



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002120480/04, 16.01.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
16.01.2001(30) Конвенционный приоритет:  
26.01.2000 IT MI 2000 A 000092

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2004

(45) Опубликовано: 27.11.2006 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2071963 C1, 20.01.1997. WO 93/20812  
A, 28.10.1993. WO 90/07325 A, 12.07.1990.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
26.08.2002(86) Заявка РСТ:  
EP 01/00430 (16.01.2001)(87) Публикация РСТ:  
WO 01/54691 (02.08.2001)Адрес для переписки:  
121087, Москва, а/я 33, В.В.Курышеву(72) Автор(ы):  
ДЕЛЬ СОЛДАТО Пьерро (IT),  
БЕНЕДИНИ Франческа (IT),  
АНТОГНАЦЦА Патриция (IT)(73) Патентообладатель(и):  
НИКОКС С.А. (FR)

## (54) НИТРАТНЫЕ СОЛИ АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к нитратным солям цефазолина, ампициллина, клиндамицина, ципрофлоксацина, сульфаметоксазола и нитрокси-производного метронидазола, которые могут быть

использованы в качестве антимикробных лекарственных средств, в особенности антивирусных, противогрибковых и антибактериальных лекарственных средств. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07D 501/59* (2006.01)*A61P 31/04* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2002120480/04, 16.01.2001**(24) Effective date for property rights: **16.01.2001**(30) Priority:  
**26.01.2000 IT MI 2000 A 000092**(43) Application published: **27.04.2004**(45) Date of publication: **27.11.2006 Bull. 33**(85) Commencement of national phase: **26.08.2002**(86) PCT application:  
**EP 01/00430 (16.01.2001)**(87) PCT publication:  
**WO 01/54691 (02.08.2001)**Mail address:  
**121087, Moskva, a/ja 33, V.V.Kuryshv**(72) Inventor(s):  
**DEL' SOLDATO P'erro (IT),  
BENEDINI Francheska (IT),  
ANTOGNATsTsA Patriscija (IT)**(73) Proprietor(s):  
**NIKOKS S.A. (FR)**(54) **ANTIBACTERIAL COMPOUND NITRATE SALTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to nitrate salts of cefazolin, ampicillin, clindamycin, ciprofloxacin and nitroxy-derivative of metronidazole that can be used as antibacterial

medicinal agents, in particular, as antiviral, antifungal and antibacterial medicinal agents.

EFFECT: valuable medicinal properties of antibacterial compounds.

5 cl, 2 tbl, 21 ex

Настоящее изобретение относится к соединениям или фармацевтическим композициям на их основе для системного и несистемного применения в антимикробной терапии.

Известно, что широкое применение антимикробных агентов для лечения инфекций привело к развитию штаммов, устойчивых к действию таких лекарственных веществ, среди  
5 которых можно упомянуть, например, противовирусные, противогрибковые и антибактериальные агенты.

Подобная устойчивость, как правило, возникает в случае, если у микроорганизмов вырабатываются механизмы роста и воспроизводства, на которые не действует антимикробная терапия, или если микроорганизмы продуцируют ферменты,  
10 нейтрализующие лекарственное вещество. Затем устойчивый микробный штамм может размножиться, приводя к продолжению болезни и ухудшению состояния с возможностью распространения инфекции среди других людей. Как известно, этот факт может вызвать значительные социально-экономические и санитарно-гигиенические последствия.

Одним из способов решения этой проблемы является увеличение дозы антимикробных  
15 лекарственных веществ. Недостатком этого пути является увеличение количества случаев возникновения как местных, так и системных побочных эффектов. Кроме того, часто имеют место случаи возникновения микробной суперинфекции под действием самого антимикробного агента вследствие нарушения баланса между патогенной и непатогенной микрофлорой. Известно, что антимикробные агенты должны воздействовать на патогенные  
20 агенты, которые вызывают болезнетворный процесс, и не оказывать влияния на непатогенные микробы, приносящие пользу организму.

Широко распространенным подходом к решению проблемы микробной устойчивости и/или распространения фармакоустойчивых штаммов стало использование в терапии  
25 новых молекул в качестве антимикробных агентов. Однако полученные результаты пока нельзя считать удовлетворительными.

Таким образом, существует необходимость создания доступных лекарственных веществ, которые способны не только воздействовать на микроорганизмы, но и предотвращать и/или снижать микробную устойчивость и, следовательно, обеспечивать  
30 проведение всесторонней и эффективной терапии, причем указанные лекарственные вещества должны быть эффективны в обычных минимальных дозах, чтобы избежать побочных токсических эффектов. В качестве последних можно упомянуть, например, высыпания на коже, неблагоприятное воздействия на желудок, печень и почки.

К собственному удивлению Заявитель неожиданно обнаружил, что существует возможность решения вышеуказанной технической задачи путем использования  
35 соединений, в отношении которых было показано, что они способны эффективно воздействовать на микробы и предотвращать или снижать микробную устойчивость.

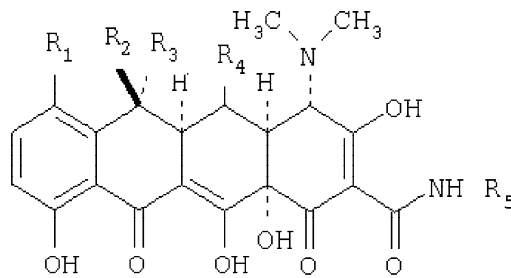
Объектом настоящего изобретения является применение нитратных солей антимикробных агентов или фармацевтических композиций на их основе, для получения  
40 лекарственных средств, используемых для лечения инфекционных заболеваний. Предпочтительно изобретение относится к применению нитратных солей противовирусных, противогрибковых и антибактериальных агентов или фармацевтических композиций на их основе; антимикробные агенты, используемые для получения нитратных солей по настоящему изобретению, должны соответствовать условиям следующего теста:  
45 антимикробный агент можно вводить в культуру конкретных патогенных микробов, вызывающих отдельные патологии, в такой концентрации, в которой обеспечивается его эффективное антимикробное воздействие и он не обладает цитотоксическим воздействием на клетки млекопитающих.

В качестве примера можно привести тест антимикробных агентов, основанный на разведениях среды *in vitro*, описанный в Примерах.

50 Более конкретно настоящее изобретение относится к применению нитратных солей соединений или фармацевтических композиций на их основе для получения лекарственных средств, используемых для лечения инфекционных заболеваний в качестве антимикробных агентов, причем указанные соединения предпочитают выбирать из следующих классов:

класс I:

5



10

(I)

где:

R<sub>1</sub>=H, Cl или диметиламино,

15

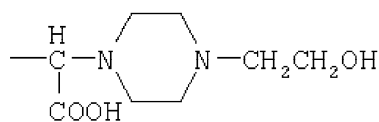
R<sub>2</sub> представляет собой H, OH или свободную валентность,

R<sub>3</sub>=H, CH<sub>3</sub>, когда R<sub>2</sub> является свободной валентностью, он в сочетании с C-R<sub>3</sub> образует двойную связь и R<sub>3</sub> представляет собой метилен,

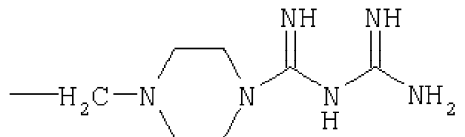
R<sub>4</sub>=H, OH,

R<sub>5</sub> представляет собой H, CH<sub>2</sub>OH, или один из следующих заместителей:

20

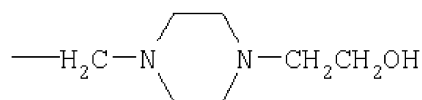


(IA)

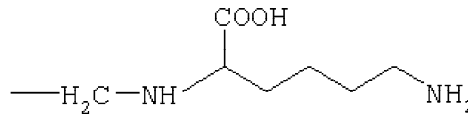


(IB)

25



(IC)

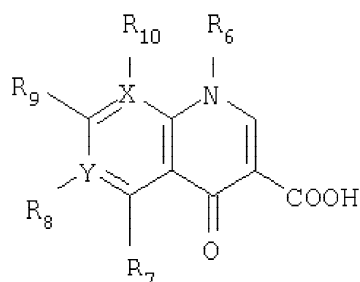


(ID)

30

класс II:

35



40

(II)

где:

X и Y, отличающиеся друг от друга, представляют собой C или N,

45

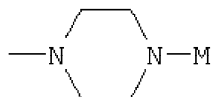
R<sub>6</sub>=циклопропил, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 2-фторэтил,

R<sub>7</sub>=H, амино, CH<sub>3</sub>,

R<sub>8</sub>=H или F, когда Y=N, R<sub>8</sub> представляет собой свободную валентность и на атоме азота присутствует свободная пара электронов,

R<sub>9</sub> представляет собой H, CH<sub>3</sub> или один из следующих заместителей:

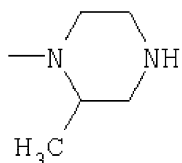
50



(IIA)

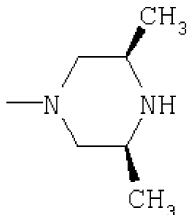
5

где M=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH,

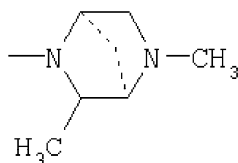


(IIB)

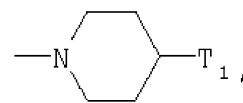
10



(IIC)



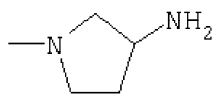
(IID)



(IIE)

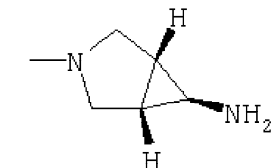
15

где T<sub>1</sub> представляет собой H, OH

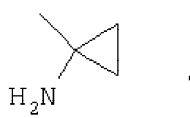


(IIF)

20

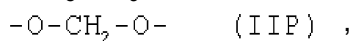


(IIG)



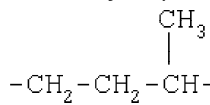
(IIH)

R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub>, взятые вместе, образуют бивалентный радикал формулы:



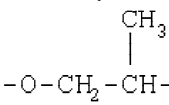
25

R<sub>10</sub>=H, Cl, F, когда X=N, R<sub>10</sub> представляет собой свободную валентность и на атоме азота присутствует свободная пара электронов, R<sub>6</sub> и R<sub>10</sub>, взятые вместе, образуют один из следующих бивалентных радикалов:

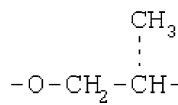


(IIM)

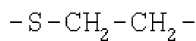
30



(IIN)



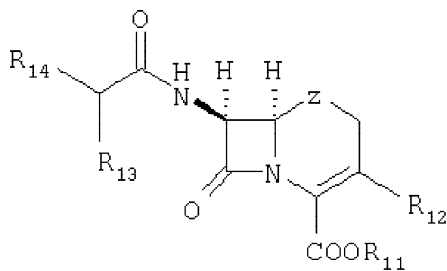
(IIO)



(IIQ)

35

когда X в формуле (II)=N, R<sub>10</sub> представляет собой свободную валентность и она образует двойную связь с атомом углерода, соседним по отношению к атому азота; класс IIIa:



(IIIa)

45

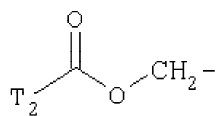
где:

Z=S, C,

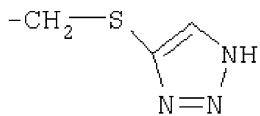
R<sub>11</sub>=H, пивалоилоксиметилен формулы (IIIaF), где T<sub>2</sub> представляет собой трет-бутильную группу,

50

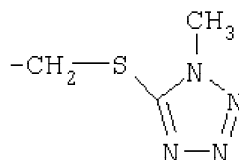
R<sub>12</sub>=Cl, CH<sub>3</sub>, ацетилоксиметилен формулы (IIIaF), где T<sub>2</sub> представляет собой CH<sub>3</sub>, 2-пропенил или один из следующих заместителей:



(IIIaF)



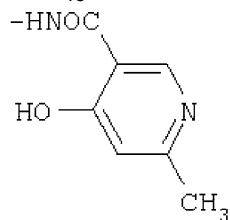
(IIIaB)



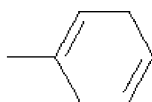
(IIIaC)

5

R<sub>13</sub>=амино, ОН или заместитель (IIIaD):



(IIIaD)

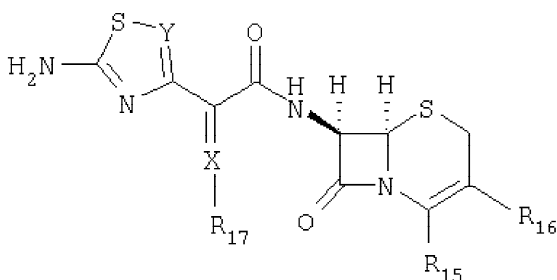


(IIIaE)

10

15

R<sub>14</sub>=амино, ОН или заместитель (IIIaE):  
класс IIIb:



(IIIb)

20

25

где:

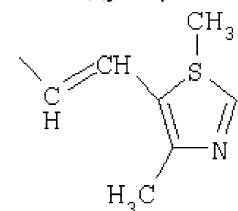
X=CH, N,

Y=C, N,

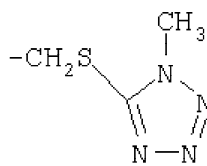
R<sub>15</sub>=COOH, COO<sup>-</sup>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOOCH<sub>2</sub>OCO- или (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCOOCH(CH<sub>3</sub>)OCO-,

R<sub>16</sub> представляет собой H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>- или один

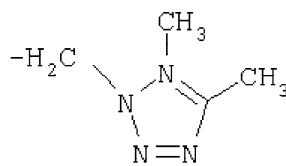
из следующих заместителей:



(IIIbA)



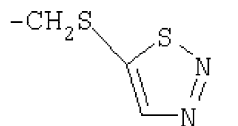
(IIIbC)



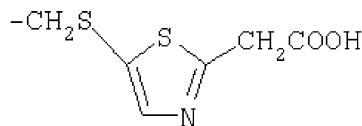
(IIIbD)

35

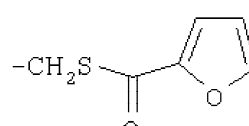
40



(IIIbE)



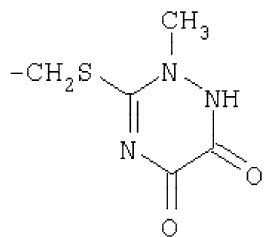
(IIIbF)



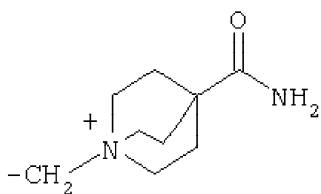
(IIIbG)

45

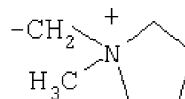
50



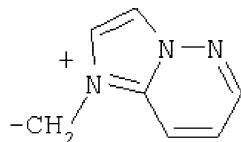
(IIIbH)



(IIIbL)



(IIIbM)

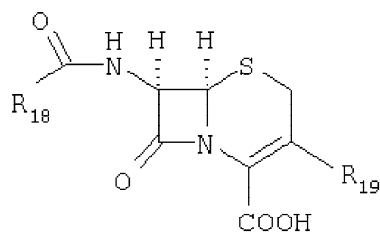


(IIIbN)

15 когда R<sub>15</sub> представляет собой карбоксилированный анион, R<sub>16</sub> представляет собой радикал, выбранный из следующих: (IIIbL), (IIIbM) или (IIIbN)

R<sub>17</sub>=OH, OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>3</sub>COOH;

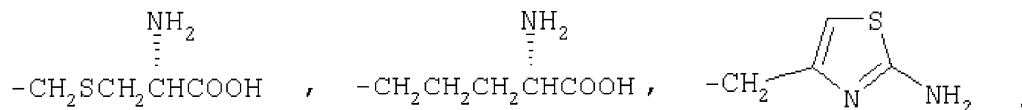
класс IIIc:



(IIIc)

где:

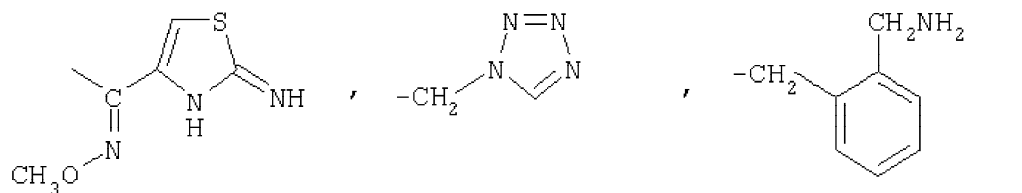
R<sub>18</sub> представляет собой один из следующих заместителей:



(IIIcA)

(IIIcB)

(IIIcD)

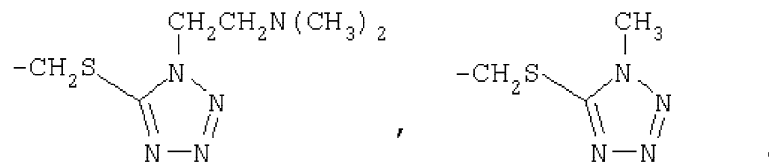


(IIIcE)

(IIIcF)

(IIIcG)

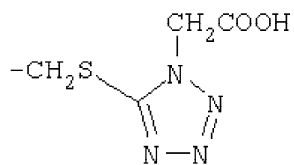
R<sub>19</sub> представляет собой H, CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>- или одну из следую групп:



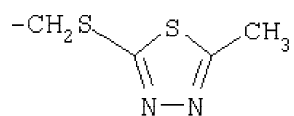
(IIIcH)

(IIIcL)

50

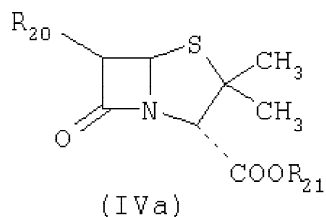


(IIIcM)



(IIIcN)

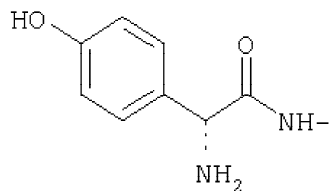
класс IVa:



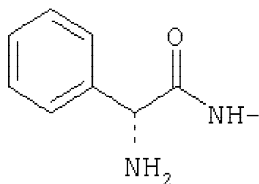
(IVa)

где:

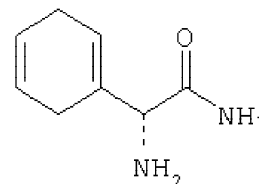
R<sub>20</sub> представляет собой один из следующих заместителей:



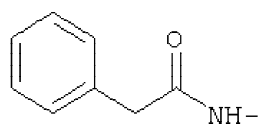
(IVaA)



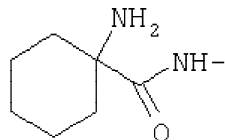
(IVaB)



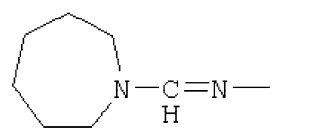
(IVaC)



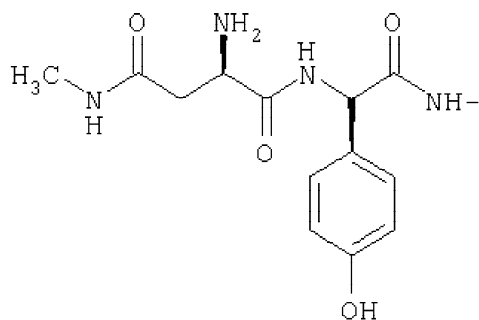
(IVaD)



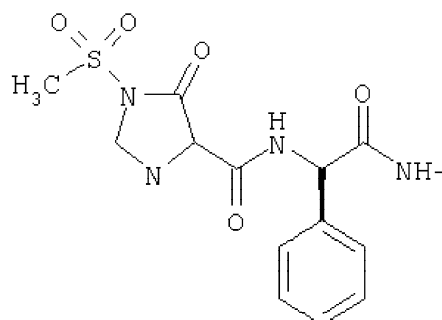
(IVaE)



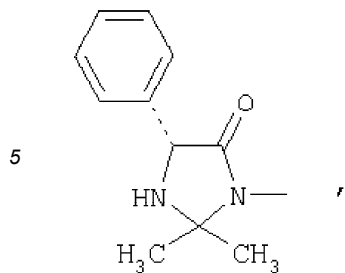
(IVaF)



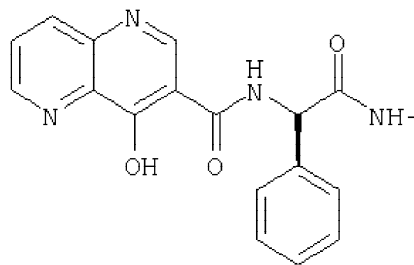
(IVaG)



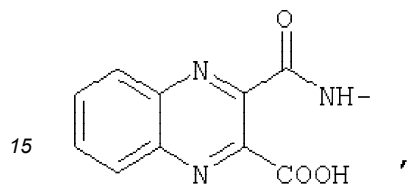
(IVaH)



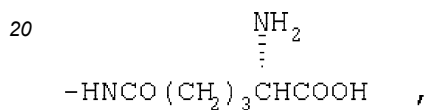
(IVaL)



(IVaM)

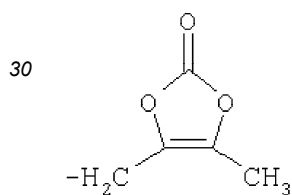
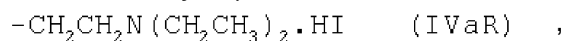


(IVaN)

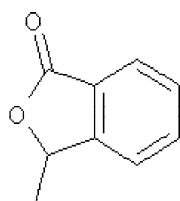


(IVaP)

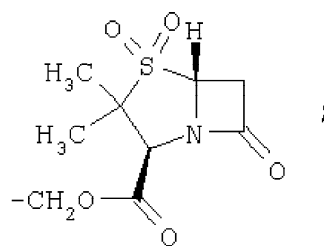
25  $R_{21} = H$ , радикал (IIIaF), где  $T_2$  представляет собой трет-бутил,  $CH(CH_3)OCOOC_2H_5$  или один из следующих заместителей:



(IVaS)

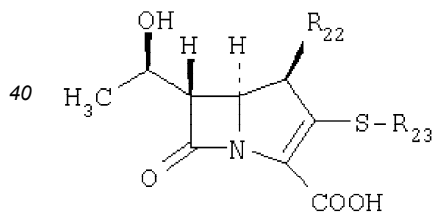


(IVaT)



(IVaU)

класс IVb:

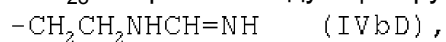


(IVb)

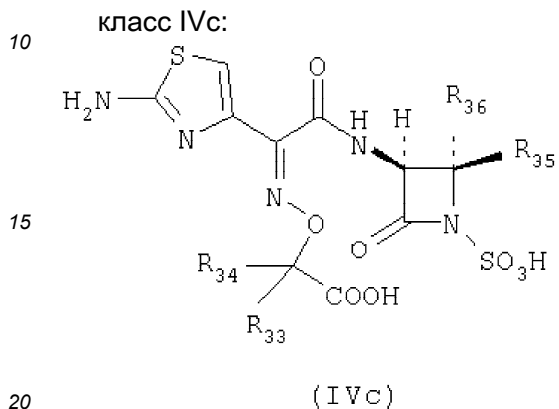
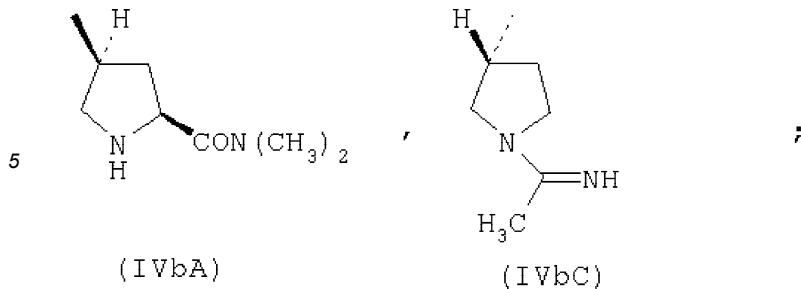
45 где:

$R_{22} = H, CH_3$ ,

$R_{23}$  выбран из следующих групп:



50

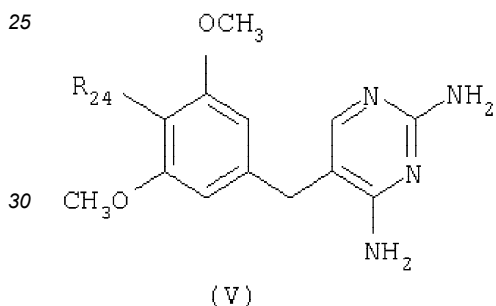


где:

R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>36</sub>, одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют собой H, CH<sub>2</sub>;

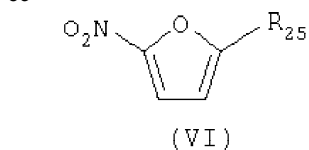
R<sub>35</sub>=H, -CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>,

класс V:



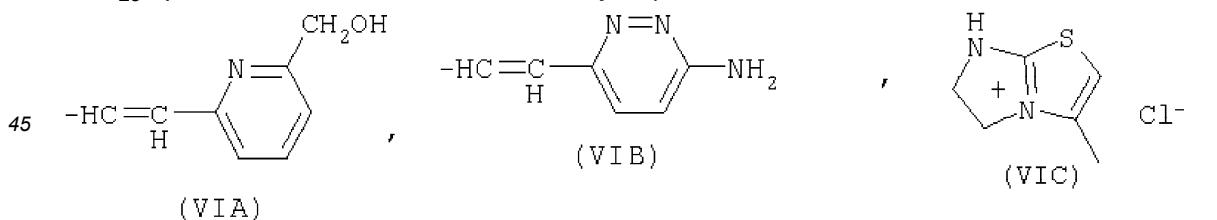
где R<sub>24</sub>=H, Br, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-;

класс VI:

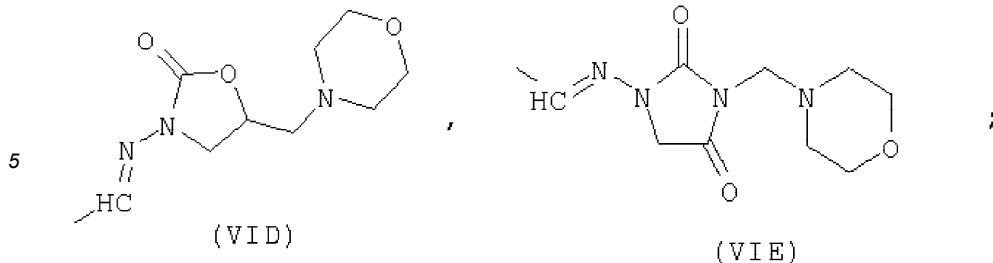


где:

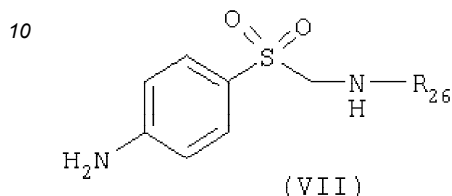
R<sub>25</sub> представляет собой один из следующих заместителей:



50

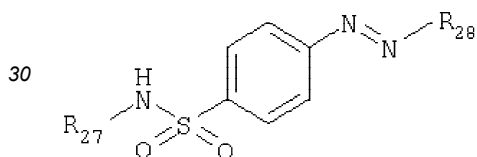


класс VII:



15 где R<sub>26</sub> представляет собой H или один из следующих заместителей: бензоил, ацетил, 3-метил-2-бутеноил, карбамоил, аминотиоксо NH<sub>2</sub>C(S)-, 2-пиридинил, пиразинил, 2-пиримидинил, 2-тиазолил, салицил-4-ил, 6-хлор-пиридазин-3-ил, 1-этил-1,2-дигидро-2-оксо-пиримидин-4-ил, 5,6-диметокси-пиримидин-4-ил, 2,6-диметокси-пиримидин-4-ил, 4-метил-пиримидин-2-ил, 5-метокси-пиримидин-2-ил, 4,6-диметил-пиримидин-2-ил, 6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил, 5-метил-пиримидин-2-ил, 2,6-диметилпиримидин-4-ил, 3-метокси-пиразин-2-ил, 6-метокси-пиридазин-3-ил, 4,6-диэтил-1,3,5-триазин-2-ил, 5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 4-метокси-1,2,5-тиадиазол-3-ил, 4-метил-тиазол-2-ил, 3-метил-изотиазол-5-ил, 4,5-диметил-оксазол-2-ил, 3,4-диметил-изоксазол-5-ил, 4,5-диметил-2-оксазол-ил-аминоиминометил, 5-метил-изоксазол-3-ил, 1-фенил-1H-пирозол-5-ил, 4-метиламино-сульфонилфенил, 4-аминосульфонилфенил, 3,4-диметилбензоил, 4-изопропоксибензоил;

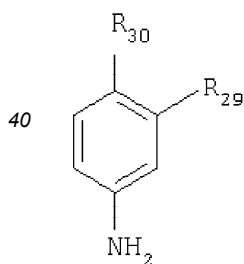
класс VIII:



где:

35 R<sub>27</sub>=H, 4,6-диметил-пиримидин-2-ил;  
R<sub>28</sub>=2,4-диамино-6-карбоксифенил, 2,4-диаминофенил, 3-карбоксо-4-гидроксифенил;

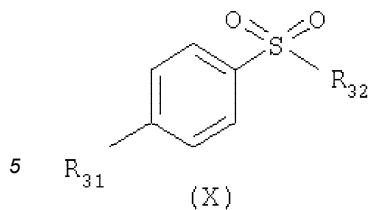
класс IX:



где:

45 R<sub>29</sub>=H, OH,  
R<sub>30</sub>=COOH, феноксикарбонил, 4-(амино)фенилсульфинил, гидразинкарбонил;

класс X:

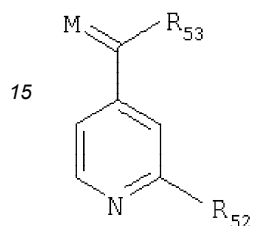


где:

R<sub>31</sub>=амино, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, бензиламино,

10 R<sub>22</sub>=амино, 4-(гидроксиэтиламино)фенил, -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 4-(амино)фенил, 4-(аминаметил)фенил, 4-(карбоксиметиламино)фенил, 4-(карбоксипропиониламино) фенил, 2-аминотиазол-5-ил;

класс XI:



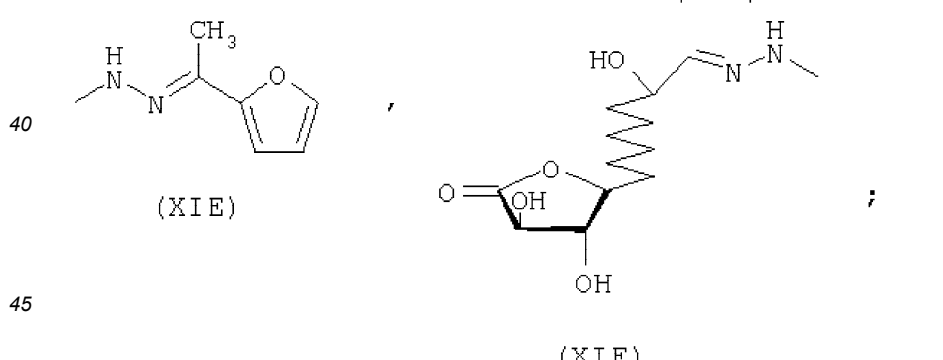
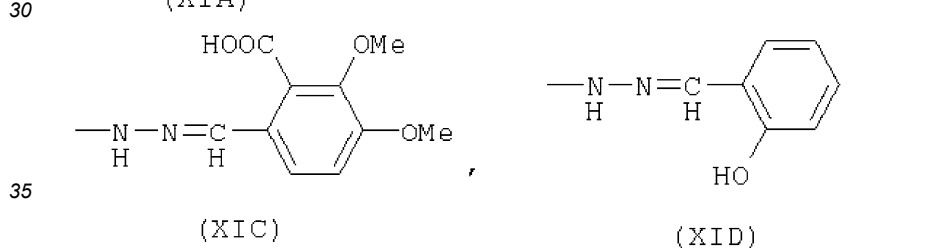
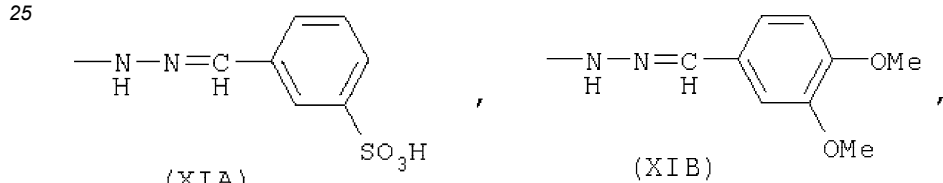
20 (XI)

где:

M=O, S,

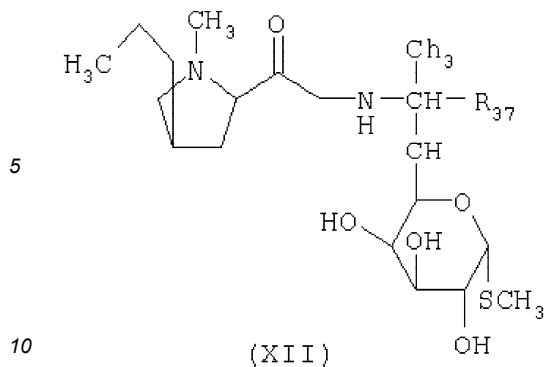
R<sub>52</sub>=H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

25 R<sub>53</sub> представляет собой амино, -NHNH<sub>2</sub> или один из следующих заместителей:

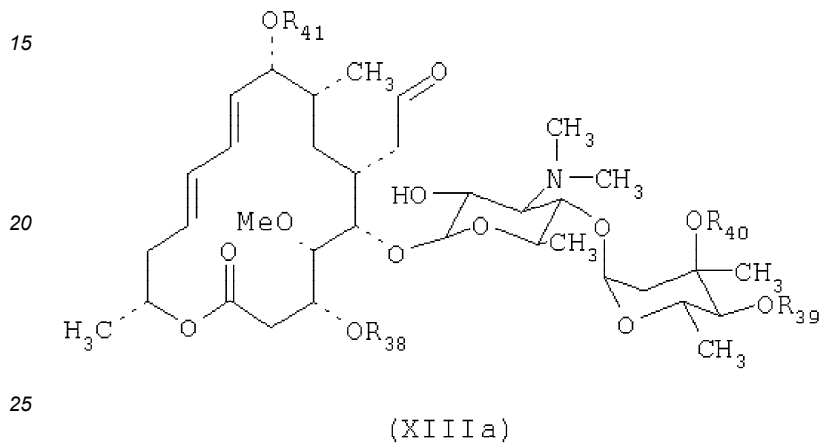


класс XII:

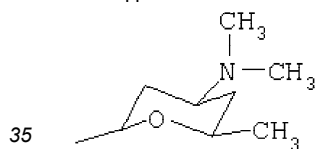
50



где:  
 $R_{37} = \text{Cl, OH};$   
 класс XIIIa:

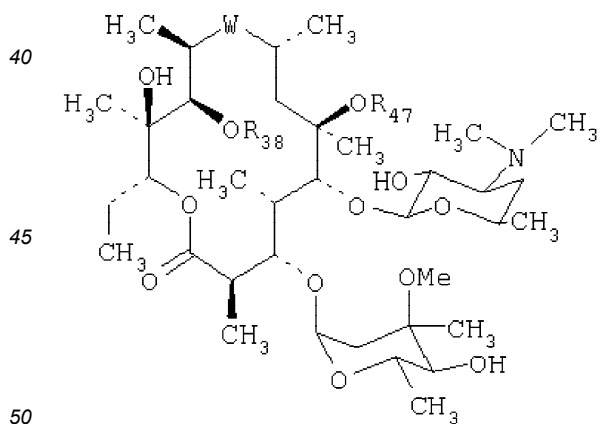


где  
 $R_{38} = \text{H, ацетил, } \text{COC}_2\text{H}_5 \text{ (пропионил),}$   
 $R_{39} = \text{H, пропионил, } \text{COC}_3\text{H}_7 \text{ (бутирил), } \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \text{ (изовалерил),}$   
 $R_{40} = \text{H, пропионил,}$   
 $R_{41} = \text{H или:}$



(XIIIaB)

класс XIIIb:



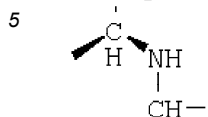
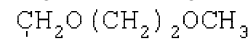
(XIIIb)

где:

R<sub>47</sub>=H, CH<sub>3</sub>,

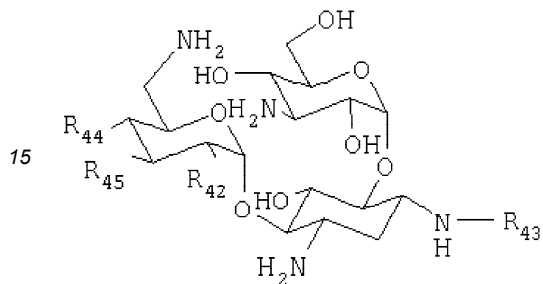
W=CO (карбонил), -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-,

R<sub>48</sub>=H или R<sub>48</sub> вместе с W образует бивалентный радикал:



(XIIIbA)

10 класс XIVa:



(XIVa)

где:

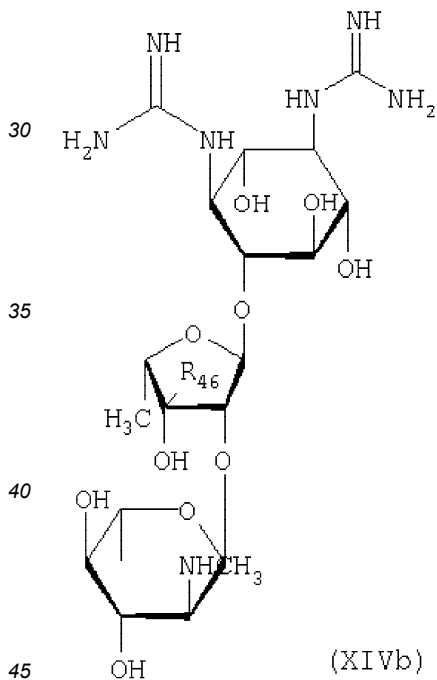
R<sub>42</sub>=OH, amino,

R<sub>43</sub>=H, (R)-4-амино-2-гидроксибутирил, (S)-4-амино-2-гидроксибутирил,

R<sub>44</sub>=H, OH

25 R<sub>45</sub>=H, OH

класс XIVb:

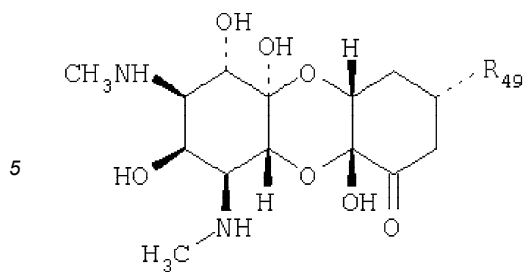


где:

R<sub>46</sub>=-CH<sub>2</sub>OH; -CHO

Класс XIVc:

50

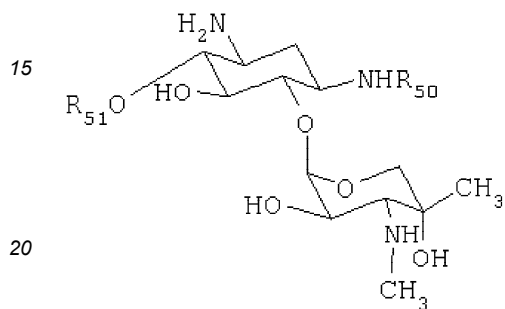


(XIVc)

где:

$R_{49} = \text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9$ ;

Класс XIVd:

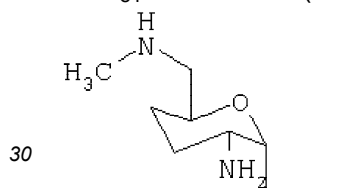


(XIVd)

где:

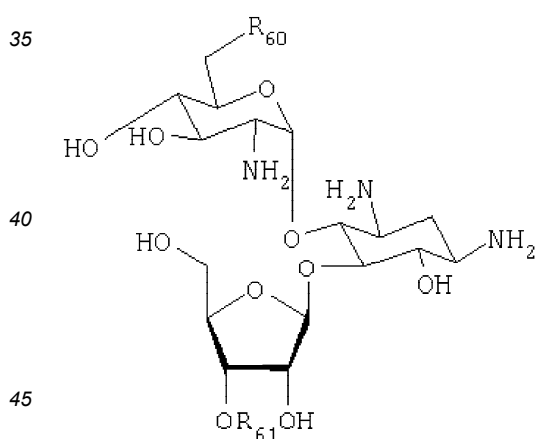
$R_{50} = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5$ ,

$R_{51} = 3\text{-амино-6-(аминометил)-3,4\text{-дигидро-2H-пиран-2-ил}$ :



(XIVdA)

Класс XIVe:

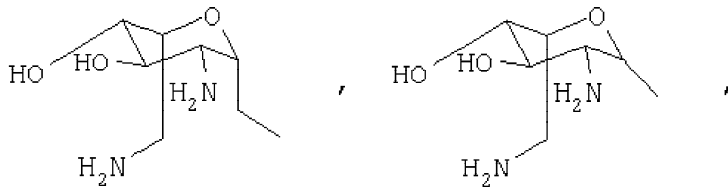


(XIVe)

где:

$R_{60} = \text{OH}, \text{амино}$ ,

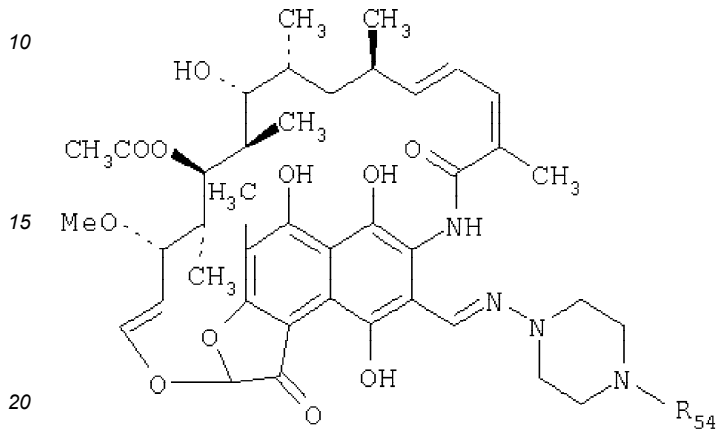
$R_{61}$  представляет собой H или один из следующих заместителей:



(XIVeA)

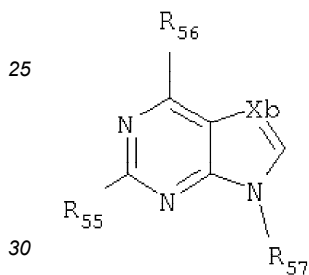
(XIVeB)

Класс XV:



где R<sub>54</sub>=CH<sub>3</sub>, циклопентил;

Класс XVIa:



(XVIa)

где:

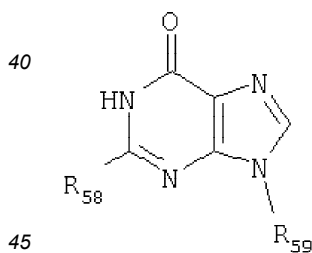
Xb=N, C,

35 R<sub>55</sub>=H, амино,

R<sub>56</sub>=H, OH, амино,

R<sub>57</sub>=β-D-рибофуранозил или 4-ацетокси-3-(ацетоксиметил)-1-бутил;

Класс XVIb:



(XVIb)

где:

R<sub>58</sub>=H, амино,

50 R<sub>59</sub>=CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>OH,

CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSOCH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (β-D-(2,3-дидезокси)рибофуранозил;

Класс XVII: следующие соединения:

О-2-амино-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозил-(1→4)-O-[3-дезоксид-3-метиламино)-α-D-ксилопиранозил-(1→6)]-2-дезоксид-D-стрептамин (Гентамицин А), 1-(2-гидроксиэтил)-2-

метил-5-нитроимидазол (Метронидазол), (S)-2-амино-5-[(аминоиминометил)амино] пентановая кислота (Аргинин), (+)-2,2'-(этилендиимино)-ди-1-бутанол (Этамбутол), 1-аминоадамantan (Амантадин), 2,3'-дидезоксицитидин (зальцитабин), Пиразинамид, Морфазинамид, Ацетилсульфаметоксипиразин, Клофазимин, Циклосерин, Стрептоницизид, Дезоксидигирострептомицин, Микамицин, Розарамицин, Карбомицин, Алексидин, Амбазон, Клоквиквин, Негамицин, Нитроксолин, Порфирамицин, Тауролидин, Тибезониум йодид, Апрамицин, Тейкопланин, Ванкомицин, Тиабендазол, Мебендазол, Альбендазол, Акрарил, Анизомицин, Диметридазол, Диминазен, Ацетурат, Эфлорнитин, Галофугинон, Гомидиум, Гидроксистильбаамидин, Имидокарб, Ипронидазол, Лаурогуадин, Ниморазол, Оксофенарсин, Пентамидин, Фенамидин, Пропамидин, Пуромицин, Пириметамин, Хинакрин, Хинапирамин, Хинтин, Секнидазол, Стильбаамидин, Тинидазол.

В классе I:

- если  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=(IA)$ , то данное соединение известно как Апициклин,
- 15 если  $R_1=Cl$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как Хлортетрациклин,  
если  $R_1=Cl$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=CH_2OH$ , то данное соединение известно как Кломоциклин,  
если  $R_1=Cl$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=H$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как
- 20 Демеклоциклин,  
если  $R_1=H$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=OH$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как Доксициклин,  
если  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=(IB)$ , то данное соединение известно как Гвамециклин,
- 25 если  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=(ID)$ , то данное соединение известно как Лимециклин,  
если  $R_1=Cl$ ,  $R_2$  является свободной валентностью и в сочетании с  $R_3$  образует двойную связь, а  $R_3$  представляет собой метилен,  $R_4=OH$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как Меклоциклин,
- 30 если  $R_1=H$ ,  $R_2$  является свободной валентностью и в сочетании с  $C-R_3$  образует двойную связь, а  $R_3$  представляет собой метилен,  $R_4=OH$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как Метациклин,  
если  $R_1=$ диметиламино,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как Миноциклин,
- 35 если  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=H$ ,  $R_4=OH$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как Окситетрациклин,  
если  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=(IC)$ , то данное соединение известно как Пипациклин,  
если  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как
- 40 Тетрациклин;  
если  $R_1=H$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как Санциклин.

В классе II:

- если  $R_6=$ циклопропил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=H$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Ципрофлоксацин,
- 45 если  $R_6=$ циклопропил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIP)$ ,  $R_{10}=Cl$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Клиналоксацин,  
если  $R_6=4$ -фторфенил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IID)$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Дифлоксацин,  
если  $R_6=C_2H_5$ ,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=H$ ,  $R_{10}$  представляет собой свободную валентность,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Эноксацин,
- 50 если  $R_6=$ циклопропил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=C_2H_5$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Энрофлоксацин,  
если  $R_6=$ фторэтил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=CH_3$ ,  $R_{10}=F$ ,  $X=Y=C$ , то данное

соединение известно как Флероксацин,

если  $R_6$  вместе с  $R_{10}$  образует бивалентный радикал (IIM),  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Флумеквин,

если  $R_6$ =циклопропил,  $R_7=CH_3$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIB)$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение

5 известно как Грепафлоксацин,

если  $R_6$ =этил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIB)$ ,  $R_{10}=F$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Ломефлоксацин,

если  $R_6$  вместе с  $R_{10}$  образует бивалентный радикал (IIM),  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIE)$  при  $T_1=OH$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Надифлоксацин,

10 если  $R_6=C_2H_5$ ,  $R_7=H$ ,  $R_8=H$ ,  $R_9=CH_3$ ,  $R_{10}$  представляет собой свободную валентность,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Налидиксовая кислота,

если  $R_6=C_2H_5$ ,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=H$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Норфлоксацин,

15 если  $R_6$  вместе с  $R_{10}$  образует бивалентный радикал (IIN),  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=CH_3$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Офлоксацин,

если  $R_6=C_2H_5$ ,  $R_7=H$ ,  $R_8$  и  $R_9$  образуют бивалентный радикал (IIP),  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Оксолиновая кислота,

если  $R_6$  вместе с  $R_{10}$  образует бивалентный радикал (IIO),  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIH)$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Пазуфлоксацин,

20 если  $R_6$ =этил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=CH_3$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Пефлоксацин,

если  $R_6=C_2H_5$ ,  $R_7=H$ ,  $R_8$  представляет собой свободную валентность,  $R_9=(IIA)$  при  $M=H$ ,  $R_{10}$  представляет собой свободную валентность,  $X=Y=N$ , то данное соединение известно как Пипемидовая кислота,

25 если  $R_6=C_2H_5$ ,  $R_7=H$ ,  $R_8$  представляет собой свободную валентность,  $R_9=(IIE)$  при  $T_1=H$ ,  $R_{10}$  представляет собой свободную валентность,  $X=Y=N$ , то данное соединение известно как Пиромидовая кислота,

если  $R_6$  вместе с  $R_{10}$  образует бивалентный радикал (IIQ),  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=CH_3$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Руфлоксацин,

30 если  $R_6$ =циклопропил,  $R_7$ =амино,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIC)$ ,  $R_{10}=F$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Спарфлоксацин,

если  $R_6$ =2,4-дифторфенил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIF)$ ,  $R_{10}$  представляет собой свободную валентность,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Тозуфлоксацин,

35 если  $R_6$ =2,4-дифторфенил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIG)$ ,  $R_{10}$  представляет собой свободную валентность,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Тровафлоксацин,

если  $R_6$ =циклопропил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IID)$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Данофлоксацин,

если  $R_6$ =4-фторфенил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=H$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Сарафлоксацин.

40 В классе IIIa:

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=Cl$ ,  $R_{13}$ =амино,  $R_{14}$ =фенил,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефаклор,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=CH_3$ ,  $R_{13}$ =амино,  $R_{14}$ =4-гидроксифенил,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефафроксил,

45 если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=(IIIaB)$ ,  $R_{13}$ =амино,  $R_{14}$ =4-гидроксифенил,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефатризин,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=(IIIaC)$ ,  $R_{13}=(IIIaD)$ ,  $R_{14}$ =4-гидроксифенил,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефпирамид,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}$ =2-пропенил,  $R_{13}$ =амино,  $R_{14}$ =4-гидроксифенил,  $Z=S$ , то данное

50 соединение известно как Цефпрозил,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=CH_3$ ,  $R_{13}$ =амино,  $R_{14}=(IIIaE)$ ,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефроксадин,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=CH_3$ ,  $R_{13}$ =амино,  $R_{14}$ =фенил,  $Z=S$ , то данное соединение известно как

Цефалексин,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=CH_3$ ,  $R_{13}=(IIIaF)$  при  $T_2=CH_3$ ,  $R_{14}=\text{фенил}$ ,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефалоглицин,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=CH_3$ ,  $R_{13}=\text{амино}$ ,  $R_{14}=(IIIaE)$ ,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефадрин,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=Cl$ ,  $R_{13}=\text{амино}$ ,  $R_{14}=\text{фенил}$ ,  $Z=C$ , то данное соединение известно как Лоракарбеф,

если  $R_{11}=(IIIaF)$  при  $T_2=\text{трет-бутил}$ ,  $R_{12}=CH_3$ ,  $R_{13}=\text{амино}$ ,  $R_{14}=\text{фенил}$ ,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Пивцефалексин,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=(IIIaC)$ ,  $R_{13}=OH$ ,  $R_{14}=\text{фенил}$ ,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефамандол.

В классе IIIb:

если  $R_{15}=(CH_3)_3CCOOCH_2OCO-$ ,  $R_{16}=NH_2COOCH_2-$ ,  $R_{17}=C_2H_5$ ,  $X=CI$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефкапен Пивоксил,

если  $R_{15}=COO^-$ ,  $R_{16}=(IIIbL)$ ,  $R_{17}=\text{метоксил}$ ,  $X=Y=N$ , то данное соединение известно как Цефклидин,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=-CH=CH_2$ ,  $R_{17}=OH$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефдинир,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=(IIIbA)$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефдиторен,

если  $R_{15}=COO^-$ ,  $R_{16}=(IIIbM)$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефепим,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=CH_3$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефетамет,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=-CH=CH_2$ ,  $R_{17}=-OCH_2COOH$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефиксим,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=(IIIbC)$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефменоксим,

если  $R_{15}=COO^-$ ,  $R_{16}=(IIIbN)$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=Y=N$ , то данное соединение известно как Цефозопран,

если  $R_{15}=(CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO-$ ,  $R_{16}=C_2H_5$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефподоксим Проксетил,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=(IIIbD)$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефтерам,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=H$ ,  $R_{17}=-CH_2COOH$ ,  $X=CH$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефтибутен,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=(IIIbH)$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефтриаксон,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=(IIIbE)$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефузонам,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=(IIIbF)$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефодизим,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=CH_3COOCH_2$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефотаксим,

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=(IIIbG)$ ,  $R_{17}=OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефтиофур.

В классе IIIc:

если  $R_{18}=(IIIcD)$ ,  $R_{19}=(IIIcH)$ , то данное соединение известно как Цефотиам,

если  $R_{18}=(IIIcE)$ ,  $R_{19}=H$ , то данное соединение известно как Цефтизоксим,

если  $R_{18}=(IIIcF)$ ,  $R_{19}=(IIIcN)$ , то данное соединение известно как Цефазолин,

если  $R_{18}=(IIIcG)$ ,  $R_{19}=(IIIcM)$ , то данное соединение известно как Цефоранид,

если  $R_{18}=(IIIcA)$ ,  $R_{19}=(IIIcL)$ , то данное соединение известно как Цефминокс,

если  $R_{19}=(IIIcB)$ ,  $R_{19}=CH_3COOCH_2-$ , то данное соединение известно как Цефалоспорин С.

В классе IVa:

если  $R_{20}=(IVaF)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Амдиноциллин,  
если  $R_{20}=(IVaF)$  и  $R_{21}=(IIIaF)$  при  $T_2$ =трет-бутил, то данное соединение известно как

Амдиноциллин Пивоксил,

- 5 если  $R_{20}=(IVaA)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Амоксициллин,  
если  $R_{20}=(IVaB)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Ампициллин,  
если  $R_{20}=(IVaM)$  и  $R_{21}^1=H$ , то данное соединение известно как Апалциллин,  
если  $R_{20}=(IVaG)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Аспоксициллин,  
если  $R_{20}=(IVaB)$  и  $R_{21}=-CH(CH_3)OCOOC_2H_5$ , то данное соединение известно как

10 Бакампициллин,

если  $R_{20}=(IVaE)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Циклациллин,  
если  $R_{20}=(IVaC)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Эпициллин,  
если  $R_{20}=(IVaC)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Гетациллин,  
если  $R_{20}=(IVaC)$  и  $R_{21}=(IVaS)$ , то данное соединение известно как Ленампициллин,

15 если  $R_{20}=(IVa)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Мезлоциллин,

если  $R_{20}=(IVaD)$  и  $R_{21}=(IVaR)$ , то данное соединение известно как Пенетамат

гидроиодид,

если  $R_{20}=(IVaP)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Пенициллин N,

если  $R_{20}=(IVaB)$  и  $R_{21}=(IIIaF)$  при  $T_2$ =трет-бутил, то данное соединение известно как

20 Пивампициллин,

если  $R_{20}=(IVaN)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Хинациллин,  
если  $R_{20}=(IVaB)$  и  $R_{21}=(IVaU)$ , то данное соединение известно как Султамициллин,  
если  $R_{20}=(IVaB)$  и  $R_{21}=(IVaT)$ , то данное соединение известно как Талампициллин.

В классе IVb:

25 если  $R_{22}=CH_3$ ,  $R_{23}=(IVbA)$ , то данное соединение известно как Меропенем,

если  $R_{22}=H$ ,  $R_{23}=(IVbC)$ , то данное соединение известно как Панипенем,

если  $R_{22}=H$ ,  $R_{23}=(IVbD)$ , то данное соединение известно как Имипенем.

В классе IVc:

если  $R_{33}=CH_3$ ,  $R_{34}=CH_3$ ,  $R_{35}=H$ ,  $R_{36}=CH_3$ , то данное соединение известно как Азтреонам,

30 если  $R_{33}=H$ ,  $R_{34}=H$ ,  $R_{35}=-CH_2CONH_2$ ,  $R_{36}=H$ , то данное соединение известно как

Карумонам.

В классе V:

если  $R_{24}=Br$ , то данное соединение известно как Бродимоприм,

если  $R_{24}=OCH_3$ , то данное соединение известно как Триметоприм,

35 если  $R_{24}=CH_3OCH_2CH_2O-$ , то данное соединение известно как Тетроксоприм.

В классе VI:

если  $R_{25}=(VID)$ , то данное соединение известно как Фуралтадон,

если  $R_{25}=(VIC)$ , то данное соединение известно как Фуразолиум хлорид,

если  $R_{25}=(VIE)$ , то данное соединение известно как Нифурфолин,

40 если  $R_{25}=(VIA)$ , то данное соединение известно как Нифурпиринол,

если  $R_{25}=(VIB)$ , то данное соединение известно как Нифурпразин.

В классе VII:

если  $R_{26}=H$ , то данное соединение известно как Сульфаниламид,

если  $R_{26}$ =бензоил, то данное соединение известно как Сульфабензамид,

45 если  $R_{26}$ =ацетил, то данное соединение известно как Сульфацетамид,

если  $R_{26}$ =3-метил-2-бутеноил, то данное соединение известно как Сульфадикрамид,

если  $R_{26}$ =карбамоил, то данное соединение известно как Сульфанилмочевина,

если  $R_{26}=NH_2C(S)-$ , то данное соединение известно как Сульфатиомочевина,

если  $R_{26}$ =2-пиридинил, то данное соединение известно как Сульфапиридин,

50 если  $R_{26}$ =пиразинил, то данное соединение известно как Сульфапиразин,

если  $R_{26}$ =2-пиримидинил, то данное соединение известно как Сульфадиазин,

если  $R_{26}$ =2-тиазолил, то данное соединение известно как Сульфатиазол,

если  $R_{26}$ =салицил-4-ил, то данное соединение известно как 4-

- сульфаниламидосалициловая кислота,  
если  $R_{26}$ =6-хлорпиридазинил-3-ил, то данное соединение известно как
- Сульфаклорпиридазин,  
если  $R_{26}$ =1-этил-1,2-дигидро-2-оксопиримидин-4-ил, то данное соединение известно как
- 5 Сульфацитин,  
если  $R_{26}$ =5,6-диметоксипиримидин-4-ил, то данное соединение известно как
- Сульфадоксин,  
если  $R_{26}$ =2,6-диметоксипиримидин-4-ил, то данное соединение известно как
- Сульфадиметоксин,  
10 если  $R_{26}$ =4-метилпиримидин-2-ил, то данное соединение известно как Сульфамеразин,  
если  $R_{26}$ =5-метоксипиримидин-2-ил, то данное соединение известно как Сульфаметер,  
если  $R_{26}$ =4,6-диметилпиримидин-2-ил, то данное соединение известно как
- Сульфаметазин,  
если  $R_{26}$ =6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил, то данное соединение известно как
- 15 Сульфаметомидин,  
если  $R_{26}$ =5-метилпиримидин-2-ил, то данное соединение известно как Сульфаперин,  
если  $R_{26}$ =2,6-диметилпиримидин-4-ил, то данное соединение известно как
- Сульфизомидин,  
если  $R_{26}$ =3-метоксипиразин-2-ил, то данное соединение известно как Сульфален,
- 20 если  $R_{26}$ =6-метоксипиридазин-3-ил, то данное соединение известно как
- Сульфаметоксипиридазин,  
если  $R_{26}$ =4,6-диэтил-1,3,5-триазин-2-ил, то данное соединение известно как
- Сульфасимазин,  
если  $R_{26}$ =5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, то данное соединение известно как
- 25 Сульфаэтидол,  
если  $R_{26}$ =5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, то данное соединение известно как
- Сульфаметизол,  
если  $R_{26}$ =4-метокси-1,2,5-тиадиазол-3-ил, то данное соединение известно как
- Сульфаметрол,  
30 если  $R_{26}$ =4-метилтиазол-2-ил, то данное соединение известно как Сульфаметилтиазол,  
если  $R_{26}$ =3-метилизотиазол-5-ил, то данное соединение известно как Сульфазомизол,  
если  $R_{26}$ =4,5-диметиллоксазол-2-ил, то данное соединение известно как Сульфамоксол,  
если  $R_{26}$ =3,4-диметилизоксазол-5-ил, то данное соединение известно как
- Сульфизоксазол,  
35 если  $R_{26}$ =4,5-диметил-2-оксазолиламиноиминометил, то данное соединение известно  
как Сульфагуанол,  
если  $R_{26}$ =5-метилизоксазол-3-ил, то данное соединение известно как
- Сульфаметоксазол,  
если  $R_{26}$ =1-фенил-1H-пиразол-5-ил, то данное соединение известно как
- 40 Сульфафеназол,  
если  $R_{26}$ =4-метиламиносульфонилфенил, то данное соединение известно как 4'-  
(метилсульфамоил)сульфаниланид,  
если  $R_{26}$ =4-аминосульфонилфенил, то данное соединение известно  
как N<sup>4</sup>-сульфанилилсульфаниламид,
- 45 если  $R_{26}$ =3,4-диметилбензоил, то данное соединение известно как N-сульфанил-3,4-  
ксиламид,  
если  $R_{26}$ =4-изопропоксibenзоил, то данное соединение известно как Сульфакпроксилин.
- В классе VIII:  
если  $R_{27}$ =H,  $R_{28}$ =2,4-диамино-6-карбоксифенил, то данное соединение известно как
- 50 Сульфахризоидин,  
если  $R_{27}$ =H,  $R_{28}$ =2,4-диаминофенил, то данное соединение известно как
- Сульфамидохризоидин,  
если  $R_{27}$ =4,6-диметилпиримидин-2-ил,  $R_{28}$ =3-карбоксо-4-гидроксифенил, то данное

соединение известно как Салазосульфадимидин.

В классе IX:

если  $R_{29}=\text{OH}$ ,  $R_{30}=\text{COOH}$ , то данное соединение известно как п-Аминосалициловая кислота,

5 если  $R_{29}=\text{OH}$ ,  $R_{30}=\text{гидразинкарбонил}$ , то данное соединение известно как п-Аминосалицилгидразид,

если  $R_{29}=\text{OH}$ ,  $R_{30}=\text{феноксикарбонил}$ , то данное соединение известно как Фениламиносалицилат,

10 если  $R_{29}=\text{OH}$ ,  $R_{30}=\text{4-(амино)фенилсульфинил}$ , то данное соединение известно как 4,4'-Сульфанилдианилин.

В классе X:

если  $R_{31}=\text{амино}$ ,  $R_{32}=\text{4-(гидроксиэтиламино)фенил}$ , то данное соединение известно как 2-п-Сульфанилиланилиноэтанол,

если  $R_{31}=\text{амино}$ ,  $R_{32}=\text{-N=C(NH}_2)_2$ , то данное соединение известно как Сульфатуанидин,

15 если  $R_{31}=\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $R_{32}=\text{амино}$ , то данное соединение известно как Мафенид,

если  $R_{31}=\text{бензиламино}$ ,  $R_{32}=\text{амино}$ , то данное соединение известно как

Бензилсульфамид,

если  $R_{31}=\text{амино}$ ,  $R_{32}=\text{4-(карбоксиметиламино)фенил}$ , то данное соединение известно как Ацедиасульфенон,

20 если  $R_{31}=\text{амино}$ ,  $R_{32}=\text{4-аминофенил}$ , то данное соединение известно как Дапсон,

если  $R_{31}=\text{амино}$ ,  $R_{32}=\text{4-(карбокسيпропиониламино)фенил}$ , то данное соединение известно как Сукцисульфенон,

если  $R_{31}=\text{амино}$ ,  $R_{32}=\text{4-аминометилфенил}$ , то данное соединение известно как п-

Сульфанилилбензиламин,

25 если  $R_{31}=\text{амино}$ ,  $R_{32}=\text{2-аминотиазол-5-ил}$ , то данное соединение известно как Тиазолсульфенон.

В классе XI:

если  $R_{32}=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_{33}=\text{амино}$ ,  $M=\text{S}$ , то данное соединение известно как Этионамид,

если  $R_{32}=\text{H}$ ,  $R_{33}=\text{-NH-NH}_2$ ,  $M=\text{O}$ , то данное соединение известно как Изониазид,

30 если  $R_{32}=\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_{33}=\text{амино}$ ,  $M=\text{S}$ , то данное соединение известно как Протионамид,

если  $R_{32}=\text{H}$ ,  $R_{33}=\text{(XIA)}$ ,  $M=\text{O}$ , то данное соединение известно как Сульфониазид,

если  $R_{32}=\text{H}$ ,  $R_{33}=\text{(XIB)}$ ,  $M=\text{O}$ , то данное соединение известно как Веразид,

если  $R_{32}=\text{H}$ ,  $R_{33}=\text{(XIC)}$ ,  $M=\text{O}$ , то данное соединение известно как Опиназид,

если  $R_{32}=\text{H}$ ,  $R_{33}=\text{(XID)}$ ,  $M=\text{O}$ , то данное соединение известно как Салиназид,

35 если  $R_{52}=\text{H}$ ,  $R_{53}=\text{(XIE)}$ ,  $M=\text{O}$ , то данное соединение известно как Фуроназид,

если  $R_{32}=\text{H}$ ,  $R_{33}=\text{(XIF)}$ ,  $M=\text{O}$ , то данное соединение известно как Гликониазид.

В классе XII:

если  $R_{37}=\text{Cl}$ , то данное соединение известно как Клиндамицин,

если  $R_{37}=\text{OH}$ , то данное соединение известно как Линкомицин.

40 В классе XIIIa:

если  $R_{38}=\text{ацетил}$ ,  $R_{39}=\text{изовалерил}$ ,  $R_{40}=\text{H}$ ,  $R_{41}=\text{H}$ , то данное соединение известно как Джозамицин,

если  $R_{38}=\text{пропионил}$ ,  $R_{39}=\text{пропионил}$ ,  $R_{40}=\text{H}$ ,  $R_{41}=\text{H}$ , то данное соединение известно как Мидекамицин A<sub>1</sub>,

45 если  $R_{38}=\text{H}$ ,  $R_{39}=\text{бутирил}$ ,  $R_{40}=\text{пропионил}$ ,  $R_{41}=\text{H}$ , то данное соединение известно как Рокитамицин,

если  $R_{38}=\text{H}$ ,  $R_{39}=\text{H}$ ,  $R_{40}=\text{H}$ ,  $R_{41}=\text{(XIIIaB)}$ , то данное соединение известно как Спирамицин I,

если  $R_{38}=\text{ацетил}$ ,  $R_{39}=\text{H}$ ,  $R_{40}=\text{H}$ ,  $R_{41}=\text{(XIIIaB)}$ , то данное соединение известно как

50 Спирамицин II,

если  $R_{38}=\text{пропионил}$ ,  $R_{39}=\text{H}$ ,  $R_{40}=\text{H}$ ,  $R_{41}=\text{(XIIIaB)}$ , то данное соединение известно как

Спирамицин III,

если  $R_{38}=\text{H}$ ,  $R_{39}=\text{изовалерил}$ ,  $R_{40}=\text{H}$ ,  $R_{41}=\text{H}$ , то данное соединение известно как

## Лейкомицин.

В классе XIIIb:

если  $R_{47}=H$ ,  $R_{48}=H$ ,  $W=-N(CH_3)CH_2-$ , то данное соединение известно как Азитромицин,

если  $R_{47}=CH_3$ ,  $R_{48}=H$ ,  $W=карбонил$ , то данное соединение известно как Кларитромицин,

5 если  $R_{47}=H$ ,  $R_{48}=H$ ,  $W=карбонил$ , то данное соединение известно как Эритромицин,  
если  $R_{47}=H$ ,  $R_{48}$  и  $W$  вместе образуют (XIIIbA), то данное соединение известно как

## Диритромицин.

В классе XIVa:

10 если  $R_{42}=OH$ ,  $R_{43}=(S)$ -4-амино-2-гидроксибутирил,  $R_{44}=OH$ ,  $R_{45}=OH$ , то данное  
соединение известно как Амикацин,

если  $R_{42}=амино$ ,  $R_{43}=(R)$ -4-амино-2-гидроксибутирил,  $R_{44}=H$ ,  $R_{45}=H$ , то данное  
соединение известно как Арбекацин,

если  $R_{42}=амино$ ,  $R_{43}=H$ ,  $R_{44}=H$ ,  $R_{45}=H$ , то данное соединение известно как Дибекацин,

если  $R_{42}=амино$ ,  $R_{43}=H$ ,  $R_{44}=OH$ ,  $R_{45}=H$ , то данное соединение известно как Тобрамицин.

15 В классе XIVb:

если  $R_{46}=-CH_2OH$ , то данное соединение известно как Дигидрострептомицин,

если  $R_{46}=-CHO$ , то данное соединение известно как Стрептомицин.

В классе XI Vc:

если  $R_{49}=CH_3$ , то данное соединение известно как Спектиномицин,

20 если  $R_{49}=C_4H_9$ , то данное соединение известно как Троспектомицин.

В классе XIVd:

если  $R_{50}=H$ ,  $R_{51}=(XIVdA)$ , то данное соединение известно как Микрономицин,

если  $R_{50}=C_2H_5$ ,  $R_{51}=3$ -амино-6-аминометил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил, то данное

соединение известно как Нетилмицин,

25 если  $R_{50}=H$ ,  $R_{51}=3$ -амино-6-аминометил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил, то данное  
соединение известно как Сизомицин.

В классе XIVE:

если  $R_{50}=амино$ ,  $R_{51}=(XIVEA)$ , то данное соединение известно как Неомицин,

если  $R_{60}=OH$ ,  $R_{61}=(XIVEB)$ , то данное соединение известно как Паромицин,

30 если  $R_{60}=амино$ ,  $R_{61}=H$ , то данное соединение известно как Рибостамицин.

В классе XV:

если  $R_{54}=CH_3$ , то данное соединение известно как Рифампин,

если  $R_{54}=циклопентил$ , то данное соединение известно как Рифапентин.

В классе XVIa:

35 если  $Xb=N$ ,  $R_{55}=H$ ,  $R_{56}=OH$ ,  $R_{57}=P$ -D-рибофуранозил, то данное соединение известно как  
Инозин,

если  $Xb=N$ ,  $R_{55}=амино$ ,  $R_{56}=H$ ,  $R_{57}=4$ -ацетокси-3-ацетоксиметил-1-бутил, то данное  
соединение известно как Фамцикловир,

40 если  $Xb=C$ ,  $R_{55}=H$ ,  $R_{56}=амино$ ,  $R_{57}=P$ -D-рибофуранозил, то данное соединение известно  
как Туберцидин.

В классе XVIb:

если  $R_{58}=H$ ,  $R_{59}=\beta$ -D-2,3-дезоксирибофуранозил, то данное соединение известно как  
Диданозин,

если  $R_{58}=амино$ ,  $R_{59}=CH_2OCH_2CH_2OH$ , то данное соединение известно как Ацикловир,

45 если  $R_{58}=амино$ ,  $R_{59}=CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$ , то данное соединение  
известно как Валацикловир,

если  $R_{58}=амино$ ,  $R_{59}=CH_2OCH(CH_2OH)CH_2OH$ , то данное соединение известно как  
Ганцикловир.

Предпочтительными являются следующие соединения:

50 В классе I:

если  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=OH$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как

Доксициклин,

если  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=H$ ,  $R_4=OH$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как

Окситетрациклин,

если  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=H$ , то данное соединение известно как Тетрациклин.

В классе II:

5 если  $R_6=$ циклопропил,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=H$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Ципрофлоксацин,

если  $R_6=C_2H_5$ ,  $R_7=H$ ,  $R_8=H$ ,  $R_9=CH_3$ ,  $R_{10}$  представляет собой свободную валентность,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Налидиксовая кислота,

10 если  $R_6=C_2H_5$ ,  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=H$ ,  $R_{10}=H$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Норфлоксацин,

если  $R_6$  вместе с  $R_{10}$  образуют бивалентный радикал (IIN),  $R_7=H$ ,  $R_8=F$ ,  $R_9=(IIA)$  при  $M=CH_3$ ,  $X=Y=C$ , то данное соединение известно как Офлоксацин.

В классе IIIa:

15 если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=Cl$ ,  $R_{13}=$ амино,  $R_{14}=$ фенил,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефаклор,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=CH_3$ ,  $R_{13}=$ амино,  $R_{14}=$ фенил,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефалексин,

если  $R_{11}=H$ ,  $R_{12}=(IIIaC)$ ,  $R_{13}=OH$ ,  $R_{14}=$ фенил,  $Z=S$ , то данное соединение известно как Цефамандол.

20 В классе IIIb:

если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=$ этинил,  $R_{17}=-OCH_2O_2COOH$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефиксим,

если  $R_{15}=(CH_3)_2CHOCO_2CH(CH_3)OCO-$ ,  $R_{16}=C_2H_5$ ,  $R_{17}=-OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефподоксим Проксетил,

25 если  $R_{15}=COOH$ ,  $R_{16}=(IIIbF)$ ,  $R_{17}=-OCH_3$ ,  $X=N$ ,  $Y=C$ , то данное соединение известно как Цефодизим.

В классе IIIc:

если  $R_{18}=(IIIcF)$ ,  $R_{19}=(IIIcN)$ , то данное соединение известно как Цефазолин.

В классе IVa:

30 если  $R_{20}=(IVaA)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Амоксициллин,

если  $R_{20}=(IVaB)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Ампициллин,

если  $R_{20}=(IVaM)$  и  $R_{21}=H$ , то данное соединение известно как Апалциллин.

В классе IVb:

если  $R_{22}=H$ ,  $R_{23}=(IVbD)$ , то данное соединение известно как Имипенем.

35 В классе IVc:

если  $R_{33}=CH_3$ ,  $R_{34}=CH_3$ ,  $R_{35}=H$ ,  $R_{36}=CH_3$ , то данное соединение известно как Азтреонам.

В классе V:

если  $R_{24}=OCH_3$ , то данное соединение известно как Триметоприм.

В классе VI:

40 если  $R_{25}=(VIE)$ , то данное соединение известно как Нифурфолин.

В классе VII:

если  $R_{26}=5$ -метилизоксазол-3-ил, то данное соединение известно как Сульфаметоксазол.

В классе X:

45 если  $R_{31}=$ амино,  $R_{32}=4$ -аминофенил, то данное соединение известно как Дапсон.

В классе XI:

если  $R_{52}=C_2H_5$ ,  $R_{53}=$ амино,  $M=S$ , то данное соединение известно как Этионамид,

если  $R_{52}=H$ ,  $R_{53}=-NH-NH_2$ ,  $M=O$ , то данное соединение известно как Изониазид.

В классе XIIIb:

50 если  $R_{47}=H$ ,  $R_{48}=H$ ,  $W=-N(CH_3)CH_2-$ , то данное соединение известно как Азитромицин,

если  $R_{47}=H$ ,  $R_{48}=H$ ,  $W=$ карбонил, то данное соединение известно как Эритромицин,

если  $R_{47}=CH_3$ ,  $R_{48}=H$ ,  $W=$ карбонил, то данное соединение известно как Кларитромицин.

В классе XIVa:

если  $R_{42}=\text{OH}$ ,  $R_{43}=(\text{S})$ -4-амино-2-гидроксибутирил,  $R_{44}=\text{OH}$ ,  $R_{45}=\text{OH}$ , то данное соединение известно как Амикацин,

если  $R_{42}=\text{амино}$ ,  $R_{43}=\text{H}$ ,  $R_{44}=\text{OH}$ ,  $R_{45}=\text{H}$ , то данное соединение известно как Тобрамицин.

В классе XIVb:

5 если  $R_{46}=-\text{CHO}$ , то данное соединение известно как Стрептомицин.

В классе XIVc:

если  $R_{49}=\text{CH}_3$ , то данное соединение известно как Спектиномицин.

В классе XIVd:

10 если  $R_{50}=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_{51}=\text{3-амино-6-аминометил-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил}$ , то данное соединение известно как Нетилмицин.

В классе XIVE:

если  $R_{60}=\text{амино}$ ,  $R_{61}$  (XIVEA), то данное соединение известно как Неомицин.

В классе XV:

если  $R_{60}=\text{CH}_3$ , то данное соединение известно как Рифампин.

15 В классе XVIa:

если  $X_b=\text{N}$ ,  $R_{55}=\text{H}$ ,  $R_{56}=\text{OH}$ ,  $R_{57}=\beta$ -D-рибофуранозил, то данное соединение известно как Инозин,

если  $X_b=\text{N}$ ,  $R_{55}=\text{амино}$ ,  $R_{56}=\text{H}$ ,  $R_{57}=\text{4-ацетокси-3-ацетоксиметил-1-бутил}$ , то данное соединение известно как Фамциклоvir.

20 В классе XVIb:

если  $R_{58}=\text{H}$ ,  $R_{59}=\beta$ -D-2,3-дезоксиррибофуранозил, то данное соединение известно как Диданозин,

если  $R_{58}=\text{амино}$ ,  $R_{39}=\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , то данное соединение известно как Ациклоvir,

если  $R_{58}=\text{амино}$ ,  $R_{59}=\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , то данное соединение

25 известно как Валациклоvir,

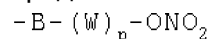
если  $R_{58}=\text{амино}$ ,  $R_{59}=\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ , то данное соединение известно как Ганциклоvir.

В классе XVII:

30 O-2-амино-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[3-дезоксид-3-(метиламино) - $\alpha$ -D-ксилопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-дезоксид-D-стрептамин (Гентамицин A), (S)-2-амино-5-[(аминоиминометил)амино]пентановая кислота (Аргинин), (+)-2,2'-(этилендиимино)ди-1-бутанол (Этамбутол), 1-аминоадамantan (Амантадин), 2',3'-дидезоксицитидин (Зальцитабин), Пиразинамид, Морфазинамид, Тейкопланин, Ванкомицин, Метронидазол.

35 Следующим объектом изобретения являются нитратные соли соединений, являющихся антимикробными, предпочтительно антивирусными, противогрибковыми и антибактериальными агентами, или фармацевтические композиции на их основе, для приготовления лекарственных средств за исключением нитратных солей Эритромицина, Изониазида, Пиразинамида, Метронидазола, Ацикловира.

40 В настоящем изобретении могут быть также использованы нитратные соли соответствующих нитроксипроизводных вышеперечисленных антимикробных агентов. Эти нитроксипроизводные характеризуются тем, что их молекулы содержат один или более, предпочтительно один заместитель, имеющий общую формулу (I-N)



45 (I-N)

где:

p равно 1 или 0;

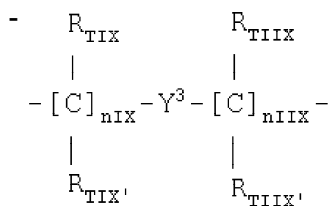
50  $\text{W}=-\text{T}_B-\text{Y}-\text{T}_{B1}$ , где  $\text{T}_B$  и  $\text{T}_{B1}$  одинаковы или различны;  $\text{T}_B$  является химической функциональной группой, ковалентно связанной с химической или реакционноспособной функциональной группой молекулы лекарственного вещества, и представляет собой (CO) или X, где  $\text{X}=\text{O}$ , S, NH, при условии, что  $\text{X}=(\text{CO})$ , если вступающей в реакцию функциональной группой лекарственного вещества является OH, или  $\text{NH}_2$ , или SH;  $\text{T}_{B1}$  представляет собой X, если вступающей в реакцию функциональной группой

лекарственного вещества является карбоксильная группа;

$T_{BI}=(CO)_{tx}$  или  $(X)_{txx}$ , где  $tx$  и  $txx$  равны 0 или 1, при условии, что  $tx=1$ , если  $txx=0$ , и  $tx=0$ , если  $txx=1$ ; X такой, как указано выше;

Y является бивалентной связующей мостиковой группой, выбранной из следующих

5 структур:



(II-Y)

где:

15  $nIX$  является целым числом от 0 до 3, предпочтительно 1;

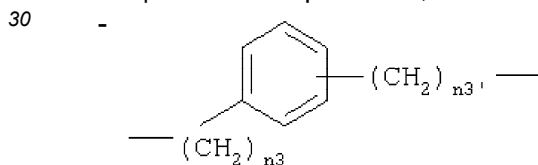
$nIIIX$  является целым числом от 0 до 3, предпочтительно 1;

$R_{TIX}$ ,  $R_{TIIIX}$ ,  $R_{TIX'}$ ,  $R_{TIIIX'}$  одинаковы или различны, и представляют собой H, линейный или разветвленный  $C_1$ - $C_4$  алкил; предпочтительно  $R_{TIX}$ ,  $R_{TIIIX}$ ,  $R_{TIX'}$ ,  $R_{TIIIX'}$  представляют собой H.

20  $Y^3$  представляет собой кольцо, содержащее по меньшей мере один атом азота, способный к солеобразованию; предпочтительно Y представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее один или два атома азота, которое может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и состоит из 5 или 6 атомов.

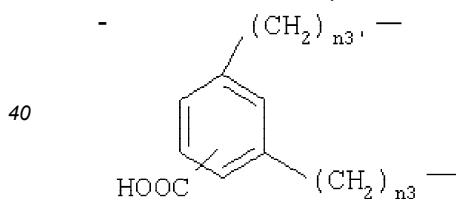
25 - Алкиленовая группа  $R'$ , где  $R'$  представляет собой линейный или разветвленный  $C_1$ - $C_{20}$  алкил, предпочтительно  $C_2$ - $C_6$  алкил, необязательно замещенный одной или более следующих групп:  $-NHCOR_{3Y}$ , где  $R_{3Y}$  представляет собой линейный или разветвленный  $C_1$ - $C_5$  алкил,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ;

- Циклоалкиленовое кольцо  $C_5$ - $C_7$ , необязательно замещенное  $R'$  где  $R'$  такой, как указано выше, причем один или более атомов C циклоалкиленового кольца могут быть замещены на гетероатомы;



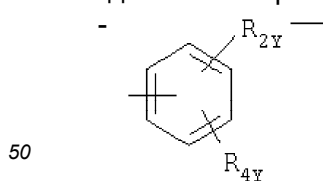
(III-Y)

где  $n3$  является целым числом от 0 до 3, и  $n3'$  является целым числом от 1 до 3;



(IV-Y)

45 где  $n3$  и  $n3'$  принимают вышеуказанные значения;

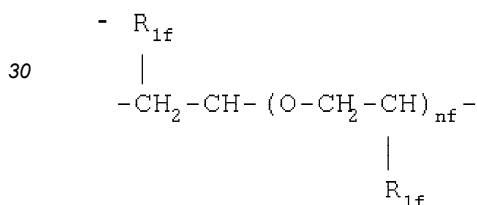
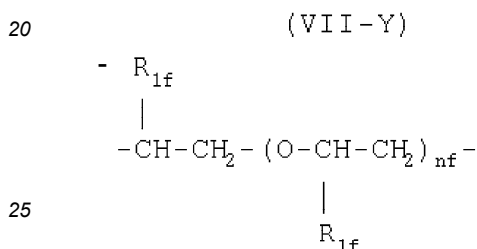
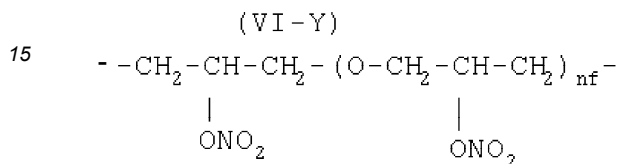
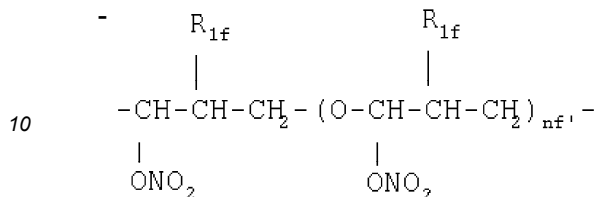


(V-Y)

где:

R<sub>4Y</sub> представляет собой OH, H, алкокси R<sub>5Y</sub>O-, где R<sub>5Y</sub> представляет собой линейный, или разветвленный, или циклический C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, предпочтительно R<sub>5Y</sub> представляет собой метил;

R<sub>2Y</sub> представляет собой линейный или разветвленный C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкенилен, содержащий одну или более двойных связей, предпочтительно R<sub>2Y</sub> представляет собой этениленовую группу (-CH=CH-);



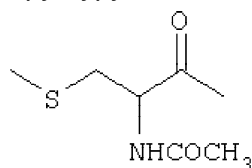
где R<sub>1f</sub>=H, CH<sub>3</sub>, а nf является целым числом от 0 до 6, предпочтительно от 0 до 4;

W, имеющий формулу (I-N), является бивалентным радикалом -T<sub>C</sub>-Y<sub>T</sub>-, где:

T<sub>C</sub>=(CO), если tx=0, T<sub>C</sub>=X, если txx=0;

при условии, что в формуле (I-N), если p=1, Y<sub>t</sub> отличается от Y, и в бивалентном радикале B:

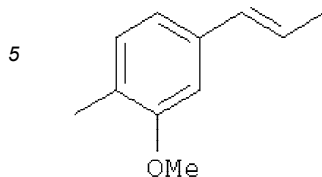
- Y представляет собой R', такой, как указано выше, имеющий заместитель NHCOR<sub>3Y</sub>, предпочтительно R' представляет собой C<sub>2</sub> насыщенный алкил и R<sub>3Y</sub> представляет собой CH<sub>3</sub>; T<sub>B</sub>=S; T<sub>B1</sub> представляет собой -CO-; предпочтительно Y представляет собой -CH<sub>3</sub>-CH(NHCOCH<sub>3</sub>) и B в формуле (I-N) предпочтительно имеет следующую структуру:



(X-Y)

ИЛИ

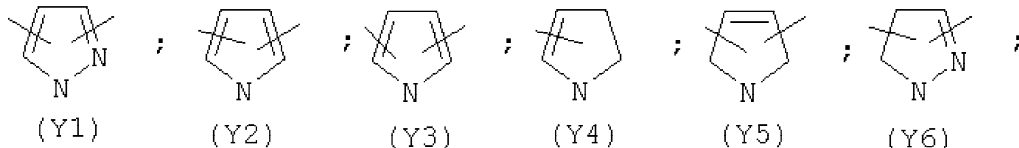
- Y является бивалентным радикалом, имеющим формулу (V-Y), где  $R_{4Y}$  представляет собой  $OR_{5Y}$  и  $R_{5Y}$  представляет собой предпочтительно  $CH_3$ ,  $R_{2Y}$  представляет собой группу  $-CH=CH-$ ; предпочтительно Y имеет следующую формулу:



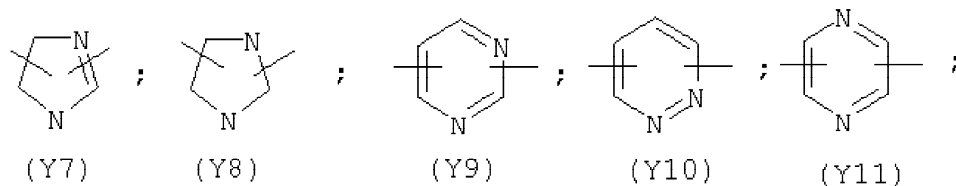
(XI-Y)

10

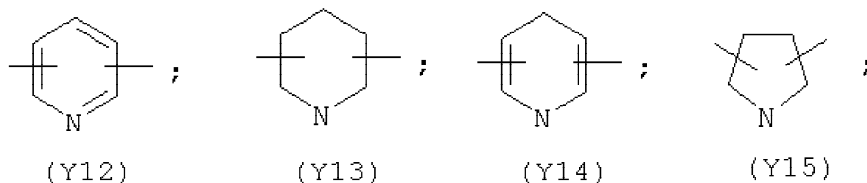
Предпочтительно  $Y^3$  в формуле (II-N) выбран из следующих бивалентных радикалов:



15



20



25

Предпочтительно  $Y^3$  представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один атом азота и имеющее две свободных валентности в следующих положениях: 2,6; 2,3; 2,5.

30

Предпочтительно  $Y^3$  представляет собой  $Y_{12}$  (пиридил), замещенный в положениях 2 и 6.

$Y_1$  (пиразол) может быть 3,5-дизамещенным.

Следующим объектом настоящего изобретения являются нитратные соли нитроксипроизводных вышеперечисленных антимикробных соединений, предпочтительно имеющих антивирусную, противогрибковую и антибактериальную активность, или фармацевтические композиции на их основе для получения лекарственных средств за исключением нитратных солей нитроксипроизводных Эритромицина, Изониазида, Пиразинамида, Метронидазола, Ацикловира, если в формуле (I-N)  $p=0$ .

35

Производные антибактериальных агентов, имеющие в своих молекулах один или более заместителей формулы (I-N), могут быть получены в соответствии с известными методами, известными из уровня техники.

40

В общем случае, если в молекуле лекарственного вещества или в бивалентном радикале В или W формулы (I-N) содержится более чем одна реакционноспособная группа  $COOH$  и/или  $NH_X$ , где X такой, как указано выше, указанные реакционноспособные группы должны быть защищены перед проведением реакции при помощи методов, известных из уровня техники; например, как описано в публикации Th. W. Greene: "Protective groups in organic synthesis", Harward University Press, 1980.

45

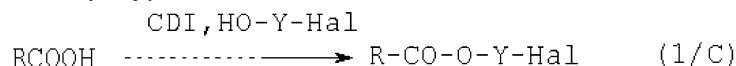
Ацилгалогениды получают в соответствии с методами, хорошо известными из уровня техники, например при помощи тионилили оксалилхлорида,  $P^{III}$  или  $P^V$  галогенидов, проводя реакцию в инертных растворителях, например, таких как толуол, хлороформ, ДМФА и т.д.

50

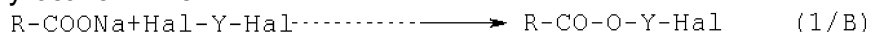
1) Если реакционноспособной химической функцией лекарственного вещества является

карбоксильная группа и  $p=0$  в формуле (I-N), то соответствующие нитроксипроизводные могут быть получены при помощи следующих методов:

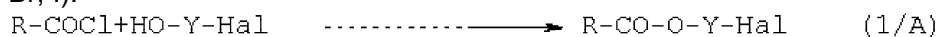
- 1а) Кислота RCOOH (где R - радикал лекарственного вещества) и галогеноспиртовое производное, имеющее формулу HO-Y-Hal, где Y такой, как указано выше, а Hal является атомом галогена, например, Cl, Br, I, могут быть соединены с образованием сложного эфира, имеющего формулу (1/C), путем обработки дегидратирующим агентом, таким как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), N-гидроксibenзотриазол и дициклогексилкарбодиимид (DCC) в присутствии катализатора конденсации, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP), в растворителе, таком как, например, ДМФА, ТГФ, хлороформ и т. д. при температуре в диапазоне от  $-5^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ .



- 1.b) Альтернативным образом кислота RCOOH может быть сначала превращена в соль щелочного металла, например, натриевую или калиевую соль, и затем введена в реакцию с дигалогенпроизводным, имеющим общую формулу Y(Hal)<sub>2</sub>, где Y и Hal такие, как указано выше.



- 1.c) Альтернативным образом кислота может быть сначала превращена в хлорангидрид, имеющий формулу R-CO-Cl (где R - радикал лекарственного вещества), и затем введена во взаимодействие с галогеноспиртом, имеющим формулу HO-Y-Hal, или диолом, имеющим формулу HO-Y-OH, где Y такой, как указано выше, а Hal является атомом галогена (Cl, Br, I):

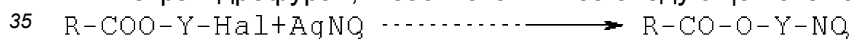


- 25  $\text{R-COCl} + \text{HO-Y-OH} \longrightarrow \text{R-CO-O-Y-OH} \quad (1/A')$

- 1.d) Кислота RCOOH и дигалогенсодержащее соединение, имеющее формулу Hal-Y-Hal, где Y и Hal такие, как указано выше, можно сконденсировать в присутствии основания с образованием сложного эфира, в органических растворителях, инертных в условиях данной реакции, в соответствии со следующей схемой:



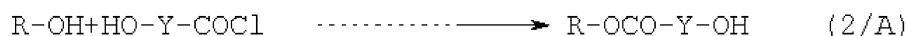
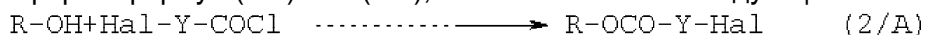
- 1.e) Если соединение, полученное в вышеописанных реакциях, имеет формулу R-COO-Y-Hal, то соответствующие нитроксипроизводные получают путем взаимодействия соединения R-COO-Y-Hal с AgNO<sub>3</sub> в органическом растворителе, таком как ацетонитрил или тетрагидрофуран, в соответствии со следующей схемой:



- 1.f) Если соединения, полученные в вышеописанных реакциях, имеют формулу R-COO-Y-OH, гидроксильную группу сначала галогенируют, например, путем реакции с PBr<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, SOCl<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>+I<sub>2</sub>, а затем вводят в реакцию с AgNO<sub>3</sub> в органическом растворителе, таком как ацетонитрил или тетрагидрофуран.

- 2) Если в формуле (I-N)  $p=0$ , и свободная валентность группы R занята гидроксильной группой, то методы синтеза соответствующих нитроксипроизводных являются следующими:

- 2.a) Лекарственное вещество формулы R-OH и галогенкислота формулы Hal-Y-COOH или гидроксикислота формулы HO-Y-COOH, где Y и Hal такие, как указано выше, могут сочетаться в соответствии с реакциями, известными из уровня техники, что приводит к эфирам формул (2/A) или (2/B), в соответствии со следующими схемами:

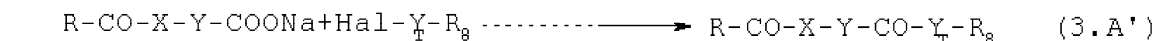
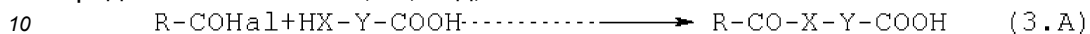


- 2.b) Если соединения, полученные в вышеописанных реакциях, имеют формулу R-OCO-Y-Hal или R-OCO-Y-OH, то их нитроксипроизводные получают так, как это описано в разделах 1.f и 1.e соответственно.

3. Если в формуле (I-N)  $p=1$ , и реакционноспособной группой в молекуле

лекарственного вещества является карбоксильная группа, методы синтеза для получения соответствующих нитроксипроизводных являются следующими:

3.а) Кислота формулы RCOOH может быть сначала превращена в хлорангидрид формулы R-CO-Cl (где R является радикалом лекарственного вещества), а затем введена в реакцию с соединением формулы HX-Y-COOH в соответствии с методами, известными из уровня техники, что приводит к получению соединения формулы R-CO-X-Y-COOH, которое превращают в соответствующую натриевую соль и затем вводят во взаимодействие с соединением формулы Hal-Y<sub>T</sub>-R<sub>8Y</sub>, где Hal и Y<sub>T</sub> такие, как указано выше, а R<sub>8Y</sub> представляет собой Cl, Br, иод, OH:

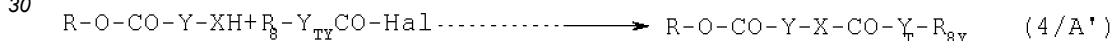
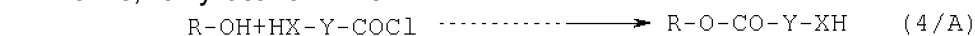


Если R<sub>8Y</sub>=OH, то соединение формулы (3.A') галогенируют так, как описано выше в разделе 1.f); если R<sub>8Y</sub>=Hal, то соединение формулы (3.A') вводят в реакцию с AgNO<sub>3</sub> в органическом растворителе, таком как ацетонитрил или тетрагидрофуран.

3.б) Если Y<sub>T</sub> является линейным C<sub>4</sub> алкиленом, то кислоту формулы (3.A) вводят в реакцию с трифенилфосфином в присутствии галогенирующего агента, такого как CBr<sub>4</sub> или N-бромсукцинимид, в тетрагидрофуране, непосредственно получая соединение формулы (3.A'), где R<sub>8Y</sub>=Br, и указанное соединение затем превращают в соответствующее нитроксипроизводное, как это описано в разделе 1.e.

4) Если в формуле (I-N) p=1, и реакционноспособной группой антибактериального лекарственного вещества является гидроксильная группа, методы синтеза для получения соответствующих нитроксипроизводных являются следующими:

4.а) Лекарственное вещество формулы R-OH и галогенангидрид формулы HX-Y-COHal, где Y и Hal такие, как указано выше, могут сочетаться в соответствии с методами, известными из уровня техники, что приводит к получению эфира формулы R-O-CO-Y-XH (4/A), который затем вводят в реакцию с соединением формулы R<sub>8Y</sub>-Y<sub>T</sub>-COHal, где R<sub>8Y</sub> и Y<sub>T</sub> такие, как указано выше.



4.б) Альтернативным образом, лекарственное вещество R-OH вводят во взаимодействие с соединением формулы HX-Y-COOH, где X и Y такие, как указано выше, в присутствии дициклогексилкарбодиимида, как это описано в разделе 1.a, получая соединение формулы R-O-CO-Y-XH, которое затем вводят в реакцию с соединением формулы R<sub>8Y</sub>-Y<sub>T</sub>-COCl, где R<sub>8Y</sub> и Y<sub>T</sub> такие, как указано выше, что приводит в итоге к следующему соединению: R-O-CO-Y-X-CO-Y<sub>T</sub>-R<sub>8Y</sub> (4/B).

Если R<sub>8Y</sub>=OH, то соединение, соответствующее формуле (4/B) или (4a'), галогенируют, как описано выше в разделе 1.f); если R<sub>8Y</sub>=Hal, то соединение формулы (4/B) вводят в реакцию с AgNO<sub>3</sub> в органическом растворителе, таком как ацетонитрил или тетрагидрофуран. Нитроксипроизводные антибактериального агента могут быть также получены в соответствии с методами синтеза, описанными в WO 95/30641, включенного сюда в качестве ссылки.

В качестве солей или композиций на их основе по настоящему изобретению также могут быть использованы один или более изомеров вышеописанных антимикробных соединений, включая, если возможно, оптические изомеры.

Нитратные соли по настоящему изобретению содержат как минимум один моль нитрат-иона на моль соединения. Предпочтительно соотношение числа молей нитрат-иона и числа молей предшественника составляет один к одному. Соли, имеющие более высокое молярное отношение, получают, если в молекуле присутствует большее число аминогрупп, достаточно основных для того, чтобы образовывать соли.

Соли по настоящему изобретению могут быть включены в соответствующие фармацевтические композиции в соответствии с методиками, хорошо известными из уровня

техники, наряду с обычными наполнителями; смотри, например, "Remington's Pharmaceutical Sciences 15aEd."

Предшественники солей, принадлежащие к вышеуказанным классам, получают в соответствии с методами, описанными в Merck Index 14a Ed., включенным сюда в качестве ссылок.

Нитратные соли антибактериальных соединений получают в соответствии со следующими методами.

Если соединение, которое подлежит превращению в соль, доступно в виде свободного основания, растворимого в органическом растворителе, который предпочтительно не содержит гидроксильных групп, например, ацетонитриле, этилацетате, тетрагидрофуране и т.п., то соль получают путем растворения этого соединения в растворителе до концентрации, предпочтительно равной или превышающей 10% (мас./об.), добавления концентрированной азотной кислоты в количестве, соответствующем числу молей способных к солеобразованию аминогрупп, присутствующих в соединении. Азотную кислоту предпочтительно растворяют в том же растворителе. Предпочтительно во время или после добавления температура раствора поддерживается в диапазоне 0°C - 20°C. Обычно продукт выделяют путем фильтрации и промывают растворителем.

В случае, если в указанных растворителях соединение является слаборастворимым или доступно в форме слаборастворимой соли, могут быть использованы соответствующие смеси с растворителями, содержащими гидроксильную группу. Примеры таких растворителей - метанол, этанол и вода. Осаждение нитратной соли может быть ускорено путем разбавления смеси, полученной в результате добавления азотной кислоты, аполярным растворителем.

Если исходное соединение является гидрохлоридом, возможно получение нитратной соли путем непосредственного добавления нитрата серебра к раствору соединения. После отфильтровывания хлорида серебра раствор концентрируют и охлаждают для выделения нитратной соли.

Если исходное соединение является солью, то соответствующее основание может быть получено путем обработки насыщенным раствором бикарбоната или карбоната натрия или калия или разбавленным раствором гидроксида калия или натрия. Основание затем экстрагируют подходящим органическим растворителем (например, галогенированными растворителями, сложными эфирами, простыми эфирами), а затем высушивают. Органический растворитель упаривают и далее обрабатывают в соответствии с вышеописанными препаративными методами, начиная с растворения основания в ацетонитриле или в другом вышеуказанном растворителе.

Соединения и композиции по настоящему изобретению могут быть использованы для системного применения, например, они могут вводиться через рот в составе лекарственных форм, известных из уровня техники, таких, например, как таблетки или капсулы, или парентеральным путем, например, внутривенно или внутримышечно в виде стерильных апиrogenных физиологических растворов, к которым необязательно добавляют другие наполнители, известные из уровня техники.

Возможно использование нитратных солей по настоящему изобретению для местного нанесения, в форме гелей или кремов, или аэрозолей (путем ингаляции).

Как было указано, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для терапии тех же самых патологий, для лечения которых используются их антимикробные агенты-предшественники. Однако поскольку продукты настоящего изобретения обладают повышенной активностью, они могут быть использованы даже в пониженных дозах. В этом состоит их преимущество, которое позволяет избегать побочных эффектов, упоминавшихся выше для их предшественников.

Следующие примеры приводятся только с целью иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают последнее.

#### ПРИМЕРЫ

Примеры получения

## ПРИМЕР 1

Получение нитратной соли Цефалексина

К раствору Цефалексина гидрохлорида (3 г, 13,02 ммоль) в смеси ацетонитрила (150 мл) и тетрагидрофурана (150 мл) добавляют нитрат серебра (2,22 г, 13,06 ммоль) без  
 5 доступа света. Перемешивают раствор в течение 30 минут при комнатной температуре, затем отфильтровывают хлорид серебра и концентрируют раствор при пониженном давлении до половины исходного объема. Добавляют этиловый эфир (100 мл), охлаждают смесь до 5°C, а затем отфильтровывают выпавший осадок. После высушивания получают 4,3 г нитратной соли Цефалексина в виде аморфного твердого вещества. Выход 80%.

10 Элементный анализ для  $C_{16}H_{18}N_4O_7S$ :

Рассчитано, %: C 46,83; H 4,42; N 13,65; S 7,81

Найдено, %: C 46,81; H 4,44; N 13,63; S 7,80

## ПРИМЕР 2

Получение нитратной соли Клиндамицина

15 Соединение получают из Клиндамицина гидрохлорида (3 г, 6,5 ммоль) путем растворения последнего в этаноле (100 мл) и последующего добавления нитрата серебра (1,12 г, 6,59 ммоль). Дальнейшая процедура описана в Примере 1. Получают нитратную соль Клиндамицина в виде аморфного твердого вещества. Выход 70%. Элементный анализ  
 20 для  $C_{18}H_{34}ClN_3O_8S$ :

Рассчитано, %: C 44,30; H 7,02; Cl 7,26; N 8,61; S 6,57

Найдено, %: C 44,32; H 7,03; Cl 7,23; N 8,62; S 6,55

## ПРИМЕР 3

Получение нитратной соли Амоксициллина

25 Соединение получают из Амоксициллина гидрохлорида (2 г, 4,98 ммоль) путем растворения последнего в смеси ацетонитрила (80 мл) и тетрагидрофурана (80 мл) с последующим добавлением нитрата серебра (0,850 г, 5,0 ммоль). Дальнейшая процедура описана в Примере 1. Получают нитрат Амоксициллина в виде аморфного твердого  
 вещества. Выход 78%.

30 Элементный анализ для  $C_{16}H_{20}N_4O_8S$ :

Рассчитано, %: C 44,86; H 4,71; N 13,08; S 7,48

Найдено, %: C 44,89; H 4,74; N 13,11; S 7,45

## ПРИМЕР 4

Получение нитратной соли Тетрациклина

35 Соединение получают из Тетрациклина гидрохлорида (2 г, 4,16 ммоль) путем растворения последнего в метаноле (100 мл) с последующим добавлением нитрата серебра (0,71 г, 4,17 ммоль). Дальнейшая процедура описана в Примере 1. Получают нитратную соль Тетрациклина в виде аморфного твердого вещества. Выход 60%.

40 Элементный анализ для  $C_{22}H_{25}N_3O_{11}$ :

Рассчитано, %: C 52,07; H 4,97; N 8,28

Найдено, %: C 52,05; H 4,99; N 8,30

## ПРИМЕР 5

Получение нитратной соли Кларитромицина

45 К раствору Кларитромицина (2 г, 2,67 ммоль) в смеси ацетонитрила (50 мл) и хлороформа (80 мл), охлажденному до 0°C, добавляют раствор 65%  $HNO_3$  (0,2 мл) в ацетонитриле (5 мл). После добавления охлаждение убирают и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в хлороформе (50 мл) и затем добавляют этиловый эфир  
 50 (50 мл). Охлаждают смесь до 5°C и отфильтровывают выпавший осадок. После высушивания получают 1,83 г (2,26 ммоль) нитратной соли Кларитромицина в виде аморфного твердого вещества. Выход 80%.

Элементный анализ для  $C_{38}H_{78}N_2O_{16}$ :

Рассчитано, %: С 56,28; Н 8,70; N 3,45

Найдено, %: С 56,25; Н 8,72; N 3,46

## ПРИМЕР 6

Получение нитратной соли Ципрофлоксацина

5 К суспензии Ципрофлоксацина гидрохлорида (2 г, 5,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляют триэтиламин (0,9 мл, 6,5 ммоль). Перемешивают раствор в течение 30 минут. Промывают раствор водой (100 мл), высушивают органический слой сульфатом натрия и затем упаривают в вакууме, получая соответствующее основание Ципрофлоксацина (1,03

10 г). Растворяют вещество в смеси ацетонитрил (60 мл) / тетрагидрофуран (50 мл), охлаждают раствор на ледяной бане и затем обрабатывают раствором 65% HNO<sub>3</sub> (0,220 мл) в ацетонитриле (5 мл). Перемешивают раствор на холоде в течение 30 минут, после чего добавляют этиловый эфир. Отфильтровывают выпавший твердый осадок, промывают его эфиром и высушивают в вакууме. Получают 1,2 г нитратной соли Ципрофлоксацина в

15 виде аморфного твердого вещества. Выход 45%.

Элементный анализ для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>P:

Рассчитано, %: С 51,78; Н 4,86; N 14,21; F 4,82

Найдено, %: С 51,75; Н 4,84; N 14,25; F 4,80

## ПРИМЕР 7

Получение нитратной соли Сульфаметоксазола

20 Соединение получают из Сульфаметоксазола (2 г, 7,9 ммоль) путем растворения последнего в метаноле (100 мл) с последующим добавлением раствора 65% HNO<sub>3</sub> (0,500 мл) в ацетонитриле (5 мл) в соответствии с процедурой, описанной в Примере 5. Получают нитрат Сульфаметоксазола в виде аморфного твердого вещества. Выход 60%.

25 Элементный анализ для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S:

Рассчитано, %: С 37,97; Н 3,82; N 17,71; S 10,15

Найдено, %: С 37,99; Н 3,83; N 17,73; S 10,13

## ПРИМЕР 8

Получение нитратной соли Триметоприма

30 Соединение получают из Триметоприма (1,5 г, 5,17 ммоль) путем растворения последнего в хлороформе (80 мл) с последующим добавлением раствора 65% HNO<sub>3</sub> (0,360 мл) в ацетонитриле (5 мл) и далее следуя процедуре, описанной в Примере 5. Получают нитратную соль Триметоприма в виде аморфного твердого вещества. Выход

35 60%.

Элементный анализ для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>:

Рассчитано, %: С 47,59; Н 5,42; N 19,82

Найдено, %: С 47,57; Н 5,44; N 19,83

## ПРИМЕР 9

Получение нитратной соли Пиразинамида

40 Соединение получают из Пиразинамида (2 г, 16,24 ммоль) путем растворения последнего в смеси ацетонитрил (30 мл) / тетрагидрофуран (30 мл) с последующим добавлением раствора 65% HNO<sub>3</sub> (1,2 мл) в ацетонитриле (5 мл) и далее следуя процедуре, описанной в Примере 5. Получают нитратную соль Пиразинамида в виде

45 аморфного твердого вещества. Выход 74%.

Элементный анализ для C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

Рассчитано, %: С 32,27; Н 3,25; N 30,10

Найдено, %: С 32,29; Н 3,24; N 30,13

## ПРИМЕР 10

Получение нитратной соли Нифурфолина

50 Соединение получают из Нифурфолина (1 г, 2,96 ммоль) путем растворения последнего в смеси ацетонитрил (20 мл) / тетрагидрофуран (20 мл) с последующим добавлением раствора 65% HNO<sub>3</sub> (0,210 мл) в ацетонитриле (3 мл) и далее следуя процедуре,

описанной в Примере 5. Получают нитрат Нифурфолина в виде аморфного твердого вещества. Выход 55%.

Элементный анализ для  $C_{13}H_{16}N_6O_9$ :

Рассчитано, %: C 39,01; H 4,03; N 20,99

Найдено, %: C 39,03; H 4,05; N 21,01

5

#### ПРИМЕР 11

Получение нитратной соли Ацикловира

Соединение получают из Ацикловира (1 г, 4,44 ммоль) путем растворения последнего в смеси ацетонитрил (20 мл) / тетрагидрофуран (20 мл) с последующим добавлением раствора 65%  $HNO_3$  (0,310 мл) в ацетонитриле (3 мл) и далее следуя процедуре, описанной в Примере 5. Получают нитратную соль Ацикловира в виде аморфного твердого вещества. Выход 60%.

10

Элементный анализ для  $C_8H_{12}N_6O_6$ :

Рассчитано, %: C 33,34; H 4,20; N 29,17

Найдено, %: C 33,31; H 4,22; N 29,19

15

#### ПРИМЕР 12

Получение нитратной соли Метронидазола

Соединение получают из Метронидазола (1 г, 5,84 ммоль) путем растворения последнего в смеси ацетонитрил (15 мл) / тетрагидрофуран (10 мл) с последующим добавлением раствора 65%  $HNO_3$  (0,410 мл) в ацетонитриле (3 мл) и далее следуя процедуре, описанной в Примере 5. Получают нитратную соль Метронидазола в виде аморфного твердого вещества. Выход 70%.

20

Элементный анализ для  $C_6H_{10}N_4O_6$ :

Рассчитано, %: C 30,77; H 4,30; N 24,03

Найдено, %: C 30,74; H 4,28; N 24,01

25

#### ПРИМЕР 13

Получение нитратной соли Эритромицина

Соединение получают из Эритромицина (2 г, 2,72 ммоль) путем растворения последнего в смеси ацетонитрил (20 мл) / хлороформ (30 мл) с последующим добавлением раствора 65%  $HNO_3$  (0,200 мл) в ацетонитриле (5 мл) и далее следуя процедуре, описанной в Примере 5. Получают нитрат Эритромицина в виде аморфного твердого вещества. Выход 83%. Элементный анализ:

30

Рассчитано, %: C 55,76; H 8,59; N 3,51

Найдено, %: C 55,79; H 8,60; N 3,53

35

#### ПРИМЕР 14

Получение нитратной соли Цефазолина

Соединение получают из Цефазолина (1,5 г, 3,3 ммоль) путем растворения последнего в метаноле (50 мл) с последующим добавлением раствора 65%  $HNO_3$  (0,250 мл) в ацетонитриле (5 мл) и далее следуя процедуре, описанной в Примере 5. Получают нитрат Цефазолина в виде аморфного твердого вещества. Выход 60%.

40

Элементный анализ для  $C_{14}H_{15}N_9O_7S_3$ :

Рассчитано, %: C 32,49; H 2,92; N 24,36; S 18,59

Найдено, %: C 32,48; H 2,94; N 24,37; S 18,57

45

#### ПРИМЕР 15

Получение нитратной соли Ампициллина

Соединение получают из Ампициллина (2 г, 5,72 ммоль) путем растворения последнего в смеси ацетонитрил (30 мл) / тетрагидрофуран (20 мл) с последующим добавлением раствора 65%  $HNO_3$  (0,450 мл) в ацетонитриле (5 мл) и далее следуя процедуре, описанной в Примере 5. Получают нитрат Ампициллина в виде аморфного твердого вещества. Выход 55%.

50

Элементный анализ для  $C_{16}H_{20}N_4O_7S$ :

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

In vitro тест серийных разведении среды для антибактериальных агентов

Оценивали способность нитратных солей антимикробных соединений выступать в роли антагонистов возникновения микробной устойчивости по сравнению с соответствующими предшественниками.

Данную активность определяли при помощи in vitro метода серийных разведении культуральной среды, как это описано в публикации Sahn et al. (S.D. Sahn, J.A. Washington "Antibacterial susceptibility tests: dilution methods" in: Manual of Clinical Microbiology, ed. A. Balows, W.J. Hausler, Jr, K.L. Hermann, H.D. Isenberg, H.J. Shadomy, 1991, American Society for Microbiology). В соответствии с этим методом определяли концентрацию в водном растворе вещества, обладающего антимикробной активностью и способного подавлять рост некоторых бактериальных штаммов. Для предшественника выбирали максимальную концентрацию вещества, при которой еще наблюдается рост микробов в определенных экспериментальных условиях; эту же концентрацию использовали для соответствующей нитратной соли. Растворители и соответствующие растворы для приготовления тестируемых антибиотиков, действующих на штаммы, получали при помощи стандартных процедур, хорошо известных среднему специалисту в данной области (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1990 "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa). При приготовлении культуральной среды также использовали стандартные процедуры, а также САМН-среду (катион-регулируемую среду Мюллера-Хинтона) (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1990 "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa).

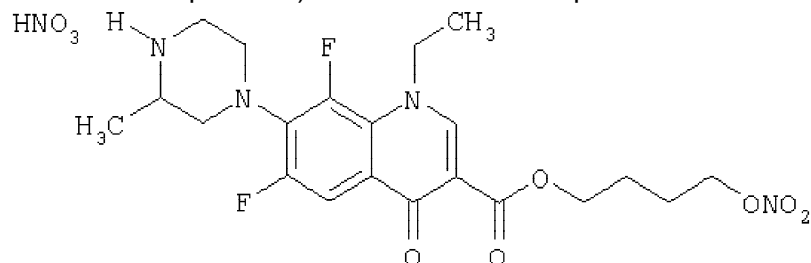
Процедуру инокуляции проводили по стандартному протоколу при конечной концентрации инокулята  $5 \times 10^5$  CFU/мл (CFU - колониеобразующая единица). Использовали следующие микроорганизмы:

*Escherichia Coli* (ATCC25922) и *Staphylococcus Aureus* (ATCC29213).

Пробирки инкубировали при 35°C в течение 20 часов перед началом считывания. Рост микробов или его отсутствие, свидетельствующие соответственно об устойчивости микробов или об их чувствительности к антимикробному агенту, определяли качественно невооруженным глазом. Результаты тестирования представлены в таблицах 1 и 2. Они свидетельствуют о том, что нитратные соли имеют повышенную активность по сравнению с их предшественниками.

### ПРИМЕР 16

Синтез нитратной соли 4-нитроксibuтилового эфира 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты



А) Синтез 4-бромбутилового эфира 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

К раствору гидрохлорида 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (504,14 мг, 1,3 ммоль) в 1,4-диоксане (2,6 мл) и 2M NaOH (1,3 мл) при перемешивании добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (306 мг, 1,4 ммоль)

при 0°C. Перемешивают суспензию в течение 2 часов, затем фильтруют, полученный осадок промывают 1,4-диоксаном и высушивают. В результате получают 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-

5 К суспензии 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и NaHCO<sub>3</sub> (11 мг, 1,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют 1,4-дибромбутан (1,4 г, 6,5 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждают, а затем последовательно добавляют воду и этилацетат. После разделения фаз промывают органический слой водой, высушивают над  
10 сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/н-гексан (2/1 об./об.). Получают 4-бромбутиловый эфир 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (380 мг, 0,65 ммоль) в виде аморфного твердого вещества. Выход 50%.

15 В) Синтез 4-нитроксibuтилового эфира 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

К раствору 4-бромбутилового эфира 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (300 мг, 0,51 ммоль) в безводном ацетонитриле (5 мл) добавляют нитрат серебра (170 мг, 1 ммоль).  
20 Кипятят смесь с обратным холодильником в течение 4 часов в темноте. Образующуюся суспензию фильтруют, фильтрат промывают водой (3×8 мл), сушат над сульфатом натрия, а затем упаривают в вакууме. Снятие защиты проводят путем обработки трифторуксусной кислотой (1 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере (N<sub>2</sub>) в течение 1 часа. Трифторуксусную кислоту удаляют упариванием при пониженном давлении, остаток  
25 очищают при помощи хроматографии на слабоосновной ионообменной смоле (Amberlyst® A-21), элюируя этилацетатом. Получают 4-нитроксibuтиловый эфир 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (150 мг, 0,32 ммоль) в виде аморфного твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (м.д.): 8,25 (1H, с); 7,85 (1H, д); 4,52 (2H, т); 4,5-4,2 (4H, м); 3,4-2,8  
30 (7H, м); 1,94-1,83 (4H, м); 1,48 (3H, м); 1,06 (3H, д).

С) Синтез нитратной соли 4-нитроксibuтилового эфира 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

К раствору 4-нитроксibuтилового эфира 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (150 мг, 0,32 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл)  
35 добавляют 1M HCl-AcOEt (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре растворитель упаривают при пониженном давлении, растворяют остаток в ТГФ (4 мл) и добавляют к раствору нитрат серебра (55 мг, 3,03 ммоль). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, суспензию фильтруют, полученный осадок промывают ТГФ и высушивают. Получают нитратную соль 4-нитроксibuтилового  
40 эфира 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (150 мг) в виде аморфного твердого вещества. Выход 88%.

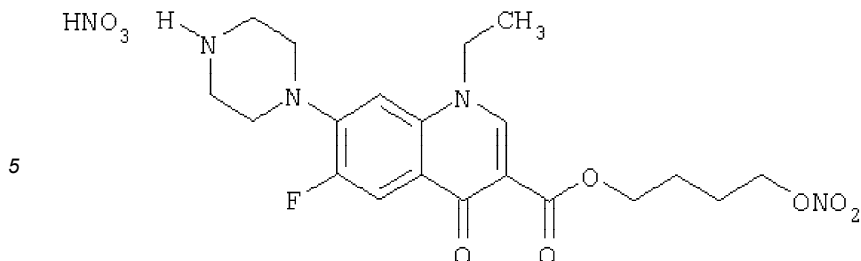
Элементный анализ:

	%C	%H	%N	%F
45 рассчитано:	47,46	5,12	13,18	7,15
найдено:	47,50	5,10	13,10	7,20

## ПРИМЕР 17

Синтез нитратной соли 4-нитроксibuтилового эфира 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты

50



А) Синтез 4-бромбутилового эфира 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(N-трет-  
10 бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты

К раствору гидрохлорида 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-  
хинолинкарбоновой кислоты (2,5 г, 7,8 ммоль) и 2М КОН (11,7 мл) в 1,4-диоксане (15  
мл) добавляют при -4°C ди-трет-бутилдикарбонат (1,75 г, 8 ммоль). Перемешивают  
15 реакцию смесь в течение 1 часа при 0°C, затем охлаждающую баню убирают и  
перемешивают смесь до достижения ею комнатной температуры (примерно 1 час).  
Добавляют воду (15 мл), смесь охлаждают, фильтруют, выпавший осадок высушивают.  
Получают 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-3-  
хинолинкарбоновую кислоту, которую используют без дальнейшей очистки.

К суспензии 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(N-трет-бутоксикарбонил-1-  
20 пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты и 18-краун-6 (1,4,7,10,13-  
пентаоксациклопентадекана) в безводном ТГФ (20 мл) добавляют 1,4-дибромбутан (1,4 г,  
6,5 ммоль) в инертной атмосфере (N<sub>2</sub>). Кипятят смесь с обратным холодильником в  
течение 1 часа, охлаждают, а затем последовательно добавляют воду и этилацетат. После  
разделения фаз промывают органический слой водой, высушивают над сульфатом натрия  
25 и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на  
силикагеле, элюируя смесью этилацетат/н-гексан (2/1 об./об.). Получают 4-  
бромбутиловый эфир 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(N-трет-бутоксикарбонил-1-  
пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (380 мг, 0,65 ммоль) в виде аморфного  
твердого вещества. Выход 66%.

В) Синтез 4-нитроксibuтилового эфира 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-  
30 пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты

К раствору 4-бромбутилового эфира 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(N-трет-  
бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты (443,5 мг, 0,8  
ммоль) в безводном ацетонитриле (7 мл) добавляют нитрат серебра (406 мг, 0,8 ммоль).  
35 Кипятят смесь в течение 5 часов в инертной атмосфере (N<sub>2</sub>) в темноте. Образующуюся  
суспензию фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10  
мл), промывают смесь водой (5×10 мл), а затем высушивают сульфатом натрия.  
Растворитель упаривают при пониженном давлении.

Снятие защиты проводят путем обработки трифторуксусной кислотой (1,6 мл) при  
40 комнатной температуре, в инертной атмосфере (N<sub>2</sub>), в течение 1 часа. Трифторуксусную  
кислоту упаривают при пониженном давлении, остаток очищают при помощи  
хроматографии на слабоосновной ионообменной смоле (Amberlyst® A-21), элюируя  
метанолом. Получают 4-нитроксibuтиловый эфир 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-  
пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты (306 мг, 0,7 ммоль) в виде желтого аморфного  
45 твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO, м.д.): 7,39 (5H, д); 7,03 (8H, д); 5,96 (2H, с); 4,58 (2H, м); 4,38  
(2H, м); 4,18 (2H, м); 3,33 (4H, м); 3,16 (4H, м); 1,94-1,83 (4H, м); 1,8-1,86(4H, м); 1,35 (3H, т).

С) Синтез нитратной соли 4-нитроксibuтилового эфира 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-  
оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты

50 К раствору 4-нитроксibuтилового эфира 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-  
пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты (300 мг, 0,68 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл)  
добавляют 1М HCl-AcOEt (0,8 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной  
температуре растворитель упаривают при пониженном давлении, растворяют остаток в

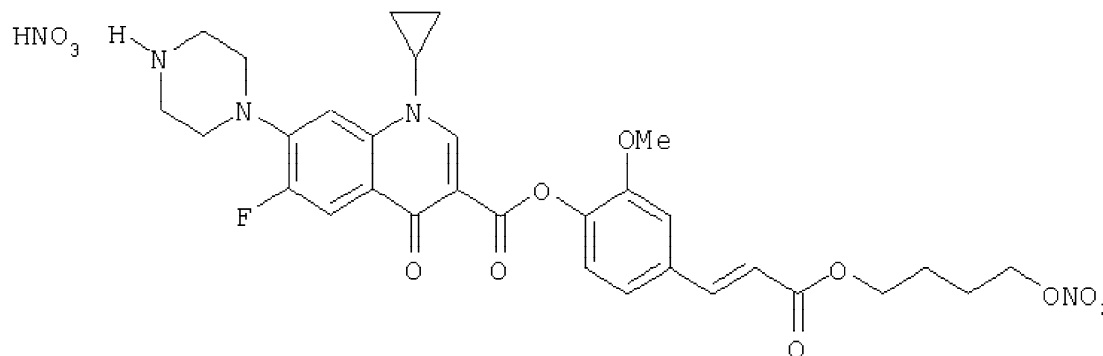
ТГФ (10 мл) и добавляют к раствору нитрат серебра (120 мг, 0,70 ммоль). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, суспензию фильтруют, полученный осадок промывают ТГФ и высушивают. Получают нитрат 4-нитроксипропилового эфира 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты (300 мг) в виде аморфного твердого вещества. Выход 85%.

Элементный анализ:

	%C	%H	%N	%F
рассчитано:	48,10	5,25	14,02	3,80
найдено:	48,05	5,30	14,11	3,75

#### ПРИМЕР 18

Синтез нитратной соли 4-нитроксипропилового эфира 3-[[4-[1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбонилокси]-3-метокси]фенил]-2-пропеновой кислоты



А) Синтез 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты.

К суспензии 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты (3,31 г, 10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 мл) добавляют при комнатной температуре триэтиламин (4,21 мл, 30 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (4,4 г, 30 ммоль). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. После охлаждения до  $-5^\circ\text{C}$  суспензию фильтруют, собранный осадок растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) и образующийся раствор промывают водным 0,3М раствором  $\text{AcOH}$  (100 мл). Высушивают органическую фазу над сульфатом натрия и упаривают растворитель в вакууме. Остаток кристаллизуют из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) / н-гексан (100 мл), получая 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновую кислоту (3,93 г). Выход 91%. Т.пл.  $248-249^\circ\text{C}$  (с разложением).

В) Синтез 4-нитроксипропилового эфира 3-[[4-[1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбонилокси]-3-метокси]фенил]-2-пропеновой кислоты

К раствору 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты (5,36 г, 12,43 ммоль) и 4-нитроксипропилового эфира 3-[(3-метокси-4-гидрокси)фенил]-2-пропеновой кислоты (3,78 г, 12,43 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) последовательно добавляют  $\text{Ph}_3\text{P}$  (4,89 г, 18,64 ммоль) и DEAP (2,94 мл, 18,64 ммоль). Перемешивают смесь в течение 2 часов при комнатной температуре, затем упаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ацетон (30/1 об./об.). Получают 4-нитроксипропиловый эфир 3-[[4-[1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(N-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбонилокси]-3-метокси]фенил]-2-пропеновой кислоты (3,5 г). Выход 40%.

С) Синтез гидрохлорида 4-нитроксипропилового эфира 3-[[4-[1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбонилокси]-3-метокси]фенил]-2-пропеновой кислоты

К раствору 4-нитроксипропилового эфира 3-[[4-[1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-



Остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/ацетон (9/1 об./об.). Получают 2-метил-5-нитроимидазол-1-этиловый эфир 4-нитроксипропановой кислоты (3,68 г, 12,17 ммоль) в виде масла. Выход 60%.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, м.д.): 8,08 (1H, с); 4,55 (2H, т); 4,53 (2H, т); 4,43 (2H, т); 2,51 (2H, с); 2,40 (2H, т); 1,91 (2H, тт). С) Синтез нитратной соли 2-метил-5-нитроимидазол-1-этилового эфира 4-нитроксипропановой кислоты

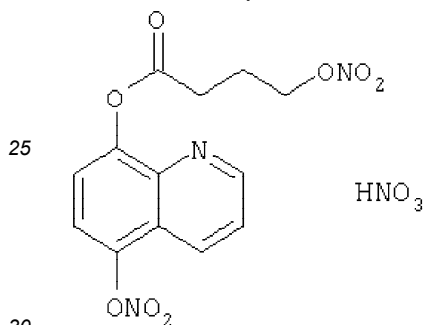
К раствору 2-метил-5-нитроимидазолил-1-этилового эфира 4-нитроксипропановой кислоты (3,68 г, 12,17 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 мл) добавляют 1M HCl-AcOEt (12,2 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре упаривают растворитель при пониженном давлении и остаток растворяют в ТГФ (75 мл). Добавляют нитрат серебра (2 г, 12,17 ммоль). Перемешивают смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, суспензию фильтруют, осадок промывают ТГФ и высушивают. Получают нитрат 2-метил-5-нитроимидазол-1-этилового эфира 4-нитроксипропановой кислоты (4,2 г) в виде твердого вещества. Выход 90%.

15 Элементный анализ:

	%C	%H	%N
рассчитано:	31,50	3,96	18,37
найдено:	31,45	3,90	18,29

## 20 ПРИМЕР 20

Синтез нитратной соли 5-нитро-8-хинолинового эфира 4-нитроксипропановой кислоты



А) Синтез 5-нитро-8-хинолинового эфира 4-бромбутановой кислоты

К раствору нитроколина (4,32 г, 22,72 ммоль) и триэтиламина (2,75 г, 27,26 ммоль) в СНCl<sub>3</sub> (100 мл) и ДМФА (69 мл) при 0°C добавляют 4-бромбутирилхлорид (5,05 г, 27,26 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов добавляют дополнительные количества триэтиламина (0,46 г, 4,5 ммоль) и 4-бромбутирилхлорида (0,83 г, 4,5 ммоль). Перемешивают смесь в течение 48 часов при комнатной температуре. Добавляют воду и дихлорметан и после разделения фаз промывают органический слой водой, высушивают над сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/н-гексан (2/8 об./об.). Получают 5-нитро-8-хинолиновый эфир 4-бромбутановой кислоты (6,86 г, 20,22 ммоль) в виде масла. Выход 90%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 9,06 (2H, м); 8,44 (1H, д); 7,65 (1H, м); 7,5 (1H, д); 3,66 (2H, м); 3,03 (2H, м); 2,42 (2H, м).

В) Синтез 5-нитро-8-хинолинового эфира 4-нитроксипропановой кислоты

К раствору 5-нитро-8-хинолинового эфира 4-бромбутановой кислоты (6,86 г, 20,2 ммоль) в безводном ацетонитриле (100 мл) добавляют нитрат серебра (13,65 г, 80,3 ммоль). Нагревают смесь при 40°C в течение 64 часов в темноте. Фильтруют смесь, фильтрат промывают водой, высушивают сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/н-гексан (3/7 об./об.). Получают 5-нитро-8-хинолиновый эфир 4-нитроксипропановой кислоты (2,05 г, 6,38 ммоль) в виде желтого аморфного твердого вещества. Выход 31%. Т.пл. 68°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, м.д.): 9,02 (1H, дд); 8,97 (1H, д); 8,45 (1H, дд); 7,65 (1H, м); 7,54

(1H, дд); 4,74 (2H, т); 2,97 (2H, т); 2,03 (2H, м).

С) Синтез нитратной соли 5-нитро-8-хинолинового эфира 4-нитроксипутановой кислоты

К раствору 5-нитро-8-хинолинового эфира 4-нитроксипутановой кислоты (2,05 г, 6,38 ммоль) в этилацетате (40 мл) добавляют 1М HCl-AcOEt (6,4 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре упаривают растворитель при пониженном давлении и остаток растворяют в ТГФ (50 мл). Добавляют нитрат серебра (1,08 г, 6,38 ммоль). Перемешивают смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, суспензию фильтруют, осадок промывают ТГФ и высушивают. Получают нитратную соль 5-нитро-8-хинолинового эфира 4-нитроксипутановой кислоты (2,2 г) в виде твердого вещества.

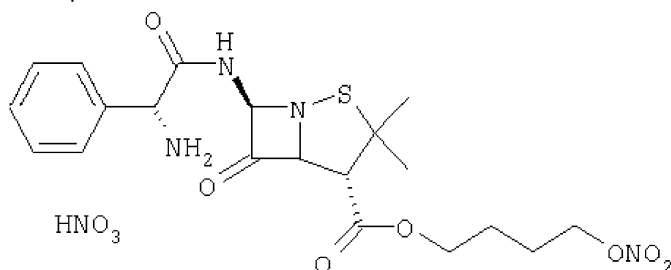
Выход 89%.

Элементный анализ:

	%C	%H	%N
рассчитано:	39,01	3,22	13,99
найдено:	38,94	3,14	13,91

## ПРИМЕР 21

Синтез нитратной соли 4-нитроксипутанового эфира 6-(D-(-)- $\alpha$ -аминофенилацетида) пенициллановой кислоты



А) Синтез натриевой соли 6-(D-(-)- $\alpha$ -аминофенилацетида) пенициллановой кислоты

К раствору ампициллина (5,09 г, 14,6 ммоль) в абсолютном этаноле (120 мл) добавляют этилат натрия (0,99 г, 14,6 ммоль). Перемешивают смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем в течение 30 минут при 60°C. Упаривают смесь при пониженном давлении, получая натриевую соль 6-(D-(-)- $\alpha$ -аминофенилацетида) пенициллановой кислоты (5,4 г, 14,5 ммоль) в виде белого твердого вещества. Выход 99%.

В) Синтез 6-(D-(-)- $\alpha$ -бутоксикарбонил-аминофенилацетида) пенициллановой кислоты

К раствору натриевой соли 6-(D-(-)- $\alpha$ -аминофенилацетида) пенициллановой кислоты (5,4 г, 14,57 ммоль) в 1,4-диоксане (166 мл) и воде (121 мл) при температуре 0°C добавляют раствор ди-трет-бутилдикарбоната (5,08 г, 23,31 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл). После окончания добавления смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают ее в течение 48 часов. Затем смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в водном 5% NaHCO<sub>3</sub> и промывают диэтиловым эфиром. Величину pH водной фазы доводят до 2 путем добавления 50% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (11 мл) при температуре 0°C. После экстрагирования водной фазы этилацетатом объединенные органические экстракты высушивают и упаривают при пониженном давлении. Получают 6-(D-(-)- $\alpha$ -трет-бутоксикарбонил-аминофенилацетида) пенициллановую кислоту, которую используют без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 7,34 (5H, с); 6,85 (1H, уш.с.); 5,8 (1H, уш.с.); 5,6 (1H, дд); 5,45 (1H, д); 5,22 (1H, уш.с.); 4,38 (1H, с); 1,4 (15H, м).

В) Синтез 4-бромбутилового эфира 6-(D-(-)- $\alpha$ -аминофенилацетида) пенициллановой кислоты

К раствору 6-(D-(-)- $\alpha$ -трет-бутоксикарбонил-аминофенил-ацетида) пенициллановой кислоты (6,36 г, 14,15 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляют триэтиламин (2,76 мл, 19,81 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут добавляют 1,4-дибромбутан (6,11 г, 28,30 ммоль) и перемешивают смесь в течение 12 часов. Затем к суспензии добавляют диэтиловый эфир и отфильтровывают Et<sub>3</sub>N·HBr. Органическую фазу промывают водой,

высушивают сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/н-гексан (15/85 об./об.). Получают 4-бромбутиловый эфир 6-(D-(-)- $\alpha$ -аминофенилацетамидо)пенициллановой кислоты (3,2 г) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 7,35 (5H, м); 6,6 (1H, уш.с.); 5,6 (1H, м); 5,4 (1H, д); 5,2 (1H, уш.с.); 4,39 (1H, с); 4,18 (2H, м); 3,42 (2H, т); 1,9 (4H, м); 1,4 (15H, м).

С) Синтез 4-нитроксibuтилового эфира 6-(D-(-)- $\alpha$ -аминофенилацетамидо)пенициллановой кислоты

К раствору 4-бромбутилового эфира 6-(D-(-)- $\alpha$ -аминофенилацетамидо)пенициллановой кислоты (3,12 г, 5,34 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляют нитрат серебра (1,27 г, 7,48 ммоль). Нагревают смесь при 40°C в течение 10 часов в темноте. Фильтруют смесь, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/н-гексан (3/7 об./об.). Получают 4-нитроксibuтиловый эфир 6-D-(-

-) $\alpha$ -аминофенилацетамидо)пенициллановой кислоты (0,9 г) в виде желтого аморфного твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 7,35 (5H, м); 6,6 (1H, уш.с.); 5,6 (1H, м); 5,4 (1H, м); 5,2 (1H, уш.с.); 4,5 (2H, м); 4,4 (1H, с); 4,2 (2H, м); 1,8 (4H, уш.с.); 1,4 (15H, М).

D) Синтез нитратной соли 4-нитроксibuтилового эфира 6-(D-(-) $\alpha$ -аминофенилацетамидо)пенициллановой кислоты

К раствору 4-нитроксibuтилового эфира 6-(D-(-) $\alpha$ -аминофенилацетамидо)пенициллановой кислоты (0,9 г, 1,58 ммоль) в этилацетате (10 мл) при 0°C добавляют 1М раствор HCl в AcOEt (1,5 мл). Перемешивают смесь при 0°C в течение 20 минут и затем в течение 1 часа при комнатной температуре. Упаривают растворитель при пониженном давлении и остаток растворяют в ТГФ (5 мл). Добавляют к раствору нитрат серебра (268 мг, 1,58 ммоль). Перемешивают смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, фильтруют, осадок промывают ТГФ и высушивают. Получают нитрат 4-нитроксibuтилового эфира 6-(D-(-)- $\alpha$ -аминофенилацетамидо)пенициллановой кислоты (736 мг) в виде твердого вещества. Выход 88%.

Элементный анализ:

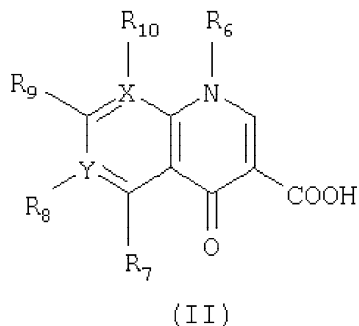
%C	%H	%N	%F
рассчитано: 45,36	5,14	13,22	6,05
найдено: 45,28	5,08	13,16	5,97

Таблица 1		
Штамм E.Coli (ATCC25922): антимикробна активность Цефазолина и нитратной соли Цефазолина, Ампициллина и нитратной соли Ампициллина.		
Соединение	Концентрации (мкг/мл)	Реакции
Цефазолин	0,5	Рост
Цефазолин.HNO <sub>3</sub>	0,5	Нет роста
Ампициллин	1,0	Рост
Ампициллин.HNO <sub>3</sub>	1,0	Нет роста
Таблица 2		
Штамм S.Aureus (ATCC29213): антимикробна активность Клиндамицина и нитратной соли Клиндамицина, Ципрофлоксацин и нитратной соли Ципрофлоксацина, Сульфаметоксазол и нитратной соли Сульфаметоксазола, Триметоприма, и нитратной соли Триметоприма, Эритромицина и нитратной соли Эритромицина.		
Соединение	Концентрации (мкг/мл)	Реакции
Клиндамицин	0,03	Рост
Клиндамицин.HNO <sub>3</sub>	0,03	Нет роста
Ципрофлоксацин	0,05	Рост
Ципрофлоксацин.HNO <sub>3</sub>	1,0	Нет роста
Сульфаметоксазол	20	Рост
Сульфаметоксазол.HNO <sub>3</sub>	20	Нет роста
Триметоприм	0,5	Рост
Триметоприм.HNO <sub>3</sub>	0,5	Нет роста

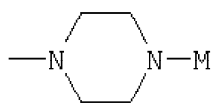
Эритромицин	0,06	Рост
Эритромицин·HNO <sub>3</sub>	0,06	Нет роста

Формула изобретения

1. Нитратные соли антимикробных соединений, выбранные из следующих классов:  
класс II

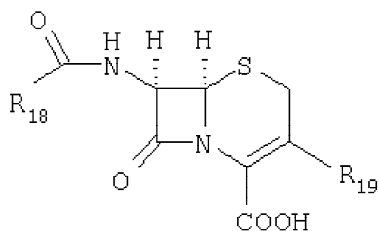


где R<sub>6</sub>-циклопропил; R<sub>7</sub>-H, R<sub>8</sub>-F; R<sub>9</sub>-(IIA) с M-H; R<sub>10</sub>-H; X=Y-C;



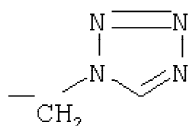
(IIA)

класс IIIc



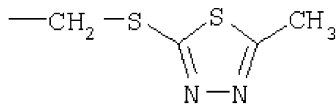
(IIIc)

где R<sub>18</sub> представляет собой группу



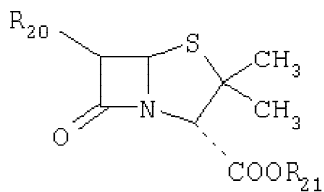
(IIIcF)

R<sub>19</sub> представляет собой группу



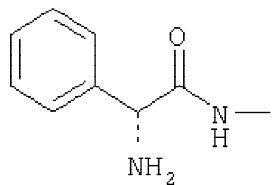
(IIIcN)

класс IVa



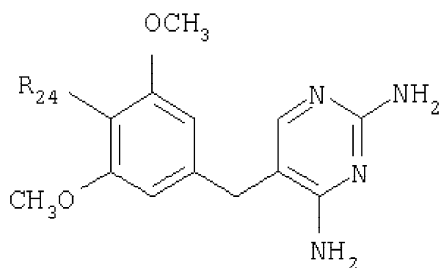
(IVa)

где R<sub>20</sub> представляет собой группу



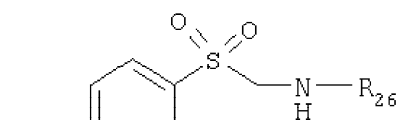
(IVaB)

R<sub>21</sub> представляет собой водород;  
класс V



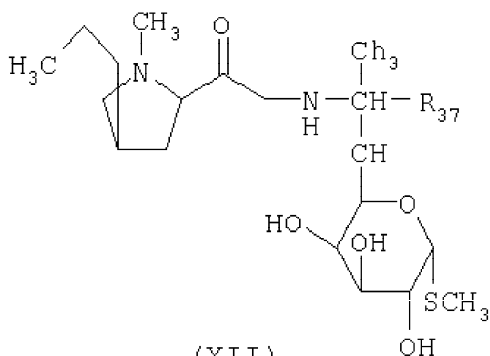
(V)

где R<sub>24</sub> представляет собой OCH<sub>3</sub>;  
класс VII



(VII)

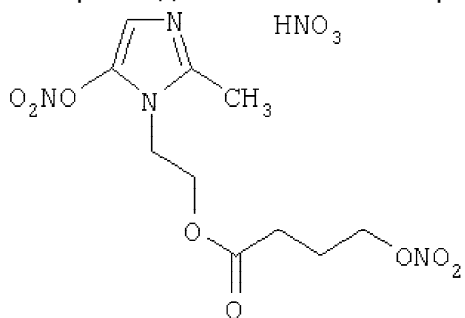
где R<sub>26</sub> представляет собой 5-метил-изоксазол-3-ил;  
класс XII



(XII)

где R<sub>37</sub> представляет собой OH;

2. Нитратная соль или ее изомеры antimicrobных агентов, которые относятся к 2-метил-5-нитроимидазол-1-этилового эфира 4-нитроксипутановой кислоте с формулой



3. Нитратные соли по п.1 или 2, предназначенные для использования в качестве лекарственного средства.

4. Нитратные соли по п.1 или 2 для получения antimicrobных лекарственных средств.

5. Нитратные соли по п.1 или 2 для получения противовирусных, противогрибковых и антимикробных лекарственных средств.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50