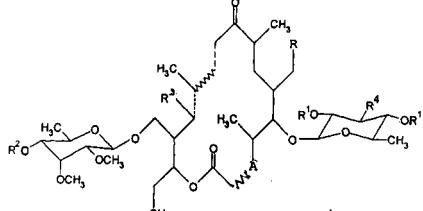


### Техническая проблема

Настоящее изобретение относится к новым производным тилозина, новым синтетическим продуктам макролидного класса, проявляющим противомикробную активность. Изобретение, в частности, относится к производным 3-деоксидесмикозина формулы (I)



в которой R представляет СНО или  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^2$  означают Н или ацетил,  $R^3$  представляет Н или OH,  $R^4$  означает  $\text{H}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линия --- представляет простую или двойную связь, линия ... представляет простую или двойную связь, линия  $\Delta$  или двойную, или простую связь и линия  $\text{W-W-W}$  представляет двойную или простую связь, при условии, что когда А представляет CH,  $\text{W-W-W}$  в положении 2, 3 представляет двойную связь и  $R^1$  и  $R^2$  не являются ацетилом, и к способу их получения.

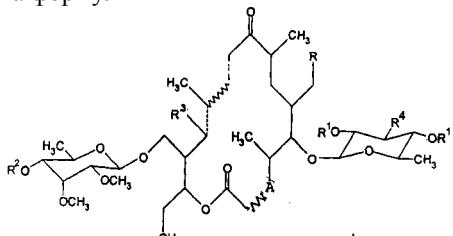
### Предшествующий уровень техники

Известно, что 13-гидроксипроизводные тилозина были получены восстановительным разрывом кольца оксирана (F. Narandja, SI 9700281). Известно также, что 10,11,12,13-тетрагидропроизводные тилозина получают катализитическим гидрированием тилозина (A. Narandja, EP 287082 B3). Также известно, что были получены 3-деокси-2,3-дигидропроизводные тилозина (S.Kageyama, Bull. Chem. Jpn. 65, 3405, 1992), а также 3-деокси-3-оксопроизводные 6-O-метилэритромицина (A. Agouridas, J. Med. Chem. 41, 4080, 1998).

Однако согласно известному уровню техники, до сих пор не описаны ни 3-деокси-3-оксопроизводные класса тилозина, ни 3-деокси-2,3-дигидропроизводные с измененной левой стороной молекулы в положениях C-10 - C-13 и способы их получения.

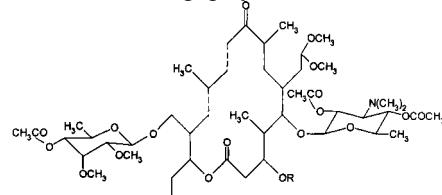
### Техническое решение

Найдено, что производные 3-деоксидесмикозина формулы I



в которой R представляет СНО или  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^2$  представляют Н или ацетил,  $R^3$  означает Н или OH,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{H-O}(\text{CH}_3)_2$ , линия --- представляет простую или двойную связь, линия ... представляет  $\Delta$  или двойную, или простую связь и линия  $\text{W-W-W}$  представляет

двойную или простую связь, при условии, что когда А представляет CH,  $\text{W-W-W}$  в положении 2, 3 представляет двойную связь и  $R^1$  и  $R^2$  не являются ацетилом, могут быть получены, исходя из соединения формулы III



в которой R представляет Н или  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  и линия --- представляет двойную или простую связь.

Согласно настоящему изобретению соединение формулы III, в которой R представляет Н и линия --- представляет двойную связь, подвергают

A) реакции окисления в растворе хлористого метилена в присутствии 15-28 эквивалентов ДЛМСО, 8-14 эквивалентов гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида и 8-14 эквивалентов пиридинтрифторацетата в течение 2-6 ч при температуре 10-25°C, после чего полученное соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^2$  означают ацетил,  $R^3$  означает Н,  $R^4$  представляет  $\text{H}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... представляют двойные связи и линия  $\text{W-W-W}$  представляет простую связь,

необязательно подвергают

B) метанолизу при температуре дефлегмации с обратным холодильником в течение 4-6 ч и полученное соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^3$  означают Н,  $R^2$  означает ацетил,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... означают двойные связи и линия  $\text{W-W-W}$  представляет простую связь,

подвергают необязательно

B1) щелочному метанолизу в смеси метанола и 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2:1) при 5°C в течение периода 48-60 ч, после чего полученное соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  означают Н,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... означают двойные связи и линия  $\text{W-W-W}$  представляет простую связь,

необязательно подвергают

B2) гидролизу в смеси ацетонитрила и 1% трифтормукусной кислоты (2:3) в течение 2 ч при комнатной температуре, получая соединение формулы I, в которой R представляет СНО,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  означают Н,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... означают двойные связи и линия  $\text{W-W-W}$  представляет простую связь,

или необязательно,

соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^2$  означают ацетил,  $R^3$  означает Н,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... означают двойные связи и линия  $\text{W-W-W}$  представляет простую связь,

подвергают

С) реакции каталитического гидрирования в присутствии 2-5% Pd/C (мас./мас.) при комнатной температуре в течение 5-8 ч при давлении водорода 0,3-0,5 МПа, после чего полученное соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  означают ацетил,  $\text{R}^3$  означает H,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии ---, ... и представляют простые связи,

может быть необязательно подвергнуто реакциям метанолиза или щелочного метанолиза по способу, описанному в В или В1;

или необязательно его подвергают

Д) реакции окисления в растворе хлористого метиlena в присутствии 3-6 эквивалентов м-хлорпербензойной кислоты в течение 6-10 ч при комнатной температуре, получая соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  означают ацетил,  $\text{R}^3$  означает H,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$ , линия --- представляет двойную связь, линия ... представляет  $\Delta$  и линия представляет простую связь,

или необязательно,

соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^3$  означают H,  $\text{R}^2$  означает ацетил,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ , линия --- и линия ... представляют двойные связи и линия представляет простую связь, подвергают реакции окисления по способу, описанному в D, и полученное соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^3$  означают H,  $\text{R}^2$  означает ацетил,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$ , линия --- представляет двойную связь, линия ... означает  $\Delta$  и линия представляет простую связь,

необязательно подвергают

реакции каталитического гидрирования по способу, описанному в С, получая соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^3$  означают H,  $\text{R}^2$  означает ацетил,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ , линия --- представляет простую связь, линия ... означает  $\Delta$  и линия представляет простую связь, которое

необязательно подвергают

Е) реакции восстановления Zn-порошком в растворе EtOH и 10% водного раствора  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1:2) при поддержании значения pH 5,0-5,5, получая соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  означает H,  $\text{R}^3$  означает ацетил,  $\text{R}^2$  означает OH,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... представляют простые связи, линия представляет двойную связь,

или необязательно,

соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  означают H,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... представляют двойные связи и линия представляет простую связь, подвергают реакции окисления по способу, описанному в D, и полученное соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  означают H,  $\text{R}^4$  означает

$\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$ , линия --- представляет двойную связь, линия ... означает  $\Delta$  и линия представляет простую связь,

необязательно подвергают

реакции каталитического гидрирования по способу, описанному в С, получая соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  означают H,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ , линия --- представляет простую связь, линия ... означает  $\Delta$  и линия представляет простую связь,

или необязательно,

восстановлению Zn-порошком по способу, описанному в Е, получая соединение формулы I, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  означают H,  $\text{R}^3$  означает OH,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... представляют простые связи, линия представляет двойную связь,

или необязательно,

соединение формулы III, в которой R представляет H и линия --- представляет двойную связь, подвергают реакции каталитического гидрирования по способу, описанному в С, и полученное соединение формулы III, в которой R представляет H и линия --- представляет простую связь,

необязательно подвергают

F) реакции мезилирования в растворе пиридина с добавлением 3-5 эквивалентов метансульфохлорида при 10°C в течение 3-5 ч и полученное соединение формулы III, в которой R представляет  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  и линия --- представляет простую связь, подвергают

G) реакции элиминирования мезилата в смеси метанола и 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2:1) при комнатной температуре в течение 5 ч и впоследствии метанолизу по способу, описанному в В1, и полученное соединение формулы II, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  означает H,  $\text{R}^2$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии ---, .... и представляют простые связи, подвергают реакции гидролиза ацетала по способу, описанному в В2,

или необязательно,

соединение формулы II, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  означает H,  $\text{R}^2$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... представляют двойные связи и линия представляет простую связь, подвергают реакции окисления по способу, описанному в D, и полученное соединение формулы II, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  означает H,  $\text{R}^2$  означает  $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$ , линия --- представляет двойную связь, линия ... означает  $\Delta$  и линия представляет простую связь,

необязательно подвергают

реакции восстановления по способу, описанному в Е, получая соединение формулы II, в которой R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  означает OH,  $\text{R}^2$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , линии --- и ... пред-

ставляют простые связи и линия представляет двойную связь.

Согласно настоящему изобретению выделение продуктов проводят с помощью общепринятых способов экстракции из щелочных водных растворов с использованием галогенированных углеводородов, таких как хлористый метилен, хлороформ или тетрахлорметан, с последующим выпариванием до сухого остатка.

Ход реакции сопровождают хроматографией на тонком слое силикагеля (Merck 60 F<sub>254</sub>) в системах растворителей хлористый метилен - метanol - 25% гидроксид аммония (90:9:1,5, система А), (90:9:0,5, система А1) или хлористый метилен - ацетон (8:2, система В) (7:3, система С). Если необходимо, разделение продуктов реакции и очистку продуктов для спектральных анализов осуществляют на колонке с силикагелем (Merck 60, 230-400 меш/ASTM или 60-230 меш/ASTM в системах растворителей А, В и С). Идентификацию новых соединений проводят с помощью спектроскопии УФ и ЯМР и масс-анализа.

Новые соединения демонстрируют антибактериальную активность, однако, они могут также использоваться в качестве промежуточных продуктов для получения новых производных.

Следующие примеры иллюстрируют данное изобретение, но никоем образом не ограничивают его.

Получение 20-диметилацетала 2',4'-диацетилдесмикозина.

20-Диметилацеталь десмикозин (20 г, 24,4 ммоль) растворяли в хлористом метилене (100 мл), к нему добавляли ацетангидрид (7,2 мл, 76,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в 400 мл воды, подщелачивали до значения pH 8,5 и затем после удаления органического слоя еще раз экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные экстракти промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили и упаривали до сухого остатка.

Получали: 19,6 г, 89,0%; Rf (A) 0,68; Rf (B) 0,45; MН<sup>+</sup> 902.

Получение 20-диметилацетала 2',4',4"-триацетилдесмикозина.

20-Диметилацеталь 2',4'-диацетилдесмикозина (19,6 г, 21,7 ммоль) растворяли в хлористом метилене (700 мл) и к нему добавляли 4-(диметиламино)пиридин (0,54 г, 3,7 ммоль), триэтиламин (27 мл) и ацетангидрид (2,7 мл, 28,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, выливали в 1000 мл воды и после удаления органического слоя еще раз экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные экстракти сушили и упаривали до сухого остатка.

Получали: 19,5 г, 95,1%; Rf (A) 0,90; Rf (B) 0,60; MН<sup>+</sup> 944.

Получение 20-диметилацетала 3-метансульфонил-2',4',4"-триацетилдесмикозина.

20-Диметилацеталь 2',4',4"-триацетилдесмикозина (3 г, 3,18 ммоль) растворяли в пиридине (9,5 мл) и охлаждали до 10°C, после чего к раствору постепенно добавляли метансульфохлорид (1,57 мл, 12,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч при 10°C, после чего его выливали в 250 мл воды, подщелачивали до значения pH 9,2 и выдерживали при перемешивании в течение 30 мин. Густой белый осадок отделяли фильтрованием и все еще влажный осадок растворяли в хлороформе (60 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (120 мл). Экстракт сушили и упаривали до сухого остатка.

Получали: 3,05 г, 94,1%; Rf (A) 0,95; Rf (B) 0,70; MН<sup>+</sup> 1022.

Получение 20-диметилацетала 2,3-ангидродесмикозина.

20-Диметилацеталь 3-метансульфонил-2',4',4"-триацетилдесмикозин (3 г, 2,9 ммоль) растворяли в метаноле (60 мл), к нему добавляли 25% NH<sub>4</sub>OH (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до 1/3 объема, экстрагировали хлороформом, сушили и упаривали до сухого остатка. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (160 мл) и нагревали при температуре дефлекмации в течение 6 ч, после чего метанол упаривали, а продукт растворяли в хлороформе (150 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и упаривали до сухого остатка. Получали: 2,22 г, 94,4%; Rf (A) 0,50; MН<sup>+</sup> 800.

Пример 1. 20-Диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-2',4',4"-триацетилдесмикозина (1).

20-Диметилацеталь 2',4',4"-триацетилдесмикозина (10 г, 0,01 ммоль) растворяли в хлористом метилене (230 мл), к раствору добавляли диметилсульфоксид (16 мл, 0,22 моль) и затем гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида (20 г, 0,1 моль) и реакционную смесь охлаждали до 10°C. Раствор пиридинтрифторацетата (20,2 г, 0,1 моль) в хлористом метилене (115 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. После 4 ч перемешивания при комнатной температуре, реакционный раствор выливали в 850 мл воды, органический слой отделяли и еще раз экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные экстракти промывали насыщенным раствором NaCl и упаривали до сухого остатка.

Получали: 9,73 г, 97,6%; Rf (A) 0,95; Rf (C) 0,65; MН<sup>+</sup> 942; УФλ<sub>макс</sub> 282 нм, ε 18900.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей С получали продукт со следующими характеристиками, демонстрирующими продукт соразмерный с его енольной формой (в соотношении 1:1; определенном по интенсивности характерных сигналов):

<sup>1</sup>Н-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 12,04 (1H, s, 3-OH, енол, взаимозаменяемый с  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7,14, 7,06 (1H, d, H-11), 6,25, 6,02 (1H, d, H-10), 5,82, 5,75 (1H, d, H-13), 4,89 (1H, dd, H-2), 4,74 (1H, dd, H-4'), 4,72 (1H, c, H-2, енол), 4,65 (1H, d, H-1''), 4,44 (1H, dd, H-4''), 4,38 (1H, d, H-1''), 3,53 (3H, c, 3''-OMe), 3,47 (3H, c, 2''-OMe), 3,34 (3H, c, 20-OMe), 3,29 (3H, c, 20-OMe), 2,34 (6H, c,  $\text{NMe}_2$ ), 2,12 (3H, c, COMe), 2,06 (6H, c, 2xCOMe), 1,88 (3H, c, H-22).

<sup>13</sup>C-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 205,5 (c, C-3, кето), 205,2, 203,9 (c, C-9), 180,2 (c, C-3, енол), 172,9, 166,6 (c, C-1), 170,4, 170,1, 169,6 (c, 3xCOMe), 147,6, 146,5 (d, C-11), 140,5, 139,0 (d, C-13), 137,6, 136,8 (c, C-12), 124,2, 119,6 (d, C-10), 88,9 (d, C-2, енол), 46,5 (t, C-2, кето), 20,9, 20,8, 20,6 (кв, 3xCOMe).

Пример 2. 20-Диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-4"-ацетилдесмикозина (2).

Соединения 1 (9 г, 9,6 ммоль) растворяли в метаноле (180 мл) и нагревали при температуре дефлекции в течение 4 ч, после чего реакционный раствор упаривали до сухого состояния, а продукт растворяли в хлороформе (90 мл) и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Экстракт сушата и упаривали до сухого остатка.

Получали: 8,1 г, 98%; Rf (A) 0,45;  $\text{MH}^+$  858.

В результате хроматографии на колонке с силикагелем в системе щелочных растворителей А, соотношение кето-енол было сдвинуто в пользу кето-формы (3:1).

<sup>1</sup>Н-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 12,00 (1H, s, 3-OH, енол, взаимозаменяемый с  $\text{D}_2\text{O}$ ), 6,99, 6,94 (1H, d, H-11), 6,47 (1H, d, H-10), 5,80, 5,68 (1H, d, H-13), 4,75 (1H, c, H-2, енол), 4,64 (1H, d, H-1''), 4,41 (1H, dd, H-4''), 4,38 (1H, d, H-1''), 3,39 (3H, c, 3''-OMe), 3,34 (3H, c, 2''-OMe), 3,25 (3H, c, 20-OMe), 3,22 (3H, c, 20-OMe), 2,40 (6H, c,  $\text{NMe}_2$ ), 2,08 (3H, c, COMe), 1,81, 1,79 (3H, c, H-22).

<sup>13</sup>C-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 205,6 (c, C-3, кето), 205,4, 203,9 (c, C-9), 180,1 (c, C-3, енол), 172,5, 166,8 (c, C-1), 170,4 (c, COMe), 147,6, 146,8 (d, C-11), 140,5, 139,01 (d, C-13), 136,8, 134,3 (c, C-12), 124,3, 119,8 (d, C-10), 46,3 (t, C-2), 20,5 (кв, COMe).

Пример 3. 20-Диметилацеталь 3-деокси-3-оксодесмикозина (3).

Соединение 2 (3,2 г, 3,72 ммоль) растворяли в метаноле (64 мл), добавляли 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (32 мл) и выдерживали при 5°C в течение периода 60 ч. Реакционный раствор упаривали до маслянистого продукта, который растворяли в хлороформе (60 мл), промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и упаривали до сухого остатка.

Получали: 2,25 г, 74,0%; Rf (A) 0,38;  $\text{MH}^+$  816.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А получали продукт со следующими характеристиками:

<sup>1</sup>Н-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 7,16, 7,08 (1H, d, H-11), 6,25, 6,02 (1H, d, H-10), 5,81, 5,74 (1H, d, H-13), 4,74 (1H, c, H-2, енол), 4,64 (1H, d, H-1''), 4,38 (1H, d, H-1''), 3,53 (3H, c, 3''-OMe), 3,47 (3H, c, 2''-OMe), 3,34 (3H, c, 20-OMe), 3,29 (3H, c, 20-OMe), 2,34 (6H, c,  $\text{NMe}_2$ ), 2,12 (3H, c, COMe), 2,06 (6H, c, 2xCOMe), 1,78 (3H, c, H-22).

Пример 4. 3-Деокси-3-оксодесмикозин (4).

Соединение 3 (1 г, 1,22 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и 1% трифтормукусной кислоте (12 мл), перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, к смеси добавляли хлороформ (7 мл) и подщелачивали до значения pH 8,5. Органический слой отделяли, еще раз экстрагировали хлороформом и объединенные экстракты сушата и упаривали до сухого остатка.

Получали: 0,79 г, 84,0%; Rf (A) 0,32;  $\text{MH}^+$  770.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А выделяли продукт с характеристиками кето-формы.

<sup>1</sup>Н-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 9,72 (1H, c, H-20), 7,30 (1H, d, H-11), 6,04 (1H, d, H-10), 5,95 (1H, d, H-13), 4,64 (1H, d, H-1''), 4,38 (1H, d, H-1''), 3,53 (3H, c, 3''-OMe), 3,47 (3H, c, 2''-OMe), 2,34 (6H, c,  $\text{NMe}_2$ ), 1,78 (3H, c, H-22).

Пример 5. 20-Диметилацеталь 2'',4'',4"-триацетил-10,11,12,13-тетрагидродесмикозина (5).

20-Диметилацеталь 2'',4'',4"-триацетилдесмикозина (6 г, 6,3 ммоль) растворяли в этаноле (250 мл), к раствору добавляли 3 г 10% Pd/C (мас./мас.) и гидрировали в течение 7 ч при комнатной температуре и при давлении водорода 0,5 МПа. После завершения реакции, катализатор отделяли фильтрованием, а этанол упаривали до сухого остатка при пониженном давлении.

Получали: 5,8 г, 96,3%; Rf (A) 0,88; Rf (9B) 0,45;  $\text{MH}^+$  948; (не поглощается в спектре УФ).

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей В получали продукт со следующими характеристиками:

<sup>1</sup>Н-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 4,89 (1H, dd, H-2''), 4,74 (1H, d, H-4''), 4,58 (1H, d, H-1''), 4,44 (1H, dd, H-4''), 4,38 (1H, d, H-1''), 3,53 (3H, c, 3''-OMe), 3,47 (3H, c, 2''-OMe), 3,29 (3H, c, 20-OMe), 3,22 (3H, c, 20-OMe), 2,34 (6H, c,  $\text{NMe}_2$ ), 2,12 (3H, c, COMe), 2,06 (6H, c, 2xCOMe), 0,94 (3H, c, H-22).

<sup>13</sup>C-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 214,8 (c, C-9), 172,0 (c, C-1), 170,0, 169,1 (c, 3xCOMe), 39,2 (t, C-13), 34,8 (t, C-10), 29,7 (d, C-12), 29,4 (t, C-11), 20,8, 20,7, 20,06 (кв, 3xCOMe).

Пример 6. 20-Диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-2'',4'',4"-триацетил-10,11,12,13-тетрагидродесмикозина (6).

Способ А

Соединение 5 (5 г, 5, ммоль) растворяли в хлористом метилене (120 мл), к раствору добав-

ляли диметилсульфоксид (8 мл, 0,11 моль) и затем гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (10 г, 50 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 10°C. Раствор пиридинтрифторацетата (10,2 г, 50 ммоль) в хлористом метилене (60 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. После 4 ч перемешивания при комнатной температуре, реакционный раствор выливали в 430 мл воды, органический слой отделяли и еще раз экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl и упаривали до сухого остатка.

Получали: 4,75 г, 95,2%; Rf (A) 0,93; Rf (B) 0,60; MН<sup>+</sup> 946; (не поглощается в спектре УФ).

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей В получали кетоенольный продукт (соотношение 3:1 в пользу кето-формы) со следующими характеристиками: <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 216,4, 215,1 (с, C-9), 205,9 (с, C-3, кето), 178,2 (с, C-3, енол), 172,4, 166,7 (с, C-1), 170,0, 169,7, 169,1 (с, 3xCOMe), 48,0 (т, C-2, кето), 39,6 (т, C-13), 33,8 (т, C-10), 29,9 (д, C-12), 29,4 (т, C-11), 20,8, 20,7, 20,6 (кв, 3xCOMe).

Пример 7. 20-Диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-4"-ацетил-10,11,12,13-тетрагидродесмикозина (7).

#### Способ А

Соединение 6 (9 г, 9,5 ммоль) растворяли в метаноле (180 мл) и нагревали при температуре дефлгмации в течение 4 ч, после чего реакционную смесь упаривали до сухого состояния, а продукт растворяли в хлороформе (90 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Экстракт сушили и упаривали до сухого остатка.

Получали: 7,7 г, 93,9%; Rf (A) 0,42; MН<sup>+</sup> 862; (не поглощается в спектре УФ).

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А получали кетоенольный продукт (соотношение 3:1 в пользу кето-формы) со следующими характеристиками:

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 216,6, 215,1 (с, C-9), 205,9 (с, C-3, кето), 178,2 (с, C-3, енол), 172,4, 166,7 (с, C-1), 169,7 (с, COMe), 48,0 (т, C-2, кето), 39,6 (т, C-13), 33,8 (т, C-10), 29,9 (д, C-12), 29,4 (т, C-11), 20,8, 20,7, 20,6 (кв, 3xCOMe).

#### Способ В

Соединение 2 (6 г, 6,97 ммоль) растворяли в этаноле (250 мл), добавляли 3 г 10% Pd/C (мас./мас.) и гидрировали в течение 6 ч при комнатной температуре и при давлении водорода 0,5 МПа. После завершения реакции, катализатор отделяли фильтрованием, а этанол упаривали до сухого остатка при пониженном давлении.

Получали: 5,7 г, 95,0%.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А получали продукт с

теми же характеристиками, что продукт, полученный по способу А.

Пример 8. 20-Диметилацеталь 3-деокси-3-оксо-10,11,12,13-тетрагидродесмикозина (8).

#### Способ А

Соединение 7 (3,0 г, 3,48 ммоль) растворяли в метаноле (60 мл), к раствору добавляли 25% NH<sub>4</sub>OH (30 мл) и выдерживали при 5°C в течение периода 60 ч. Реакционный раствор упаривали и обрабатывали по способу, описанному в примере 3.

Получали: 2,08 г, 73,0%; Rf (A) 0,35; MН<sup>+</sup> 820.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А получали продукт со следующими характеристиками:

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 4,58 (1H, д, H-1"), 4,38 (1H, д, H-1'), 3,53 (3H, с, 3"-OMe), 3,47 (3H, с, 2"-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 3,22 (3H, с, 20-OMe), 2,34 (6H, с, NMe<sub>2</sub>), 0,95 (3H, с, H-22).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 215,8 (с, C-9), 206,7 (с, C-3), 166,7 (с, C-1), 45,8 (т, C-2), 39,4 (т, C-13), 34,8 (т, C-10), 29,7 (д, C-12), 29,4 (т, C-11).

#### Способ В

Соединение 3 (6 г, 7,35 ммоль) растворяли в этаноле (250 мл), к раствору добавляли 3 г 10% PD/C (мас./мас.) и гидрировали в течение 7 ч при комнатной температуре при давлении водорода 0,5 МПа. После завершения реакции, катализатор отделяли фильтрованием, а этанол упаривали при пониженном давлении до сухого остатка.

Получали 5,8 г, 96,2%.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А1 получали продукт с теми же характеристиками, что продукт, полученный по способу А.

Пример 9. (3'Н-оксид) 20-диметилацетала 12,13-эпокси-3-деокси-3-оксо-2',4',4"-триацетилдесмикозина (9).

Соединение 1 (2 г, 2,12 ммоль) растворяли в хлористом метилене (40 мл), добавляли 71% м-хлорпербензойную кислоту (2,05 г, 8,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь выливали в 80 мл воды, подщелачивали до значения pH 8,6, перемешивали в течение 30 мин и отделяли органический слой. Затем его еще раз экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные экстракты сушили и упаривали до сухого остатка.

Получали: 1,91 г, 94,0%; Rf (A) 0,23; MН<sup>+</sup> 974; УФλ<sub>макс</sub> 238 нм, ε 14597.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А получали кетоенольный продукт (соотношение 3:1 в пользу кето-формы) со следующими характеристиками:

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 11,91 (1H, с, 3-OH, взаимозаменяемый с D<sub>2</sub>O), 6,57, 6,55 (1H, д, H-11), 6,43, 6,41 (1H, д, H-10), 4,91 (1H, dd, H-2'), 4,78 (1H, dd, H-4'), 4,64 (1H, д, H-1"), 4,45 (1H, dd, H-4"), 4,13 (1H, д, H-1'), 3,59 (3H, с, 3"-OMe),

3,46 (3H, с, N-Me, 2"-OMe), 3,31 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 3,25 (3H, с, NMe), 2,12 (9H, с, 3xCOMe), 1,44 (3H, с, H-22).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 205,7 (с, C-3, кето), 200,8, (с, C-9), 179,2 (с, C-3, енол), 175,3, 166,2 (с, C-1), 171,6, 170,3, 170,1 (с, 3xCOMe), 150,4, 147,3 (д, C-11), 124,2, 123,3 (д, C-10), 62,9 (с, C-12), 48,3 (т, C-2).

Пример 10. (3'N-оксид) 20-диметилацеталя 12,13-эпокси-3-деокси-3-оксо-4"-ацетилдесмикозина (10).

Соединение 2 (3 г, 3,5 ммоль) растворяли в хлористом метилене (60 мл), добавляли 71% м-хлорпербензойную кислоту (3,35 г, 14,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Продукт выделяли из реакционного раствора, как описано в примере 9.

Получали: 2,64 г, 85%; Rf (A) 0,22; МН<sup>+</sup> 890; УФλ<sub>макс</sub> 238 нм, ε 15297.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А получали кето-енольный продукт (соотношение 3:1 в пользу кето-формы) со следующими характеристиками:

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 11,91 (1H, с, 3-OH, взаимозаменяемый с D<sub>2</sub>O), 6,57, 6,55 (1H, д, H-11), 6,43, 6,41 (1H, д, H-10), 4,64 (1H, д, H-1"), 4,44 (1H, дд, H-4"), 4,42 (1H, д, H-1'), 3,59 (3H, с, 3"-OMe), 3,46 (6H, с, N-Me, 2"-OMe), 3,31 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 3,25 (3H, с, NMe), 2,12 (3H, с, 3xCOMe), 1,51 (3H, с, H-22).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 205,7 (с, C-3, кето), 200,8 (с, C-9), 179,2 (с, C-3, енол), 175,3, 166,2 (с, C-1), 170,1 (с, COMe), 150,4, 147,3 (д, C-11), 124,2, 123,3 (д, C-10), 62,9 (с, C-12), 48,3 (т, C-2).

Пример 11. (3'N-оксид) 20-диметилацеталя 12,13-эпокси-3-деокси-3-оксадесмикозина (11).

Соединение 3 (2 г, 2,45 ммоль) растворяли в хлористом метилене (40 мл), добавляли к нему 71% м-хлорпербензойную кислоту (2,37 г, 9,8 ммоль), после чего реакцию и выделение проводили по способу, описанному в примере 9.

Получали: 1,64 г, 79%; Rf (A) 0,22; МН<sup>+</sup> 848.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А получали кето-енольный продукт (соотношение 3:1 в пользу кето-формы) со следующими характеристиками:

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 11,91 (1H, с, 3-OH, взаимозаменяемый с D<sub>2</sub>O), 6,56, 6,53 (1H, д, H-11), 6,41, 6,40 (1H, д, H-10), 4,64 (1H, д, H-1"), 4,42 (1H, д, H-1'), 3,59 (3H, с, 3"-OMe), 3,46 (6H, с, N-Me, 2"-OMe), 3,31 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, NMe), 1,51 (3H, с, H-22).

Пример 12. 20-Диметилацеталь 10,11-дигидро-12,13-эпокси-3-деокси-3-оксадесмикозина (12).

Соединение 11 (1 г, 1,18 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл), к нему добавляли 0,33 г 10% Pd/C (мас./мас.), после чего гидрировали по способу, описанному в примере 5.

Получали: 0,95 г, 96,9%; Rf (A) 0,50; МН<sup>+</sup> 834; (не поглощается в спектре УФ).

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А получали продукт со следующими характеристиками:

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 4,64 (1H, д, H-1"), 4,38 (1H, д, H-1'), 3,59 (3H, с, 3"-OMe), 3,46 (3H, с, 2"-OMe), 3,31 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 3,50 (6H, с, NMe<sub>2</sub>), 1,34 (3H, с, H-22).

Пример 13. 20-Диметилацеталь 10,13-дигидро-13-гидрокси-3-деокси-3-оксо-4"-ацетилдесмикозина (13).

Соединение 10 (1 г, 1,12 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл), к раствору добавляли 10% водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (40 мл) и постепенно Zn-порошок (2 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего Zn удаляли фильтрованием, а реакционный раствор упаривали до 1/2 объема, добавляли хлороформ (20 мл) и смесь подщелачивали до значения pH 8,5. Органический слой отделяли и проводили еще одну экстракцию хлороформом. Объединенные экстракты сушили и упаривали до сухого остатка.

Получали: 0,64 г, 65%; Rf (A) 0,45; МН<sup>+</sup> 876.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителя А получали кето-енольный продукт (1:1) со следующими характеристиками:

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 12,04 (1H, с, 3-OH, взаимозаменяемый с D<sub>2</sub>O), 5,38, 5,30 (1H, т, H-11), 4,78 (1H, с, H-2, енол), 4,49 (1H, д, H-1"), 4,38 (1H, д, H-1'), 4,30 (1H, дд, H-4"), 3,59 (3H, с, 3"-OMe), 3,46 (3H, с, 2"-OMe), 3,31 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 2,39 (6H, с, NMe<sub>2</sub>), 2,12 (9H, с, COMe), 1,49 (3H, с, H-22).

Пример 14. (3'N-Оксид) 20-диметилацетала 2,3-ангидро-12,13-эпоксидесмикозина (14).

20 Диметилацеталь 2,3-ангидродесмикозина (4 г, 5,00 ммоль) растворяли в хлористом метилене (80 мл), добавляли 71% м-хлорпербензойную кислоту (4,84 г, 0,02 моль), а затем осуществляли окисление по способу, описанному в примере 9.

Получали: 2,8 г, 68%; Rf (A) 0,20; МН<sup>+</sup> 832; УФλ<sub>макс</sub> 238 нм, ε 12247.

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе растворителей А получали продукт со следующими характеристиками:

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δм.д.: 6,66 (1H, м, H-3), 6,53 (1H, д, H-11), 6,36 (1H, д, H-10), 5,75 (1H, д, H-2), 4,58 (1H, д, H-1"), 4,41 (1H, д, H-1'), 3,59 (3H, с, 3"-OMe), 3,46 (6H, с, N-Me, 2"-OMe), 3,31 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 3,25 (3H, с, NMe), 1,50 (3H, с, H-22).

Пример 15. 20-Диметилацеталь 2,3-ангидро-10,13-дигидро-13-гидроксидесмикозина (15).

Соединение 14 (1 г, 1,20 ммоль) растворяли в этаноле (12 мл), к раствору добавляли 10%

раствор  $\text{NH}_4\text{OH}$  (24 мл) и постепенно Zn-порошок (2,5 г). После перемешивания в течение 8 ч при комнатной температуре осуществляли выделение по способу, описанному в примере 14.

Получали: 0,95 г, 96,9% Rf (A) 0,48;  $\text{MH}^+$  818; (не поглощается в спектре УФ).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 6,55 (1Н, м, H-3), 5,61 (1Н, т, H-11), 5,58 (1Н, д, H-2), 4,61 (1Н, д, H-1"), 4,32 (1Н, д, H-1'), 3,59 (3Н, с, 3"-ОMe), 3,46 (3Н, с, 2"-ОMe), 3,31 (3Н, с, 20-ОMe), 3,29 (3Н, с, 20-ОMe), 2,51 (6Н, с, NMe<sub>2</sub>), 1,68 (3Н, с, H-22).

Пример 16. 20-Диметилацеталь 3-метансульфонил-2',4',4"-триацетил-10,11,12,13-тетрагидродесмикозина (16).

Соединение 5 (3 г, 3,16 ммоль) растворяли в пиридине (9,15 мл) и охлаждали до 10°C, после чего постепенно добавляли метансульфохлорид (1,57 мл, 12,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч при 10°C, выливали в 250 мл воды, подщелачивали до значения pH 9,2 и затем оставляли для перемешивания в течение 30 мин. Густой белый осадок отделяли фильтрованием и еще влажный осадок растворяли в хлороформе (60 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (120). Экстракт сушили и упаривали до сухого остатка.

Получали: 2,95 г, 86,5%; Rf (C) 0,70;  $\text{MH}^+$  1026; (не поглощается в спектре УФ).

Хроматографией на колонке с силикагелем в системе С растворителей получали продукт со следующими характеристиками:

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 4,89 (1Н, дд, H-2'), 4,76 (1Н, дд, H-4'), 4,61 (1Н, д, H-1"), 4,43 (1Н, дд, H-4"), 4,40 (1Н, д, H-1'), 3,53 (3Н, с, 3"-ОMe), 3,47 (3Н, с, 2"-ОMe), 3,29 (3Н, с, 20-ОMe), 3,22 (3Н, с, 20-ОMe), 3,10 (3Н, с, SO<sub>2</sub>Me), 2,34 (6Н, с, NMe<sub>2</sub>), 2,12 (3Н, с, COMe), 2,06 (6Н, с, 2xCOMe), 0,96 (3Н, с, H-22).

Пример 17. 20-Диметилацеталь 2,3-ангидро-10,11,12,13-тетрагидродесмикозина (17).

Соединение 16 (2 г, 1,95 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл), к раствору добавляли 25% раствор  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор упаривали до 1/3 объема при пониженном давлении, экстрагировали хлороформом, сушили и упаривали до сухого остатка. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (80 мл) и нагревали при температуре дефлекмации в течение 6 ч. Впоследствии, метанол упаривали, продукт растворяли в хлороформе (40 мл), промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и упаривали до сухого осадка.

Получали: 1,39 г, 89,0%; Rf (A) 0,45;  $\text{MH}^+$  804.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 6,82 (1Н, м, H-3), 5,88 (1Н, д, H-2), 4,61 (1Н, д, H-1"), 4,41 (1Н, д, H-1'), 3,59 (3Н, с, 3"-ОMe), 3,46 (3Н, с, 2"-ОMe),

3,31 (3Н, с, 20-ОMe), 3,29 (3Н, с, 20-ОMe), 2,51 (6Н, с, NMe<sub>2</sub>), 0,76 (3Н, с, H-22).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 215,0 (с, C-9), 167,0 (с, C-1), 148,8 (д, C-3), 122,7 (д, C-2), 40,9 (т, C-13), 31,5 (т, C-10), 30,1 (с, C-12), 28,3 (т, C-11), 20,4 (кв, C-22).

Пример 18. 2,3-Ангидро-10,11,12,13-тетрагидродесмикозин (18).

Соединение 17 (1 г, 1,2 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и в 1% трифтормукусной кислоте (13 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем проводили выделение по способу, описанному в примере 4.

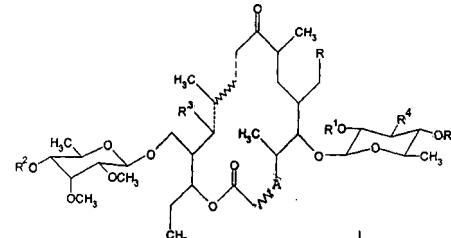
Получали: 0,80 г, 85,0%; Rf (A) 0,35;  $\text{MH}^+$  758.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 9,74 (1Н, с, H-20), 6,82 (1Н, м, H-3), 5,88 (1Н, д, H-2), 4,61 (1Н, д, H-1"), 4,41 (1Н, д, H-1'), 3,59 (3Н, с, 3"-ОMe), 3,46 (3Н, с, 2"-ОMe), 2,51 (6Н, с, NMe<sub>2</sub>), 0,76 (3Н, с, H-22).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) δм.д.: 215,2 (с, C-9), 202,0 (д, C-20), 167,2 (с, C-1), 148,8 (д, C-3), 122,7 (д, C-2), 40,8 (т, C-13), 31,6 (т, C-10), 30,1 (д, C-12), 28,4 (т, C-11), 20,3 (кв, C-22).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные 3-деоксидесмикозина формулы I



в которой R представляет COH или  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^2$  означают H или ацетил,  $R^3$  означает H или OH,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$ , A представляет карбонильную группу ( $\text{C=O}$ ) или CH, линия --- представляет простую или двойную связь, линия ... представляет  $\Delta$  или двойную или простую связь и линия  $\wedge\wedge\wedge\wedge$  представляет двойную или простую связь,

при условии, что когда A представляет CH,  $\wedge\wedge\wedge\wedge$  в положении 2, 3 представляет двойную связь и  $R^1$  и  $R^2$  не являются ацетилом.

2. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^2$  означают ацетил,  $R^3$  означает H,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу, линии --- и ... представляют двойные связи и линия  $\wedge\wedge\wedge\wedge$  представляет простую связь.

3. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^3$  означают H,  $R^2$  означает ацетил,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу или отсутствует, линии --- и ... представляют двойные связи и линия  $\wedge\wedge\wedge\wedge$  представляет простую связь.

4. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  означают H,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . А означает карбонильную группу, линии --- и ... представляют двойные связи и линия  представляет простую связь.

5. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет CHO, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> означают H, R<sup>4</sup> означает N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, A означает карбонильную группу, линии --- и ... представляют двойную связь и линия  представляет простую связь.

6. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  означают ацетил,  $\text{R}^3$  означает H,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу, линии  $---$ , ... и представляют простые связи.

7. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^3$  означают H,  $R^2$  означает ацетил,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу, линии ---, ... и представляют простые связи.

8. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  означают H,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу, линии --- , ... и  представляют простые связи.

9. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  означают ацетил,  $\text{R}^3$  означает H,  $\text{R}^4$  означает  $\text{N-O(CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу, линия --- представляет двойную связь, линия ... представляет  $\Delta$  и линия представляет простую связь.

10. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^3$  означают H,  $R^2$  означает ацетил,  $R^4$  означает  $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу, линия --- представляет двойную связь, линия ... представляет  $\Delta$  и линия  $\text{~~~~~}$  представляет простую связь.

11. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  означают H,  $R^4$  означает  $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу, линия --- представляет двойную связь, линия ... представляет

ляет  и линия  представляет простую связь.

12. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  означают H,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу, линия --- представляет простую связь, линия ... представляет  $\Delta$  и линия ~~|||||~~ представляет простую связь.

13. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$  и  $R^3$  означают H,  $R^2$  означает ацетил,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , A означает карбонильную группу, линия --- представляет простую связь, линия ... представляет  $\Delta$  и линия  $\text{~~~~~}$  представляет простую связь.

14. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ , R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> означают H, R<sup>3</sup> означает OH, R<sup>4</sup> означает N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, A означает карбонильную группу, линии --- и ... представляют простые связи и линия  представляет простую связь.

15. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  означает H,  $R^4$  означает  $\text{N-O}(\text{CH}_3)_2$ , A представляет  $\text{CH}$ , линия --- представляет двойную связь, линия ... представляет  $\Delta$  и линия  $\text{~~~~~}$  представляет простую связь в положении 11, 12 и двойную связь в положении 2, 3.

16. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1, R^2$  означают H и  $R^3$  означает OH,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , A представляет  $\text{CH}$ , линии --- и ... представляют простые связи и линия представляет двойную связь.

17. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  означают H,  $R^4$  означает  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , A представляет  $\text{CH}$ , линии ---, ... и представляют простую связь в положении 11, 12 и двойную связь в положении 2, 3.

18. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R представляет CHO, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> означают H, R<sup>4</sup> означает N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, A представляет CH, линии ---, ... и  представляют простую связь в положении 11, 12 и двойную связь в положении 2, 3.