинолин; 3.87 (q): H₂; 2.64 (s): 6-OCH₃; 2.64 (m): H₈; 5.02 (dd): H₁₃.

Действуя аналогично указанному выше, получают соединения формулы:



Пример фармацевтической композиции.

Приготавливают таблетки, содержащие:

Продукт, полученный в примере 5	150 мг
эксципиент (в количестве, достаточном для)	1 г
описание эксципиента:	крахмал, тальк, стеарат магния.

Фармакологическое исследование изобретенного соединения.

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 обсеменяют 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 011 UC4	0.02
Staphylococcus aureus 011 G0251	0.08
Staphylococcus epidermidis 012G011I	0.04
Streptococcus pyogenes группа A 02A1UC1	≤0.02
Streptococcus agalactiae группа B 02B1HT1	≤0.02
Streptococcus faecalis группа D 02D2UC1	≤ 0.02
Streptococcus faecium группа D 02D3HT1	≤ 0.02
Streptococcus sp группа G 02G0GR5	≤ 0.02
Streptococcus mitis 02mitCB1	≤ 0.02
Streptococcus agalactiae группа B 02B1SJ1	≤ 0.02
Streptococcus pneumoniae 032UC1	≤ 0.02
Streptococcus pneumoniae 030SJ5	≤ 0.02

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

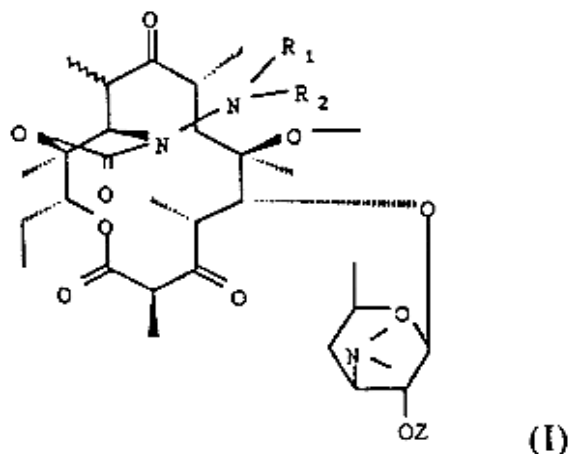
Соединения, полученные в примерах 12 и 13, также проявили прекрасную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов бактерий.

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 011 UC4	0.08	0.04
Staphylococcus aureus 011G0251	0.08	0.15
Staphylococcus epidermidis 012G011I	0.04	0.04
Streptococcus pyogenes 02A1UC1	≤ 0.02	≤0.02
Streptococcus agalactiae 02B1HT1	≤0.02	≤0.02
Streptococcus faecalis 02D2UC1	≤0.02	<0.02
Streptococcus faecium 02D3HT1	≤0.02	<0.02
Streptococcus pneumoniae 032UC1	0.04	<0.02
Streptococcus pneumoniae 030SJ5I	≤0.02	<=0.02
Streptococcus pneumoniae 030CR18C	0.6	0.6
Haemophilus influenzae 351HT3	1.2	0.6
Haemophilus influenzae 351CB12	1.2	1.2

Формула изобретения

1. Производные эритромицина общей формулы I:



в которой:

Z означает атом водорода,

R₁ означает атом водорода,

R₂ означает радикал $-(CH_2)_rAr_3$,

где "r" означает целое число от 0 до 6,

Ar₃ означает радикал фенил, незамещенный или замещенный атомом галогена, хинолинил, незамещенный или замещенный О-алкилом, содержащим до 6 атомов углерода, бифенил, имидазолил, незамещенный или замещенный фенилом или галоилфенилом, бензимидазолил, тиазолил, замещенный фенилом или пиридилом, 1,2,4-оксодиазолил или 1,2,4-тиадиазолил, замещенные фенилом, или имидазо-(4,5-в)-пиридилилрадикал, или R₁ и R₂ образуют вместе радикал $= -CH(CH_2)_nAr_1$ где: Ar₁ означает фенил или хинолинилрадикал, n - целое число от 0 до 8, волнистая линия в положении 10 указывает, что метил может иметь конфигурацию R или S, или же представлен смесью конфигурации R и S, а также их аддитивные соли с кислотами.

2. Соединение формулы 1 по п. 1, в котором Ar₃ представляет собой 4-хинолинил, возможно монозамещенный.

3. Соединение формулы I по п. 1, в котором Ar₃ представляет собой незамещенный 4-хинолинил.

4. Соединение формулы I по п. 1, в котором Ar₃ представляет собой замещенный группой метокси-4-хинолинил.

5. Соединение формулы I по п. 1, в котором Ar₃ представляет собой тиазолил, замещенный пиридилом.

6. Соединение формулы I по любому из пп. 1-5, в котором "r" представляет собой целое число от 1 до 4.

7. Соединение формулы 1, по п. 1, выбранное из следующих соединений:

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,

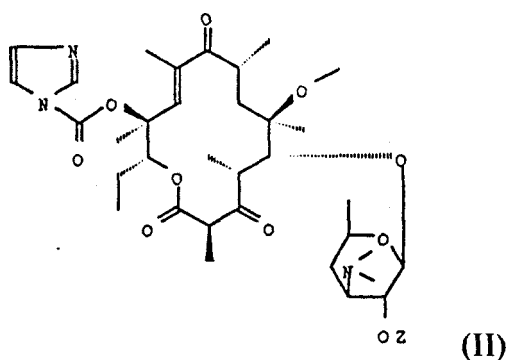
11, 12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)-окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил-(2-(3-(2-(3-пиридилил-4-тиазолил)-пропил)-гидразоно))-эритромицин.

8. Соединение формулы I по любому из пп. 1-7, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами, обладающие антибиотической активностью.

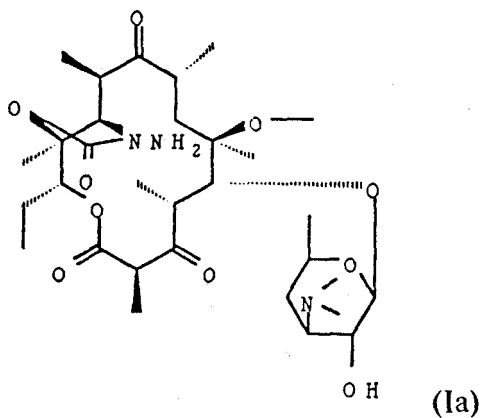
9. Соединение по п.7, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами, обладающие антибиотической активностью.

10. Фармацевтическая композиция, обладающая антибиотической активностью, содержащая действующее вещество и эксципиент, отличающаяся тем, что в качестве действующего вещества она содержит, по меньшей мере, одно соединение по пп.8 или 9.

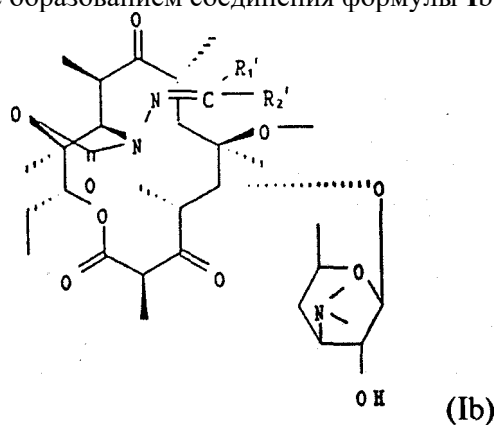
11. Способ получения соединений формулы I по п. 1, характеризующийся тем, что соединение формулы II



где Z означает атом водорода, подвергают воздействию гидразина NH_2NH_2 с получением соединения формулы Ia:

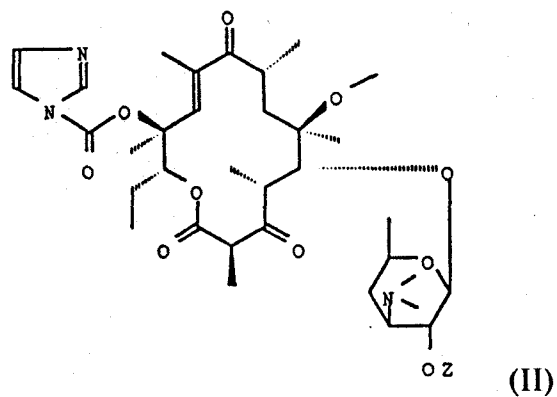


которое подвергают действию альдегида $\text{R}_1'\text{-CO-R}_2'$, где R_1' означает атом водорода, а R_2' означает углеводородный радикал $-(\text{CH}_2)_{r'}\text{Ar}_3$, где r' целое число от 0 до 5, или радикал $-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}_1$, где n означает целое число от 0 до 7, а Ar_3 и Ar_1 имеют значения, указанные; в п.1, с образованием соединения формулы Ib:



где R_1' и R_2' имеют значения, указанные выше, которое при желании подвергают воздействию агентом восстановления с получением соединения формулы Ic, в которой $\text{R}_1' = \text{атом водорода}$ и R_2' означает радикал $-(\text{CH}_2)_{r'}\text{Ar}_3$, затем при желании, подвергают полученное соединение действию кислоты для образования соли.

12. Способ получения соединений формулы I, характеризующийся тем, что соединение формулы II



где Z имеет значение, указанное в п. 1, подвергают воздействию соединения формулы NH_2NHR_2 , где R_2 имеет значение, указанное в п. 1, и полученный продукт, при желании, подвергают действию кислоты для образования соли.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Солобаева Э.А.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03