



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1373324** **A3**

(51)4 C 07 D 498/08, A 61 K 31/395

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

ВСЕСОЮЗНАЯ

13

БИБЛИОТЕКА

(21) 3785903/23-04

(22) 31.08.84

(31) 4802/83

(32) 01.09.83

(33) CH

(46) 07.02.88. Бюл. № 5

(71) Циба-Гейги АГ (CH)

(72) Петер Тракслер (CH)

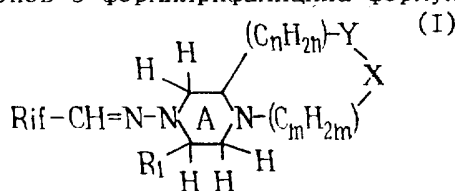
(53) 547.898(088.8)

(56) Патент Великобритании
№ 1478563, кл. C 07 D 498/08,
опублик. 1977.

Патент Швейцарии № 628347,
кл. C 07 D 498/08, опублик. 1982.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИЦИКЛИЧЕС-
КИХ ГИДРАЗОНОВ 3-ФОРМИЛРИФАМИЦИНА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частнос-
ти к получению полициклических гид-
разонов 3-формилрифамицина формулы

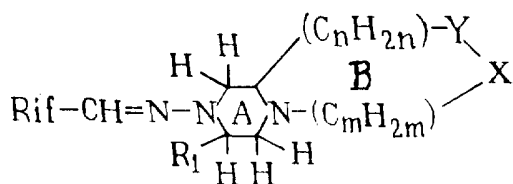


где R_1 - водород или C_1 - C_3 -алкил;
 m - целое число от 0 до 2; n - це-
лое число от 0 до 2; X - C_1 - C_3 -алки-
лиденовый или C_1 - C_3 -алкоксиметилено-

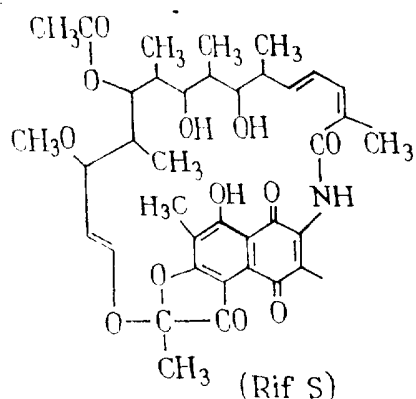
вый остаток, Y - C_1 - C_3 -алкилидено-
вый остаток, C_1 - C_3 -алкоксиметилено-
вый остаток, окси-, тио- или заме-
щенная иминогруппа формулы $-\text{N}(\text{R}_0)-$,
где R_0 - C_1 - C_4 -алкил или циклопен-
тилрадикал; X и Y совместно означа-
ют 1,2-циклогексilen или 2-фениле-
новый остаток и Rif означает рифа-
мицин S или SV, или их солей, обла-
дающих противотуберкулезной актив-
ностью. Цель - разработка способа
получения новых производных рифа-
мицина. Целевые соединения получают
взаимодействием 3-формилрифамицина
формулы Rif-CH=O , где Rif указано
выше, с соответствующим N-аминопи-
перазином в инертном органическом
растворителе при $(-20) - (+50)^\circ\text{C}$
с последующим выделением целевого
продукта, или соединение формулы (I),
находящееся в форме гидрохинона, об-
рабатывают окислителем, или соеди-
нение формулы (I), находящееся в
форме хинона, обрабатывают восстано-
вителем, и/или находящееся в свобод-
ной форме соединение формулы (I) пе-
реводят в его соль, или соединение
формулы (I) выделяют в свободном со-
стоянии из его соли. Новые соедине-
ния превосходят рифампицин по актив-
ности и времени пребывания в организ-
ме. 1 табл.

(19) **SU** (11) **1373324** **A3**

Изобретение относится к способу получения новых производных рифамицина - конкретно к способу получения полициклических гидразонов 3-формил-рифамицина общей формулы



где R_1 - водород или C_1 - C_3 -алкил;
 m - целое число от 0 до 2;
 n - целое число от 0 до 2;
 X - алкилиденный остаток с 1-3 атомами углерода или



или их солей, обладающих противотуберкулезной активностью.

Цель изобретения - получение новых производных рифамицина, обладающих более продолжительным временем проявления противотуберкулезной активности, чем известный структурный аналог - рифампицин.

Пример 1. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 3-аминопергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пирaziном.

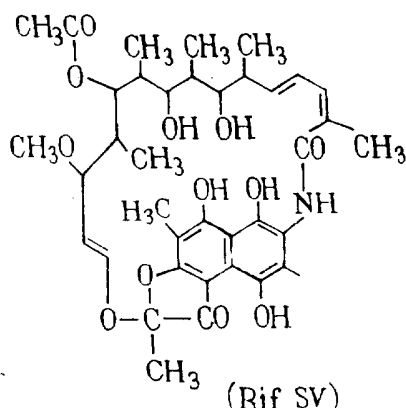
Раствор 5 г 3-формилрифамицина SV в 100 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 1,6 г 3-аминопергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего в течение 6 мин смесь перемешивают при комнатной температуре, причем по данным хроматографии в тонком слое к этому моменту весь 3-формилрифамицин SV израсходован. Реакционный раствор упаривают в вакууме, после чего полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В

алкоксиметиленовый остаток с 1-3 атомами углерода в алкоксиле;

У - алкилиденный остаток с 1-3 атомами углерода, алкоксиметиленовый остаток с 1-3 атомами углерода в алкоксиле, окси-, тио- или замещенная имино-группа формулы $N(R_0)$, в которой R_0 - C_1 - C_4 -алкил или циклопентилрадикал,

или X и Y совместно обозначают 1,2-циклогексифен или о-фениленовый остаток,

Rif - остаток, отвечающий формулам



результате получают неочищенный гидразон с практически количественным выходом. После кристаллизации продукта из этилового эфира уксусной кислоты получают оранжево-красные кристаллы указанного в заголовке соединения, которые плавятся довольно нечетко с разложением. Хроматография в тонком слое с применением смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1): $R_f = 0,6$; масс-спектр (CDL/ CH_4 , отрицательный): $M^+ = 862$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{41}H_{61}N_4O_{12} = 862$).

Вышеуказанная реакция может быть проведена при сохранении соотношения двух исходных материалов с получением того же самого выхода целевого продукта при следующих условиях.

а) В тетрагидрофуране (ТГФ) при $0^\circ C$ продолжительность реакции 15 мин.

б) В смеси из ТГФ и хлористого метилена = 1:1 (об./об.) при $-20^\circ C$ по данным хроматографии в тонком слое реакция завершается после 1,5 ч.

в) При применении диоксана вместо ТГФ при условиях согласно а и б достигаются те же самые результаты.

г) В метаноле при 50°C (с добавлением по каплям раствора N-аминосоединения к раствору альдегида в метаноле при 50°C) реакция проходит практически мгновенно.

д) В этилацетате при 50°C - осуществление аналогично 1.

е) В диэтиловом эфире при температуре кипения реакционной смеси - осуществление аналогично 1.

ж) В хлористом метиле при температуре кипения - осуществление аналогично 1.

з) В N,N-диметилформамиде при комнатной температуре, продолжительность реакции 8 мин. Продукт обрабатывают путем упаривания в вакууме, разбавления концентрированного раствора с 10 ч. воды и экстрагирования продукта с хлористым метиленом.

и) Аналогично 3, но в диметилсульфоксиде.

й) В смесь 5 г 3-формилрифамицина SV и 1,7 г гидрохлорида N-аминапиперазина в 120 мл ТГФ добавляют 2,0 мл N-этилпиперидина, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем обрабатывают аналогично способу главного пункта формулы изобретения.

А. Натриевую соль указанного в заголовке соединения получают посредством того, что 3 г полученного выше свободного гидразона растворяют в 10 мл диоксана. Приготовленный раствор смешивают с раствором 0,929 г кислого углекислого натрия в 10 мл воды, после чего полученный раствор подвергают лиофилизации.

С целью выделения гидразона SV из соли можно применять следующий общий способ.

При температуре между 0°C и комнатной за счет добавления около 5%-ного водного раствора лимонной кислоты устанавливают pH концентрированного водного раствора соли не менее 4,5 и реакционную массу несколько раз экстрагируют хлористым метиленом. После отгонки растворителя в вакууме получают целевой гидразон в свободном виде с практически количественным выходом; при желании его можно дальше очистить по обычным методам. Вместо лимонной кислоты также можно использовать нелетучую органическую кислоту, в частности винную кислоту или, предпочтитель-

но, аскорбиновую кислоту, или неорганическую кислоту, например разбавленную фосфорную кислоту или серную кислоту. По этому способу из названной выше соли натрия получают свободный гидразон, который вполне идентичен с продуктом согласно основному способу изобретения.

В. Окисление до хинона.

Раствор 2 г гидразона 3-формилрифамицина SV с 3-аминопергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазином (получен по аналогии с описанным выше) в 50 мл хлористого метилена интенсивно перемешивают в течение 2 мин с порошкообразной двуокисью марганца при комнатной температуре. Твердую фракцию отфильтровывают и фильтрат упаривают досуха. В результате получают 2 г гидразона 3-формилрифамицина S с 3-аминопергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазином в виде аморфного окрашенного в сине-черный цвет твердого вещества без четкой температуры плавления. Молекулярный вес, в соответствии с масс-спектром, ($MH^+ = 861$), соответствует теоретическому значению, рассчитанному для $C_{46}H_{60}N_4O_{12}$.

С. Гидрохлорид соединения, полученного по примеру В, получают следующим образом. Раствор 1 г гидразона 3-формилрифамицина S и 3-аминопергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазина в 20 мл хлористого метилена насыщают сухим хлористым водородом, охлаждая смесь до 0°C. Реакционную смесь в вакууме упаривают досуха при температуре не более 10°C, смешивают с 10 мл хлористого метилена, а растворитель опять удаляют из смеси в вакууме при указанных выше условиях. Полученная аморфная масса представляет собой гидрохлорид исходного соединения (количественный выход). Анализ: для $C_{46}H_{60}N_4O_{12}Cl$ (896,5) рассчитано 3,96% Cl, найдено 4,22% Cl.

Д. Восстановление хинона с получением гидрохинона.

Раствор 0,5 г гидразона 3-формилрифамицина S и 3-аминопергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазина в 20 мл хлористого метилена встряхивают с несколькими порциями 3%-ного водного раствора аскорбиновой кислоты так, что цвет органического слоя становится оранжево-красным. За счет выпаривания растворителя в вакууме получают микрокристаллический гидра-

зон 3-формилрифамицин SV с 3-амино-пергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазином, который по всем физическим свойствам идентичен с полученным по основному способу соединением.

Аналогичную реакцию можно также осуществлять с использованием водного раствора ферроцианида калия.

Пример 2. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 3-аминопергидропирроло(1,2-а)пиазином.

Раствор 2 г 3-формилрифамицина SV в 200 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 1,94 г 3-аминопергидропирроло(1,2-а)пиазина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре, причем по данным хроматографии в тонком слое к этому моменту весь 3-формилрифамицин израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме, после чего полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон практически с количественным выходом. После перекристаллизации полученного продукта из диэтилового эфира получают оранжево-красные кристаллы указанного в заголовке соединения, температура плавления которых составляет $> 210^{\circ}\text{C}$ при медленном разложении. Хроматография в тонком слое при применении смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1): $R_f = 0,55$. Масс-спектр (DCI/CH_4 , отрицательный): $M^- = 848$ (молекулярный вес, рассчитанный для $\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{12} = 848$).

Пример 3. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 3-амино-8-метилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазином.

Раствор 2 г 3-формилрифамицина SV в 100 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 1,86 г 3-амино-8-метилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего в течение 10 мин смесь перемешивают при комнатной температуре, причем по данным хроматографии в тонком слое весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме, после чего полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органи-

ческую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон с практически количественным выходом, который в результате хроматографии на силикагеле разделяют на два индивидуальных стереоизомера. Полученные стереоизомеры подвергают дополнительной очистке с помощью перекристаллизации из смеси ацетона, диэтилового эфира и гексана.

Оба изомера имеют аналогичные масс-спектры: (FAB, положительный): $MH^+ = 877$ (молекулярный вес, рассчитанный для $\text{C}_{47}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{12} = 867$).

Измер А: т. пл. $183-192^{\circ}\text{C}$ (разложение); хроматография в тонком слое при применении смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1): $R_f = 0,58$. Выход 38%.

Измер В: т. пл. $166-190^{\circ}\text{C}$ (медленное разложение); хроматография в тонком слое при применении смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1): $R_f = 0,55$. Выход 47%.

Для получения 3-амино-8-метилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазина, примененного в качестве исходного вещества, например 8-метилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазин, в соответствии с примером 1, методики α и β , последовательно может быть подвергнут нитрозированию и восстановлению. Указанное последним соединением может быть получено из этилового эфира 2-метил-6-пиперидинкарбоновой кислоты способом Freed и Day.

Пример 4. Гидразон-3-формилрифамицина SV с 3-амино-7-этилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазином.

Раствор 3 г формилрифамицина SV в 100 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 1,41 г 3-амино-7-этилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиазина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего в течение 20 мин реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, причем по данным хроматографии в тонком слое к этому моменту весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме, после чего остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочи-

щенный гидразон с практически количественным выходом, который с помощью хроматографии на 200 г силикагеля разделяют на два аморфных стереоизомера указанного в заголовке соединения. Оба изомера дают аналогичные масс-спектры (FAB, отрицательный): $(M-H)^- = 889$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{18}H_{26}N_4O_{12} = 890$).

Изомер А: т. пл. 173–177°C (разлагается); хроматография в тонком слое при применении смеси этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана (2:1): $R_f = 0,19$. Выход 72%.

Изомер В: т. пл. 173–180°C (разлагается); хроматография в тонком слое при применении смеси этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана (2:1): $R_f = 0,31$. Выход 19%. Указанный последний изомер может быть разделен с помощью фракционированной кристаллизации на два диастереомера В₁ – т. пл. 170–175°C и В₂ – т. пл. 205–210°C. Индивидуальные диастереомеры имеют те же фармакологические свойства, как их смесь (табл. 2).

Для получения 3-амино-7-этилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразина, примененного в качестве исходного вещества, например 7-этилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразин, в соответствии с примером 1, методики а и б, последовательно может быть подвергнут нитрозированию и восстановлению. Указанное последним соединение может быть получено из этилового эфира 3-этил-6-пиперидинкарбоновой кислоты способом Freed и Day.

Пример 5. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 3-амино-2-метилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пирaziном.

Раствор 20 г 3-формилрифамицина SV в 500 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 5,8 г 3-амино-2-метилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразина в 20 мл тетрагидрофурана, после чего в течение 10 мин реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, причем по данным хроматографии в тонком слое к этому моменту весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты,

сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон, который с помощью хроматографии на колонке, заполненной 1,5 кг силикагеля, разделяют на 4 стереоизомера (А, В, С и D) указанного в заголовке соединения. Выход 14, 31, 8, т.е. 19% изолированных продуктов. Все изомеры дают аналогичные масс-спектры (FAB, отрицательный): $(M-H)^- = 875$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{17}H_{24}N_4O_{11} = 876$).

Изомеры охарактеризованы следующими данными: хроматографию в тонком слое производят при применении смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1) в качестве элюирующего средства (табл. 1).

Натриевую соль изомера В получают посредством того, что раствор 2,5 г изомера В смешивают с водным раствором 0,24 г кислого глутаминового натрия, после чего раствор подвергают лиофилизации.

Эту натриевую соль аналогично указанному в примере 1А общему способу превращают в свободный изомер В, т. пл. 172–178°C (разложение) с выходом 96%.

Для получения 3-амино-2-метилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразина, примененного в качестве исходного вещества, можно, например, 2-метилпергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразин, в соответствии с примером 1, методики а и б, подвергать последовательно нитрозированию и восстановлению.

Пример 6. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 3-аминопергидро-1Н-пирaziно(1,2-а)хинолином.

Раствор 5 г 3-формилрифамицина SV в 150 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 3,48 г 3-аминопергидро-1Н-пирaziно(1,2-а)хинолина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего в течение 5 мин смесь перемешивают при комнатной температуре, причем по данным хроматографии в тонком слое к этому моменту весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный растворитель упаривают в вакууме, после чего полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенную смесь 4-стереоизомерных

гидразонов, из которой в результате хроматографии на колонке с 200 г силикагеля выделяют два стереоизомера (А и В) указанного в заголовке соединения в чистой форме. Оба стереоизомера дают аналогичные масс-спектры (FAB, отрицательный): $(M-H)^- = 915$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{10}H_{16}N_4O_{11} = 916$). Изомер А: т.пл. 155-170°C (разложение); $R_f = 0,5$. Выход 35%. Изомер В: т.пл. 168-180°C (разложение); $R_f = 0,42$. Выход 21%. Хроматографию в тонком слое осуществляют при применении в качестве системы растворителей смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1).

Для получения 3-аминопергидро-1Н-пиразино(1,2-а)хинолина, примененного в качестве исходного вещества, можно, например, пергидро-1Н-пиразино(1,2-а)хинолин, в соответствии с примером 1, методики а и б, последовательно подвергать нитрозированию и восстановлению. Указанное последним соединение получают из 2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиразино(1,2-а)хинолина, посредством каталитического гидрирования в присутствии оксида платины в ледяной уксусной кислоте.

Пример 7. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 3-амино-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиразино(1,2-а)хинолином.

Раствор 2,5 г 3-формилрифамицина SV в 50 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 0,57 г 3-амино-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиразино(1,2-а)хинолина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего в течение 10 мин реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, причем к концу этого периода по данным хроматографии в тонком слое весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме, и полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон, после перекристаллизации которого из смеси диэтилового эфира и гексана получают кристаллическое соединение, указанное в заголовке. Выход 86%; т.пл. 173-180°C (раз-

ложение); хроматография в тонком слое при применении смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1): $R_f = 0,60$. Масс-спектр (DCI/ CH_4 , отрицательный): $H^+ = 910$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{50}H_{62}N_4O_{11} = 910$).

Для получения 3-амино-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиразино(1,2-а)хинолина, примененного в качестве исходного вещества, можно, например, 2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиразино(1,2-а)хинолин, в соответствии с примером 1, методики а и б, подвергать последовательно нитрозированию и восстановлению.

Пример 8. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 6-аминопергидропиразоло(2,1-с)-п-тиазином.

Раствор 3 г 3-формилрифамицина SV в 50 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 1,0 г 6-аминопергидропиразоло(2,1-с)-п-тиазина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, причем к концу этого периода по данным хроматографии в тонком слое весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон, после перекристаллизации которого из смеси ацетона, диэтилового эфира и гексана получают кристаллическое соединение, указанное в заголовке. Т.пл. 173-181°C (разложение); выход 79%, $R_f = 0,71$ (хроматография в тонком слое при применении смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1)). Масс-спектр (FAB, отрицательный): $(M-H)^- = 879$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{45}H_{60}N_4O_{12}S = 880$).

Для получения 6-аминопергидропиразоло(2,1-а)-п-тиазина, примененного в качестве исходного вещества, можно, например, пергидропиразоло(2,1-с)-п-тиазина, в соответствии с примером 1, методики а и б, последовательно подвергать нитрозированию и восстановлению. Указанное последним соединение получают из

этилового эфира тиоморфолин-2-карбоновой кислоты.

Пример 9. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 3-амино-6-метилпергидро-1Н-пиразином (1,2-а) пиразином.

Раствор 3 г 3-формилрифамицина SV в 100 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 2,04 г 3-амино-6-метилпергидро-1Н-пиразином (1,2-а) пиразина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, причем по данным хроматографии в тонком слое к концу этого периода весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон, после перекристаллизации которого из смеси ацетона и диэтилового эфира получают кристаллическую смесь двух стереоизомеров указанного в заголовке соединения с выходом 87%. Т. пл. 170°C (разложение), хроматография в тонком слое при применении смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1) двух продуктов: $R_{fA} = 0,47$ и $R_{fB} = 0,41$. Масс-спектр (FAB, отрицательный): $(M-H)^- = 876$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{46}H_{63}N_5O_{12} = 877$).

Для получения 3-амино-6-метилпергидро-1Н-пиразином (1,2-а) пиразина, примененного в качестве исходного вещества, можно, например, 6-метилпергидропиразином (1,2-а) пиразин в соответствии с примером 1, методики а и б, последовательно подвергать нитрозированию и восстановлению.

Пример 10. Гидразон-3-формилрифамицина SV с 3-амино-6-изобутилпергидро-1Н-пиразином (1,2-а) пиразином.

Раствор 3 г 3-формилрифамицина SV в 100 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 1,73 г 3-амино-6-изобутилпергидро-1Н-пиразином (1,2-а) пиразина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 60 мин, причем по данным хроматографии в тонком слое к концу

этого периода весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон, после хроматографии которого на колонке с 200 г силикагеля получают 4,01 г очищенного соединения, указанного в заголовке. Т. пл. 163-170°C (разложение). $R_f = 0,42$ (хроматография в тонком слое при применении смеси хлористого метилена и метилового спирта (9:1)). Масс-спектр (FAB, отрицательный): $(M-H)^- = 918$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{49}H_{69}N_5O_{11} = 919$).

Для получения 3-амино-6-изобутилпергидро-1Н-пиразином (1,2-а) пиразина, примененного в качестве исходного вещества, можно, например, 6-изобутилпергидро-1Н-пиразином (1,2-а) пиразин, в соответствии с примером 1, методики а и б, последовательно подвергать нитрозированию и восстановлению.

Пример 11. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 3-амино-6-циклопентилпергидро-1Н-пиразином (1,2-а) пиразином.

Раствор 3 г 3-формилрифамицина SV в 50 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 1,8 г 3-амино-6-циклопентилпергидро-1Н-пиразином (1,2-а) пиразина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, причем по данным хроматографии в тонком слое к концу этого периода весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон с практически количественным выходом, который в результате хроматографии на 200 г силикагеля дает указанное в заголовке соединение. Масс-спектр (FAB, отрицательный): $(M-H)^- = 930$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{50}H_{69}N_5O_{12} = 931$).

Для получения 3-амино-6-циклопентилпергидро-1Н-пиразино(1,2-а)пиразина, применяемого в качестве исходного вещества, можно, например, 6-циклопентилпергидро-1Н-пиразино(1,2-а)пиразин в соответствии с примером 1, методики α и β , последовательно подвергать нитрозированию и восстановлению.

Пример 12. Гидразон 3-формилрифамицина SV с 6-аминопергидропиразино(2,1-с)-п-оксазином.

Раствор 3 г 3-формилрифамицина SV в 100 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 1,94 г 6-аминопергидропиразино(2,1-с)-п-оксазина в 10 мл тетрагидрофурана, после чего реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, причем по данным хроматографии в тонком слое к концу этого периода весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон, после перекристаллизации которого из смеси этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана получают оранжево-красные кристаллы указанного в заголовке соединения. Выход 73%. Масс-спектр (FAB, отрицательный): $(M-H)^- = 863$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{45}H_{60}N_4O_{13} = 864$).

Для получения 6-аминопергидропиразино(2,1-с)-п-оксазина, примененного в качестве исходного вещества, можно, например, пергидропиразино(2,1-с)-п-оксазин, в соответствии с примером 1, методики получения α и β , последовательно подвергать нитрозированию и восстановлению. Указанное последним соединением получают из этилового эфира морфолино-2-карбоновой кислоты способом Freed и Day.

Пример 13. Гидразон 3-формилрифамицина SV и 3-амино-7-метоксипергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразина.

Раствор 3 г 3-формилрифамицина SV в 100 мл тетрагидрофурана смешивают с раствором 1,37 г 3-амино-7-метоксипергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразина в 10 мл тетрагидрофурана, после че-

го реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 60 мин, причем по данным хроматографии в тонком слое к концу этого периода весь 3-формилрифамицин SV израсходован. С целью обработки реакционный раствор упаривают в вакууме и полученный остаток растворяют в хлористом метиле. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты, сушат и упаривают. В результате получают неочищенный гидразон, после хроматографии которого на колонке с 200 г силикагеля получают 3,72 г очищенное соединение, указанное в заголовке. Масс-спектр (FAB, отрицательный): $(M-H)^- = 891$ (молекулярный вес, рассчитанный для $C_{47}H_{64}N_4O_{13} = 892$).

Для получения 3-амино-7-метоксипергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразина, примененного в качестве исходного вещества, можно, например, 7-метоксипергидро-1Н-пиридо(1,2-а)пиразин, в соответствии с примером 1, методики получения α и β , последовательно подвергать нитрозированию и восстановлению. Указанное последним соединением может быть получено из этилового эфира 2-метокси-6-пиперидинкарбоновой кислоты.

Новые соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают как хорошей противотуберкулезной активностью, которая, в частности *in vivo*, превосходит активность рифампицина, так и значительно большим временем пребывания в организме, как это может быть проиллюстрировано с помощью сопоставления следующих данных, представленных в табл. 2.

В табл. 2 номера примеров соответствуют номерам примеров получения соединений согласно изобретению, где приведены и полные химические обозначения соединений;

тестовый организм: *Mycobacterium tuberculosis* TBH₃R_v;

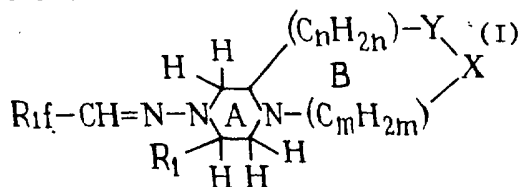
минимальная тормозящая концентрация (МТК) (нормальная ингибирующая концентрация) в тесте на пластинке *in vitro*;

in vivo - тест (на мышах); введение р.о.; при аналогичном введении значение ЛД₅₀ всех веществ значительно выше 1000 мг/кг (ЛД₅₀ рифампицина составляет 885 мг/кг р.о. (мышь));

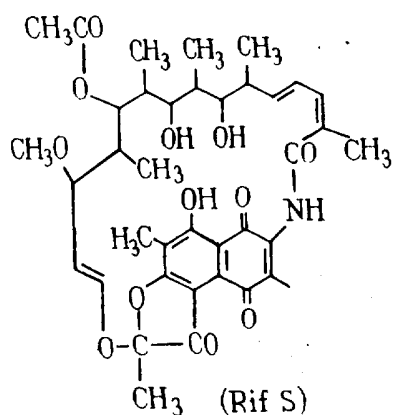
период полураспада $t/2$; наивысшая концентрация $C_{\text{макс}}$ биологически активного вещества в плазме крови; вещество для сравнения: гидразон 3-формил-рифамицина SV с 1-амино-4-метилпиперазином.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

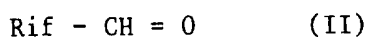
Способ получения полициклических гидразонов 3-формилрифамицина общей формулы



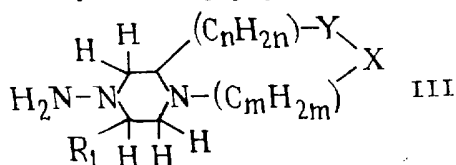
где R_1^+ - водород или алкил- C_1 - C_3 ;
 m - целое число от 0 до 2;



или их солей, отличающийся тем, что 3-формилрифамицин формулы



где Rif имеет указанные значения, подвергают взаимодействию в инертном органическом растворителе при температуре от -20° до $+50^\circ\text{C}$ с N-аминопиперазином формулы



в которой R_1 , n , m , X и Y принимают указанные для этих символов значения и целевой продукт или выделяют или соединение формулы (I), находящееся в форме гидрохинона, обрабатывают окислителем, или соединение формулы (I), находящееся в фор-

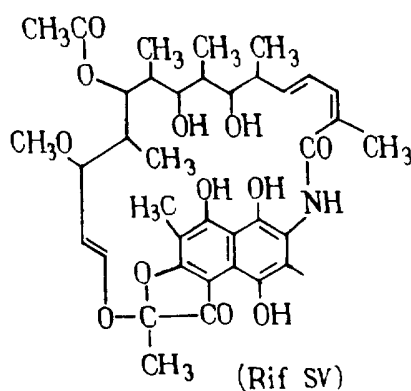
n - целое число от 0 до 2;

X - C_1 - C_3 -алкилиденный или алкоксиметиленовый остаток с 1-3 атомами углерода в алкоксиле;

Y - C_1 - C_3 -алкилиденный остаток, алкоксиметиленовый остаток с 1-3 атомами углерода в алкоксиле, окси-, тио- или замещенная имино-группа формулы $-\text{N}(\text{R}_0)-$, где R_0 - алкил- C_1 - C_4 или циклопентилрадикал,

15 или X и Y совместно означают 1,2-циклогексilen или о-фениленовый остаток;

Rif - остаток, отвечающий формулам



ме хинона, обрабатывают восстановителем, и/или находящееся в свободной форме соединение формулы (I) переводят в его соль или соединение формулы (I) выделяют в свободном состоянии из его соли.

Т а б л и ц а 1

Изо- мер	Т. пл., $^\circ\text{C}$	Rf
A	176-182 (разложение)	0,44
B	172-178 (разложение)	0,41
C	155-190 (разложение)	0,35
D	170-190 (разложение)	0,32

Т а б л и ц а 2

Пример	Биологически активное вещество формулы (I) R ₁ -R ₆ = H						Противотубер- кулезная ак- тивность тес- тового орга- низма		Фармакологическая кинетика			
	Мыши		Крысы									
	R ₁	R ¹	m	n	X	Y	МТК, мкг/мл	ED ₅₀ , мг/кг	t/2, ч	C _{макс} , мкг/мл	t/2, ч	C _{макс} , мкг/мл
1	SV	H	2	0	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0,03	0,8	20	27,3	17,0	24,5
1A			Натриевая соль				0,03	1	20	28,7	17,0	26,3
1B	S	H	2	0	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0,03	1	22,5	27,5	18,2	24,5
2	SV	H	1	0	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0,1	2,5	9,1	57,7	13,2	11,6
3	SV	H	0	2	-CH(CH ₃)-	-CH ₂ -	0,4	1	14	22,6	-	-
4	SV	H	0	2	-CH ₂ -	-CH(C ₂ H ₅)-						
			Изомер А				0,01	0,8	55,1	29,5	≥ 100	
			Изомер В				0,03	1	44,6	26,4	100	
5	SV	CH ₃	2	0	-CH ₂ -	-CH ₂ -						
			Изомер А				0,2	3	69,3	15	58,5	19,7
			Изомер В				0,4	2	66	38,8	44,7	16,4
			Натриевая соль				0,4	2	66	40,1	44,1	18,0
			Изомер С				0,06	3	15	23,7	-	-
			Изомер D				0,06	3	25,1	33,6	-	-
6	SV	H	1	1	1,2-Циклогексил							
			Изомер А				0,03	1,25	33,4	56,3	-	-
			Изомер В				0,007	1	40,9	34	-	-
7	SV	H	1	1	1,2-Фенил		0,06	4,5	32,2	24	15,8	27,4
8	SV	H	1	1	-CH ₂	-S-	0,2	8	8,9	72	-	-
9	SV	H	1	1	-CH ₂ -	-N(CH ₃)-	0,1	2	12,3	24,4	-	-
10	SV	H	1	1	-CH ₂ -	-N(C ₂ H ₅)-	0,03	2,5	16	21,1	-	-
11	SV	H	1	1	-CH ₂ -	-N(C ₂ H ₅) ₂ -	0,06	2	10,5	29,8	-	-
12	SV	H	1	1	-CH ₂ -	-O-	0,2	4	15,3	37,2	-	-
13	SV	H	1	1	-CH(OCN ₃)-	-CH ₂ -						
	или						0,003	3	14	26,2	-	-
	SV	H	0	2	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OCN ₃)-						
Рифам- пицин							0,03	5,9	6	24,8	3,8	13,9

Составитель Г. Коннова

Редактор Е. Папп

Техред М. Дидык

Корректор О. Кундрик

Заказ 503/58

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4