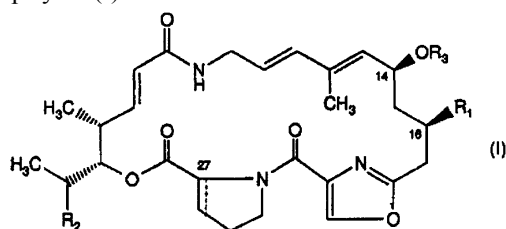


Настоящее изобретение относится к производным группы А стрептограминов общей формулы (I)

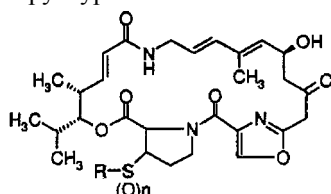


а также к их солям, которые обладают значительной антибактериальной активностью.

Из известных стрептограминов пристинамицин (RP 7293), антибактериальный продукт природного происхождения, был выделен впервые в 1955 г. из *Streptomyces pristinaespiralis*. Пристинамицин, имеющийся в продаже под названием Puostacine®, представляет собой главным образом пристинамицин II_A, ассоциированный с пристинамицином I_A.

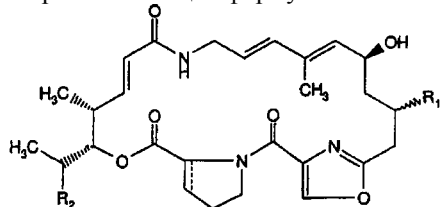
Другой антибактериальный продукт класса стрептограминов, виргиниамидин, был выделен из *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955)]. Виргиниамидин (Staphylomycin®) представляет собой главным образом фактор M₁ (VM1), ассоциированный с фактором S (VS).

Полусинтетические производные стрептограминов структуры



в которых n означает 0-2, описаны в европейских патентах EP 135410 и EP 191662. В сочетании с полусинтетическим компонентом группы В стрептограминов они проявляют синергизм действия и их используют в виде инъекций.

В международной заявке на патент WO 99/05165 описаны производные группы А стрептограминов общей формулы



в которой R₁ означает радикал -NR'R'' или -NR'OR''', R₂ означает атом водорода, метил или этил, и связь - - - означает простую связь или двойную связь, которые являются антимикробными средствами.

Данные производные, однако, не достигают особенно высоких уровней активности и, кроме того, не всегда обладают также широким спектром действия, который желателен.

В настоящее время найдено, что производные стрептограмина группы А общей формулы (I), в которой

R₁ означает атом галогена или азидо- или тиоцианатогруппу;

R₂ означает атом водорода или метил или этил;

R₃ означает атом водорода или радикал R'₃-CO-, в котором R'₃ означает фенил или фенилалкил, незамещенный или замещенный на фенильном радикале [одним или несколькими радикалами, выбираемыми из алкила, возможно содержащего радикал NR'R'', в котором радикалы R' и R'', одинаковые или разные, могут быть атомами водорода или алкильными радикалами, которые вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный 3-8-членный гетероцикл, возможно включающий другой гетероатом, выбираемый из атомов кислорода, серы или азота, причем указанный выше гетероцикл может быть сам также замещен одним или несколькими радикалами (алкилом, гидроксиалкилом, алкилоксиалкилом, алкилоксикарбонилалкилом, арильным, 3-8-членным гетероциклильным или гетероциклилалкильным радикалом, насыщенными или ненасыщенными, или радикалом -CH₂-CO-NR'R''), или же R' и/или R'' могут представлять собой гидроксиалкил, фенил, 3-8-членный гетероциклический радикал, насыщенный или ненасыщенный, или радикал -CO-NR'R'', в котором NR'R'' имеет указанное выше значение, или алкил или ацил, замещенные группой NR'R'', описанной выше],

или же R'₃ может быть выбран из фенильных или фенилалкильных радикалов, замещенных на фенильном радикале одним или несколькими радикалами [выбираемыми из алкильных радикалов, которые могут быть замещены алкилокси- или алкилтиогруппой, которые сами могут содержать радикал карбокси или радикал NR'R'', описанный выше, или выбираемыми из ацилоксигрупп, которые могут быть замещены группой NR'R'', указанной выше],

или же R'₃ может быть выбран из алкильных или циклоалкильных радикалов, возможно замещенных [карбокси, карбоксиалкилдисульфанилом или радикалом NR'R'', -CH₂-NR'R'', -CO-NR'R'', или алкилоксикарбонилалкилом, алкилоксигруппой или алкилдисульфанилом, возможно замещенными -NR'R'' или -CO-NR'R'', в которых NR'R'' имеет указанное выше значение],

или же R'₃ может быть выбран из насыщенных или ненасыщенных 3-8-членных гетероциклических радикалов, возможно замещенных [алкилом или ацилом, которые сами также могут быть замещены NR'R''];

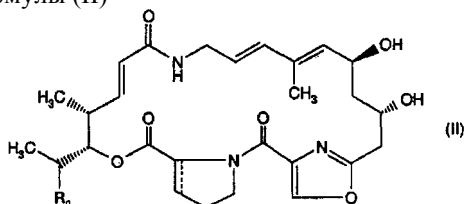
связь - - - означает простую связь (стереохимия 27R) или двойную связь;

и их соли, когда они существуют, проявляют особенно сильную антибактериальную активность при использовании индивидуально или в сочетании с производным стрептограмина группы В и/или обладают более широким спектром действия по сравнению с обычным спектром действия стрептограминов.

Согласно изобретению, когда R_1 означает атом галогена, он может быть выбран из атомов фтора, хлора, брома или йода.

В общей формуле (I), за исключением специального указания, алкильные или ацильные радикалы или алкильные или ацильные части радикалов являются линейными или разветвленными и содержат 1-12 атомов углерода; гетероциклические радикалы могут быть выбраны, в частности, из пирролидинила, пирролила, фурила, тиенила, имидазолила, пиридина, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиазинила, пиримидинила, пиридазинила, имидазолидинила; арильные радикалы могут быть выбраны, в частности, из возможно замещенных фенильных радикалов и в особенности фенильных радикалов, замещенных алкилом, алкилоксигруппой, галогеном или радикалом $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}$ -алкил или $-(\text{CH}_2)_n\text{-N(алкил)}_2$.

Производные стрептограмина общей формулы (I) могут быть получены галогенированием, превращением в азид или превращением в тиоцианат производного стрептограмина общей формулы (II)



в которой R_2 имеет указанное выше значение; связь $---$ означает простую связь (стереохимия 27R) или двойную связь; и гидроксильная функциональная группа которого в положении 14 предварительно защищена, с последующим удалением защитной группы и, в случае необходимости, для получения производного общей формулы (I), в котором R_3 является иным, чем атом водорода, введением радикала $R_3\text{'-CO-}$, который может быть замещен, согласно обычным способам, которые не затрагивают остальной части молекулы.

Реакции галогенирования, превращения в азид или превращения в тиоцианат могут быть осуществлены в присутствии трифторида аминосульфида (например, такого как трифторид диэтиламиносульфида, трифторид бис(2-метоксизтил)аминосульфида (Deoxofluor®), трифторид морфолиносульфида) или, альтернативно, в присутствии тетрафторида серы, с помощью реагента, например, такого как тетраалкиламмоний-, триалкилбензиламмоний- или триалкилфениламмонийгалогенид, -азид или -тио-

цианат, или с помощью галогенида, азиды или тиоцианата щелочного металла с добавленным, в случае необходимости, краун-эфиром. Реакции фторирования также могут быть осуществлены путем воздействия фторирующего агента, например, такого как фторид серы [например, трифторид морфолиносульфида, тетрафторид серы (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)), трифторид диэтиламиносульфида (Tetrahedron, 44, 2875 (1988)), трифторид бис(2-метоксизтил)аминосульфида (Deoxofluor®)]. Альтернативно, реакции фторирования также можно осуществлять с помощью фторирующего агента, например, такого как гексафторпропилдиэтиламин (JP 2039546) или N-(2-хлор-1,1,2-трифторэтил) диэтиламин.

Если используют тетраалкиламмонийгалогенид, -азид или -тиоцианат, то последний может быть выбран, например, из тетраметиламмоний-, тетраэтиламмоний-, тетрапропиламмоний-, тетрабутиламмоний- (например, тетра-н-бутиламмоний-), тетрапентаммоний-, тетрациклогексилламмоний-, триэтилметиламмоний-, трибутилметиламмоний- или триметилпропиламмонийгалогенида, -азиды или тиоцианата.

Реакции осуществляют в органическом растворителе, таком как хлорированный растворитель (например, дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ), или в простом эфире (как, например, тетрагидрофуран), при температуре от -78 до 40°C (предпочтительно при $0-30^\circ\text{C}$). Предпочтительно реакции осуществляют в атмосфере аргона или азота. Понятно, что использование гидроксисодержащего производного конфигурации (16S) приводит к производному конфигурации (16R).

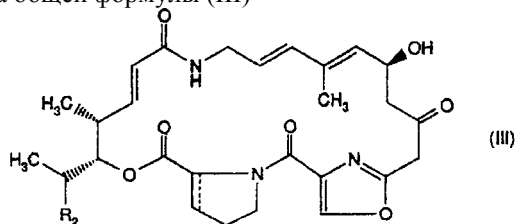
Введение и удаление защитной группы в случае гидрокси в положении 14 осуществляют обычными методами, которые не затрагивают остальной части молекулы, в частности, при использовании методов, описанных T.W. Greene и P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (2-е издание), A. Wiley Interscience Publication (1991), или Mac Omie "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press (1973). Защиту осуществляют, например, с помощью триалкилсилильного, алкилдибензилсилильного (например, трет-бутилдибензилсилильного и трет-бутилдиметилсилильного) или аллильного радикала, которые вводят и удаляют как описано ниже в примерах.

В случае необходимости, когда желают получить продукт общей формулы (I), в котором R_3 означает радикал $R_3\text{'-CO-}$, который может быть замещен, последующую операцию этерификации осуществляют обычными способами, которые не затрагивают остальной части молекулы. Этерификацию в особенности проводят реакцией кислоты или реакционноспособного производного кислоты (например, такого как хлорангидрид кислоты, реакционноспособный сложный эфир, ангидрид), возможно в присут-

ствии связующего агента, такого как карбодии-мид (например, дициклогексилкарбодии-мид), и третичного амина (триалкиламина, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, или пиридина или его производного) и, в случае необходимости, катализатора, такого как 4-N-диметиламинопиридин, при температуре от -40 до +80°C, в органическом растворителе, таком как амид (например, диметилформамид или N-метил-2-пирролидинон), пиридин, галогенированный растворитель (например, дихлорметан, дихлорэтан или хлороформ) или простой эфир (тетрагидрофуран, диоксан, диметокситан). Понятно, что функциональные группы, которые могут влиять на реакцию, предварительно защищают, затем снимают защиту после реакции.

Используемую кислоту или реакционно-способное производное кислоты получают, как описано ниже в примерах или по аналогии с описанными способами.

Дигидроксилированное производное стрептограмина группы А общей формулы (II) может быть получено селективным восстановлением компонента природного пристинамицина общей формулы (III)



в которой R_2 имеет указанное выше значение и связь $- - -$ означает простую связь (стереохимия 27R) или двойную связь, с последующим отделением эпитермной формы 16S.

Восстановление осуществляют преимущественно в присутствии восстановителя, такого как боргидрид щелочного металла, например боргидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия, в органическом растворителе, выбираемом из хлорированных растворителей (таких, например, как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ), тетрагидрофурана, уксусной кислоты и спиртов, таких как, например, метанол, этанол или 2-пропанол, при температуре от -78 до 40°C.

Разделение эпитермных форм 16R и 16S осуществляют обычными методами; например, разделение эпитермных форм можно осуществлять хроматографией, флэш-хроматографией, высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), при использовании хиральной или нехиральной фазы, или распределительной центрифужной хроматографией (CPC), исходя из смеси эпитермных форм 16R и 16S; или кристаллизацией.

В частности, (16S)-16-гидроксипристинамицин II_A может быть получен согласно F. Le

Goffic и др., Eur. J. Med. - Chimica Therapeutica; январь-февраль, - 16(1), 69-72 (1981).

Производные пристинамицина общей формулы (III) соответствуют, соответственно, пристинамицину II_A ($PIIA$), пристинамицину II_B ($PIIB$), пристинамицину II_C ($PIIC$), пристинамицину II_D ($PIID$), пристинамицину II_F ($PIIF$) и пристинамицину II_G ($PIIG$), которые являются известными компонентами природного пристинамицина. Компоненты $PIIF$ и $PIIG$ описаны в европейском патенте EP 614 910.

Пристинамицин II_C ($PIIC$) и пристинамицин II_D ($PIID$) могут быть получены как описано J.C. Barriere и др., Expert. Opin. Invest. Drugs, 3(2), 115-131 (1994).

Получение и разделение компонентов природных стрептограминов группы А [стрептограмины общей формулы (III)] осуществляют ферментацией и выделением компонентов из ферментативного бульона согласно или по аналогии со способом, описанным J. Preud'homme и др., Bull. Soc. Chim. Fr., 2, 585 (1968), или в европейском патенте EP 614910. Альтернативно, природные компоненты группы А могут быть получены специфической ферментацией, как описано в заявке на патент Франции FR 2689518.

Производные стрептограмина общей формулы (I) могут быть, в случае необходимости, очищены физическими методами, такими как кристаллизация, хроматография или CPC.

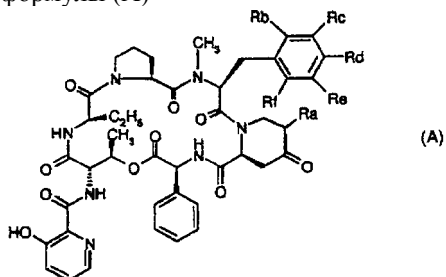
Некоторые производные стрептограмина общей формулы (I) могут быть превращены в аддитивные соли с кислотами обычными способами. Понятно, что такие соли, когда они существуют, также входят в объем настоящего изобретения.

В качестве примеров аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми кислотами можно назвать соли, образованные с неорганическими кислотами (гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты) или с органическими кислотами (сукцинаты, фумараты, тартраты, ацетаты, пропионаты, малеаты, цитраты, метансульфонаты, этансульфонаты, фенолсульфонаты, п-толуолсульфонаты, изетионаты, нафтилсульфонаты или камфорсульфонаты, или с производными, получаемыми замещением указанных соединений).

Производные стрептограмина настоящего изобретения обладают антибактериальными свойствами и свойствами, приводящими к синергизму антибактериальной активности производных стрептограмина группы В. Они особенно представляют интерес вследствие их сильной активности при использовании индивидуально или в виде ассоциаций.

Когда они ассоциированы с компонентом или производным группы В стрептограминов, то последние могут быть выбраны в зависимости от формы введения, пероральной или парентеральной, из природных компонентов пристинамицина.

намицина IA, пристиамицина IB, пристиамицина IC, пристиамицина ID, пристиамицина IE, пристиамицина IF, пристиамицина IG, виргиниамицина S1, S3 или S4, вернамицина B или C, этамицина или из полусинтетических производных таких, которые описаны в патентах или заявках на патент US 4618599, US 4798827, US 5326782, EP 772630 или EP 770132, в частности, производных стрептограминов общей формулы (A)



в которой

1. Rb, Rc, Re и Rf означают атомы водорода, Rd означает атом водорода или диметиламиногруппу и Ra означает радикал структуры $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$, в котором R'a означает 3-тиопирролидинил, 3-(или 4)-тиопиперидил, которые могут быть замещены алкилом; алкилтиогруппой, замещенной 1 или 2 гидроксисульфониловой, алкиламино-, диалкиламиногруппой (которая сама может быть замещена меркапто- или диалкиламиногруппой) или замещенной 1 или 2 возможно замещенными пиперазиновыми циклами, морфолино-, тиоморфолино-, пиперидино-, 1-пирролидинильным, 2-, 3- или 4-пиперидильным или 2- или 3-пирролидинильным циклами (которые могут быть замещены алкилом), или же Ra означает радикал структуры $=\text{CHR}'\text{a}$, в котором R'a означает 3-аминопирролидинильную, 3-(или 4)-аминопиперидильную, 3-оксипирролидинильную, 3-(или 4)-оксипиперидильную, 3-тиопирролидинильную, 3-(или 4)-тиопиперидильную группу, которая может быть замещена алкилом; или R'a означает алкиламино-, алкилокси- или алкилтиогруппу, замещенную 1 или 2 гидроксисульфониловыми, алкиламино-, диалкиламиногруппами (которые сами могут быть замещены диалкиламиногруппой), или триалкиламмониевой группой, 4- или 5-имидазолильной группой, или 1 или 2 возможно замещенными пиперазиновыми циклами, морфолино-, тиоморфолино-, пиперидино-, 1-пирролидинильным, 2-, 3- или 4-пиперидильным или 2- или 3-пирролидинильным циклами (которые могут быть замещены алкилом), или

Ra означает 3-(или 4)-тиометилхинуклидинил-; или же

2. Ra означает атом водорода и

а) либо Rb, Re и Rf означают атомы водорода, Rd означает радикал $-\text{NHCH}_3$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и Rc означает атом хлора или брома или означает алкенил, содержащий 3-5 атомов углерода [если Rd означает $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$];

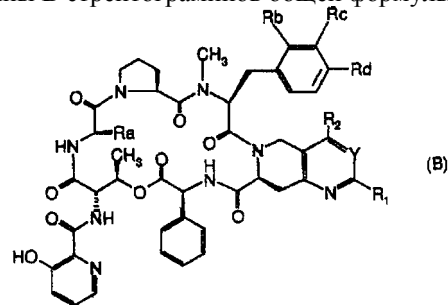
б) либо Rb, Rd, Re и Rf означают атом водорода и Rc означает атом галогена или аминомоноалкил, аминодиалкил, алкилоксигруппу, трифторметилоксигруппу, тиаалкил, алкил C1-C3 или тригалогенметил;

с) либо Rb, Rc, Re и Rf означают атом водорода и Rd означает атом галогена или этиламино-, диэтиламино- или метилэтиламино-, алкилокси- или трифторметилоксигруппу, тиаалкил, алкил C1-C6, арил или тригалогенметил;

д) либо Rb, Re и Rf означают атом водорода и Rc означает атом галогена или аминомоноалкил или аминодиалкил, алкилокси- или трифторметилоксигруппу, тиаалкил, алкил C1-C3 и Rd означает атом галогена или аминогруппу, аминомоноалкил или аминодиалкил, алкилокси- или трифторметилоксигруппу, тиаалкил, алкил с 1-6 атомами углерода или тригалогенметил;

е) либо Rc, Re и Rf означают атом водорода и Rb и Rd означают метил;

или же из полусинтетических производных группы В стрептограминов общей формулы (B)



в которой

Y означает атом азота или радикал $=\text{CR}_3$;

R₁ означает атом водорода, алкил (с 1-8 атомами углерода), алкенил (с 2-8 атомами углерода), циклоалкил (с 3-8 атомами углерода); насыщенный или ненасыщенный (3-8-членный) гетероцикл; фенил; замещенный [одним или несколькими атомами галогена или гидроксильными, алкильными, алкилокси-, алкилтио-, алкилсульфинильными, алкилсульфонильными радикалами, аминами, алкиламино- или диалкиламиногруппами] фенил или радикал $\text{NR}'\text{R}''$, где R' и R'', одинаковые или различные, могут представлять собой атомы водорода или алкилы (с 1-3 атомами углерода) или вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать 3-8-членный гетероцикл, возможно содержащий другой гетероатом, выбираемый из атомов кислорода, серы или азота, возможно замещенного [алкилом, алкенилом (с 2-8 атомами углерода), циклоалкилом (с 3-6 атомами углерода), насыщенным или ненасыщенным (4-6-членным) гетероциклом, бензилом, фенилом или замещенным фенилом, таким как указано выше при определении R₁];

или же, когда Y означает радикал $=\text{CR}_3$, R₁ также может означать галогенметил, гидроксиметил, алкилоксиметил, алкилтиометил, алкильная часть которого возможно замещена $\text{NR}'\text{R}''$, алкилсульфинилметилом, алкилсульфо-

нилметилом, ацилоксиметилом, бензоилоксиметилом, циклопропиламинометилом или $-(CH_2)_nNR'R''$ (где n означает целое число от 1 до 4 и R' и R'' имеют указанные выше значения),

или же, если R_3 означает атом водорода, то R_1 также может означать формил, карбоксил, алкилоксикарбонил или $-CONR'R''$, в котором R' и R'' имеют указанные выше значения;

или же, когда Y означает атом азота, R_1 также может означать радикал $-XR^\circ$, в котором X означает атом кислорода или серы, сульфинил или сульфонил, или радикал NH , и R° означает алкил (с 1-8 атомами углерода), циклоалкил (с 3-6 атомами углерода); насыщенный или ненасыщенный (3-8-членный) гетероцикл; (3-8-членный) гетероциклметил, гетероциклильная часть которого связана с метильным радикалом через атом углерода; фенил; замещенный [одним или несколькими атомами галогена или гидроксильными, алкильными, алкилокси-, алкилтио-, алкилсульфинильными, алкилсульфонильными радикалами; амино-, алкиламино- или диалкиламиногруппами] фенил или радикал $-(CH_2)_nNR'R''$, в котором R' и R'' имеют указанные выше значения и n означает целое число от 2 до 4, или же, если X означает NH , то R° также может означать атом водорода;

R_2 означает атом водорода или алкил (с 1-3 атомами углерода);

R_3 означает атом водорода или алкил, карбоксил, алкилоксикарбонил или карбамоил структуры $-CO-NR'R''$, в которой R' и R'' имеют указанные выше значения;

Ra означает метил или этил; и

Rb , Rc и Rd имеют указанные ниже значения:

1) Rb и Rc означают атомы водорода и Rd означает атом водорода или метиламино- или диметиламиногруппу;

2) Rb означает атом водорода; Rc означает атом водорода, хлора или брома или означает алкенил (C3-C5); и Rd означает радикал $-NMe-R'''$, в котором R''' означает алкил, гидроксиалкил (C2-C4) или алкенил (C2-C8), возможно замещенный фенилом, циклоалкил(C3-C6) метилом, бензилом, замещенным [одним или несколькими атомами галогена или гидроксильным, алкильным, алкилокси-, алкилтио-, алкилсульфинильным, алкилсульфонильным радикалами; амино-, алкиламино- или диалкиламиногруппами] бензилом, гетероциклметилом или гетероциклэтилом, гетероциклильная часть которого является насыщенной или ненасыщенной и 5-6 членной и содержит 1 или 2 гетероатома, выбираемых из атомов серы, кислорода или азота, возможно замещенного [алкилом, алкенилом (с 2-8 атомами углерода), циклоалкилом (с 3-6 атомами углерода), насыщенным или ненасыщенным (4-6-членным) гетероциклом, фенилом, замещенным фенилом, таким как указано выше для определения R_1 , или бензилом], или же R''' означает цианометил или

радикал $-CH_2C(OR'e)Re$, в котором либо Re означает $-OR'e$, где $R'e$ представляет собой атом водорода, алкил (с 1-6 атомами углерода), алкенил (с 2-6 атомами углерода), бензил или гетероциклметил, гетероциклильная часть которого является 5-6-членной и содержит 1 или 2 гетероатома, выбираемых из атомов серы, кислорода или азота, либо Re означает алкиламино-, алкилметиламино-, гетероциклиламино- или гетероциклметиламиногруппу, гетероциклильная часть которой является насыщенной и 5-6 членной и содержит 1 или 2 гетероатома, выбираемых из атомов серы, кислорода или азота, возможно замещенного алкилом, бензилом или алкилоксикарбонилем;

3) Rb означает атом водорода, Rd означает радикал $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$ и Rc означает атом хлора или брома или означает алкенил (C3-C5) [если Rd означает $-N(CH_3)_2$];

4) Rb и Rd означают атомы водорода и Rc означает атом галогена или алкиламино- или диалкиламино-, алкилокси-, трифторметоксигруппу; тиаалкил, алкил (C1-C6) или тригалогенметил;

5) Rb и Rc означают атомы водорода и Rd означает атом галогена или этиламино-, диэтиламино- или метилэтиламино-, алкилокси- или трифторметокси-, алкилтиогруппу, алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкил (C1-C6), фенил или тригалогенметил;

6) Rb означает атом водорода и Rc означает атом галогена или алкиламино- или диалкиламино-, алкилокси- или трифторметоксигруппу, тиаалкил, алкил (C1-C3) и Rd означает атом галогена или амино-, алкиламино- или диалкиламино-, алкилокси или трифторметоксигруппу, тиаалкил, алкил (C1-C6) или тригалогенметил;

7) Rc означает атом водорода и Rb и Rd означают метил; а также их солей.

Понятно, что ассоциации производных изобретения и стрептограминов группы В также входят в объем настоящего изобретения.

Производные группы В стрептограминов структуры (В) могут быть получены методами, описанными в международной заявке WO 9943699.

Производные стрептограмина по изобретению оказались активными в тесте *in vitro* в концентрациях, составляющих от 0,015 до 32 мкг/мл, в отношении *Staphylococcus aureus* 209P, при использовании индивидуально или в ассоциации с производным группы В, таким, например, как пристинамицин I_B , и в концентрациях, составляющих от 0,015 до 32 мкг/мл, в отношении *Staphylococcus aureus* Schiclia (устойчивого к метициллину), при использовании индивидуально или в ассоциации с пристинамицином I_B ; в тесте *in vivo* на мышах они оказывают синергическое действие на антимикробную активность пристинамицина I_B в случае экспериментальных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* IP8203 в дозах, составляющих 5-150

мг/кг, при введении подкожно (DC_{50}) и большинство из соединений было активно также при введении перорально в дозах, составляющих 30-150 мг/кг (DC_{50}).

Наконец, продукты изобретения особенно интересны тем, что они слаботоксичны. Ни один из продуктов не проявил токсичности в дозах 150 мг/кг в случае *Staphylococcus aureus* IP8203 при введении 2 раза в день подкожно или перорально мышам.

Особый интерес представляют продукты общей формулы (I), в которых

R_1 означает атом фтора, хлора, брома или йода или азидо- или тиоцианогруппу;

R_2 означает метил;

R_3 означает атом водорода или радикал R'_3 -CO-, в котором R'_3 означает фенил или фенилалкил, незамещенные или замещенные на фенильном радикале [одним или несколькими радикалами, выбираемыми из алкила, возможно содержащего радикал $NR'R''$, в котором радикалы R' и R'' , одинаковые или различные, могут быть атомами водорода или алкильными радикалами, которые вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный 3-8-членный гетероцикл, возможно содержащий другой гетероатом, выбираемый из атомов кислорода, серы или азота, причем указанный выше гетероцикл сам может быть также замещен одним или несколькими радикалами (алкильным, гидроксипропаркильным, алкилоксиалкильным, алкилокси-карбонилалкильным, арильным, насыщенными или ненасыщенными 3-8-членными гетероциклическими или гетероциклическими радикалами или радикалом $-CH_2-CO-NR'R''$), или же R' и/или R'' могут означать гидроксипропаркил, фенил, насыщенный или ненасыщенный 3-8-членный гетероциклический радикал, радикал $-CO-NR'R''$, в котором $NR'R''$ имеет указанное выше значение, или алкил или ацил, замещенные $NR'R''$, указанным выше], или же R'_3 может представлять собой фенил, замещенный одним или несколькими радикалами [выбираемыми из алкильных радикалов, которые могут быть замещены алкилокси- или алкилтиогруппой, которые сами возможно содержат карбоксил или радикал $NR'R''$, указанный выше, или выбираемыми из ацилоксигрупп, которые могут быть замещены $NR'R''$, указанным выше], или же R'_3 может быть выбран из алкильных или циклоалкильных радикалов, возможно замещенных [карбоксилем, карбоксиалкилдисульфанилом или радикалом $NR'R''$, $-CH_2-NR'R''$, $-CO-NR'R''$ или алкилокси-карбонилем, алкилоксигруппой или алкилдисульфанилом, возможно замещенными $NR'R''$ или $-CO-NR'R''$, в которых $NR'R''$ является таким, как указано выше], или же R'_3 может быть выбран из насыщенных или ненасыщенных 3-8-членных гетероциклических радикалов, возможно замещенных [алкилом или ацилом, которые сами возможно замещены $NR'R''$], причем гете-

роциклы выбирают из пирролидинила, имидазолила, пиридила, пиперидинила, пиперазинила или морфолинила; и

связь $- -$ означает простую связь (стереохимия 27R) или двойную связь;

а также их соли, когда они существуют;

и из этих продуктов наиболее интересны следующие

(16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицин II_B ;

(16R)-16-дезоксо-16-тиоцианатопрестинамицин II_B ;

(16R)-16-дезоксо-16-хлорпристинамицин II_B ;

(16R)-16-азидо-16-дезоксопристинамицин II_B ;

(16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицин II_A .

Следующие примеры, данные в качестве не ограничивающих объема изобретения, поясняют настоящее изобретение.

В нижеследующих примерах номенклатура 16-дезоксопристинамицин II_A (или II_B) означает замену кетонной группы в положении 16 двумя атомами водорода. По мере протекания хроматографической обработки все фракции анализируют тонкослойной хроматографией (ТСХ) на пластинах с диоксидом кремния Merck 60F254. Фракции, соответствующие одному и тому же пятну в ТСХ, объединяют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (30°C; 2,7 кПа). Таким образом полученные остатки анализируют обычными спектроскопическими методами [ядерный магнитный резонанс (ЯМР); инфракрасная спектроскопия (ИК); масс-спектрометрия (МС)], что позволяет идентифицировать целевой продукт.

Пример 1. (16R)-16-Дезоксо-16-фторпристинамицин II_B .

К раствору 1,12 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина II_B в 10 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, добавляют 0,2 см³ уксусной кислоты и 0,6 г тригидрата тетра-н-бутиламмонийфторида. После перемешивания в течение 168 ч реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1 г масла каштанового цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (90/5/5, по объему)]. Получают 0,3 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B в виде твердого вещества светло-бежевого цвета, плавящегося при температуре около 125°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,55-2,05 (м: 5H); 1,83 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,98 (м: 1H); 3,21 (м: 1H); 3,48 (м: 1H); 3,87 (м: 1H); 4,07 (м: 1H); 4,55 (м: 1H); 4,75-4,90 (м: 3H); 5,14 (неразрешенный дублет; J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,39 (д, J=9 Гц:

1Н); 5,71 (м: 1Н); 5,82 (дд, J=17 и 2 Гц: 1Н); 6,00 (м: 1Н); 6,21 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1Н); 8,12 (с: 1Н).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицин Π_B может быть получен следующим образом.

К раствору 2 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B в 50 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, медленно добавляют 0,464 см³ трифторида диэтиламиносульфида. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь выливают в 100 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу декантируют, промывают 2 раза 100 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 2,1 г твердого вещества цветы охры, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/ацетонитрил/метанол (100/0/0; 99/0,5/0,5, затем 98/1/1, по объему)]. Получают 1,35 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 116°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 0,99 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,00-1,15 (м: 12Н); 1,29 (с: 3Н); 1,55-1,95 (м: 4Н); 1,96 (м: 1Н); 2,13 (м: 1Н); 2,24 (м: 1Н); 2,76 (м: 1Н); 2,85 (м: 1Н); 3,03 (м: 1Н); 3,39 (м: 1Н); 3,80 (м: 1Н); 4,01 (м: 1Н); 4,57 (м: 1Н); 4,72 (м: 1Н); 4,75-4,85 (м: 2Н); 5,01 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1Н); 5,38 (д, J=9 Гц: 1Н); 5,50 (м: 1Н); 5,81 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1Н); 5,97 (м: 1Н); 6,10 (д, J=15,5 Гц: 1Н); 6,49 (дд, J=17 и 5 Гц: 1Н); 7,30-7,50 (м: 6Н); 7,63 (шир. д, J=7 Гц: 2Н); 7,68 (шир. д, J=7 Гц: 2Н); 8,08 (с: 1Н).

(16S)-16-Гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицин Π_B может быть получен следующим образом.

К раствору 22 г (16S)-16-гидроксипристинамицина Π_B в 200 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, добавляют по каплям 29 см³ диизопропилэтиламина, 43,2 см³ трет-бутилдифенилхлорсилана и 1,01 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 22 ч реакционную смесь выливают в 600 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Водную фазу декантируют, затем экстрагируют 2 раза 100 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, промывают 400 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 70,6 г вязкого масла оранжевого цвета, которое перемешивают в 600 см³ диизопропилового эфира в течение 16 ч. После фильтрования и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) при 20°C получают 28 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B в виде твер-

дого вещества розового цвета, плавящегося при температуре около 133°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,00-1,05 (м: 9Н); 1,08 (с: 9Н); 1,40-1,80 (м: 3Н); 1,90-2,15 (м: 3Н); 2,23 (шир. д, J=14 Гц: 1Н); 2,75 (м: 1Н); 2,83 (дд, J=17 и 11 Гц: 1Н); 3,10 (дд, J=17 и 2,5 Гц: 1Н); 3,25 (м: 1Н); 3,60-3,75 (м: 2Н); 4,49 (м: 1Н); 4,56 (м: 1Н); 4,60-4,70 (м: 2Н); 4,87 (м: 1Н); 5,49 (м: 1Н); 5,74 (дд, J=17 и 2 Гц: 1Н); 5,78 (д, J=9 Гц: 1Н); 5,95 (м: 1Н); 6,04 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,41 (дд, J=17 и 4 Гц: 1Н); 7,30-7,50 (м: 6Н); 7,64 (дд, J=7 и 1,5 Гц: 2Н); 7,69 (дд, J=7 и 1,5 Гц: 2Н); 8,11 (с: 1Н).

(16S)-16-Гидроксипристинамицин Π_B может быть получен следующим образом.

Суспензию 11,35 г боргидрида натрия в 550 см³ дихлорметана кипятят с обратным холодильником в течение 20 мин. Добавляют по каплям, в течение примерно 30 мин, 68,6 см³ уксусной кислоты, затем в течение примерно 45 мин, раствор (предварительно высушенный над сульфатом натрия) 52,75 г пристинамицина Π_B в 230 см³ дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 4,5 ч при температуре кипения с обратным холодильником, затем в течение 16 ч при температуре 20°C. После этого к реакционной смеси добавляют 500 см³ дихлорметана и 1500 см³ воды. Органическую фазу декантируют и водную фазу экстрагируют 500 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют и значение pH доводят до 8 медленным добавлением 1000 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученную в результате органическую фазу промывают последовательно 1000 см³ воды и 1000 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, после чего обрабатывают растительной сажой 3S, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 50 г твердого вещества светло-желтого цвета. К раствору полученного выше твердого вещества в 900 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют 378 см³ 0,5М водного раствора гидроксида аммония. После перемешивания в течение 16 ч при температуре 20°C органическую фазу декантируют, промывают 1000 см³ воды, затем 1000 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 46 г твердого вещества бледно-желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол (98/2 и 97/3, по объему)]. Получают 31,68 г (16S)-16-гидроксипристинамицина Π_B в виде твердого вещества не совсем белого цвета, плавящегося при температуре около 131°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,02 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,07 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,70-1,90 (м: 3Н); 1,76 (с: 3Н);

1,97 (м: 2H); 2,12 (м: 1H); 2,26 (шир. д. 14,5 Гц: 1H); 2,56 (д, J=3 Гц: 1H); 2,76 (м: 1H); 2,90 (дд, J=16 и 10 Гц: 1H); 3,08 (дд, J=16 и 3 Гц: 1H); 3,35 (м: 1H); 3,82 (м: 2H); 3,99 (д, J=2,5 Гц: 1H); 4,40-4,55 (м: 2H); 4,65-4,75 (м: 2H); 5,03 (м: 1H); 5,65-5,85 (м: 3H); 6,01 (м: 1H); 6,21 (д, J=16 Гц: 1H); 6,46 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,13 (с: 1H).

Пример 2. (16R)-16-Дезоксо-16-фторпристинамицин II_B.

К раствору 257 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(трет-бутилдиметилсилил)пристинамицина II_B в 2500 см³ дихлорметана в течение 40 мин, при температуре 40°C и в атмосфере аргона, медленно добавляют 970 см³ триэтилминтригидрофторида. После перемешивания в течение 2 ч при температуре 40°C реакционную смесь охлаждают до температуры 8°C, затем гидролизуют медленным добавлением в течение 25 мин 1940 см³ воды. После перемешивания в течение 10 мин органическую и водную фазы декантируют и поверхность раздела фаз молочного цвета обрабатывают 4000 см³ воды и 1000 см³ дихлорметана. После перемешивания двух фаз органическую фазу декантируют и водные фазы объединяют, затем экстрагируют 1000 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют и добавляют к 1500 см³ воды. Значение pH водной фазы доводят до 7 медленным добавлением, в течение 10 мин при температуре 10°C, 400 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу декантируют, добавляют 1500 см³ этилацетата, затем промывают 1000 см³ воды. Органическую фазу декантируют и водную фазу экстрагируют 2 раза 1500 см³ этилацетата, после чего фильтруют через целит® на пористом стеклянном фильтре. Целит® промывают 3 раза 400 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом натрия, затем фильтруют через целит® на пористом стеклянном фильтре. Целит® промывают 4 раза 800 см³ этилацетата. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая, после высушивания до постоянной массы при температуре 25°C, 218,5 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B в виде белого кристаллического порошка, плавящегося при температуре около 133°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц, CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,55-2,05 (м: 5H); 1,83 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,98 (м: 1H); 3,21 (м: 1H); 3,48 (м: 1H); 3,87 (м: 1H); 4,07 (м: 1H); 4,55 (м: 1H); 4,75-4,90 (м: 3H); 5,14 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,39 (д, J=9 Гц: 1H); 5,71 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 6,00 (м: 1H); 6,21 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-(трет-бутилдиметилсилил)пристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

Следуя аналогичной методике примера 1, но исходя из раствора 22 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдиметилсилил)пристинамицина II_B в 500 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона медленно добавляют 6,7 см³ трифторида диэтиламиносульфида. После перемешивания в течение 4 ч и аналогичной обработки по примеру 1 получают 25 г масла оранжевого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол/ацетонитрил (100/0/0; от 99/0,5/0,5 до 96/2/2, по объему)]. Получают 6,6 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(трет-бутилдиметилсилил)пристинамицина II_B в виде твердого вещества светло-желтого цвета, плавящегося при температуре около 128°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц, CDCl₃, δ в м.д.): 0,04 (с: 3H); 0,07 (с: 3H); 0,89 (с: 9H); 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,99 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,50-2,05 (м: 5H); 1,79 (с: 3H); 2,10-2,25 (м: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,90 (м: 1H); 3,15 (м: 1H); 3,43 (м: 1H); 3,88 (м: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,59 (м: 1H); 4,75 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,84 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,12 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,34 (д, J=9 Гц: 1H); 5,64 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,99 (м: 1H); 6,20 (д, J=16 Гц: 1H); 6,50 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,09 (с: 1H).

(16S)-16-Гидрокси-14-О-(трет-бутилдиметилсилил)пристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 27 г (16S)-16-гидроксипристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 270 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, добавляют 44,4 см³ диизопропилэтиламина и раствор 39,6 г трет-бутилдиметилхлорсилана в 140 см³ дихлорметана. После перемешивания в течение 17 ч реакционную смесь промывают 3 раза 300 см³ воды. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая масло оранжевого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол/ацетонитрил (100/0/0; от 99/0,5/0,5 до 96/2/2, по объему)]. Получают 24 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдиметилсилил)пристинамицина II_B в виде твердого вещества светло-желтого цвета, плавящегося при температуре около 139°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц, CDCl₃, δ в м.д.): 0,05 (с: 3H); 0,10 (с: 3H); 0,91 (с: 9H); 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,02 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,06 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,70-2,05 (м: 5H); 1,71 (с: 3H); 2,12 (м: 1H); 2,31 (шир. д, J=14 Гц: 1H); 2,70-2,80 (м: 1H); 2,80 (дд, J=17 и 11 Гц: 1H); 3,06 (дд, J=17 и 2,5 Гц: 1H); 3,30 (м: 1H); 3,79 (м: 2H); 4,47 (шир. т, J=10 Гц: 1H); 4,52 (с: 1H); 4,54 (м: 1H); 4,65-4,75 (м: 2H); 4,99 (м: 1H); 5,69 (м: 1H); 5,76 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,78 (д, J=9 Гц: 1H).

1Н); 6,00 (м: 1Н); 6,20 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,43 (дд, J=17 и 4 Гц: 1Н); 8,12 (с: 1Н).

Пример 3. (16R)-16-Дезоксо-16-фторпристинамицин Π_B .

К суспензии 0,09 г п-толуолсульфината натрия в 6 см³ дихлорметана, при температуре 0°C и в атмосфере аргона, добавляют 0,5 см³ 1н. водного раствора соляной кислоты. После перемешивания в течение 15 мин при температуре 20°C органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния и фильтруют. К фильтрату, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, добавляют 0,26 г (16R)-14-О-аллил-16-дезоксо-16-фторпристинамицина Π_B и 0,04 г тетракис(трифенилфосфин)палладия. После перемешивания в течение 2 ч добавляют 0,01 г триэтиламина. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь концентрируют досуха, затем очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (90/5/5, по объему)], получая 0,2 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина Π_B .

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,50-2,05 (м: 5Н); 1,62 (д, J=4 Гц: 1Н); 1,83 (с: 3Н); 2,10-2,30 (м: 2Н); 2,77 (м: 1Н); 2,98 (м: 1Н); 3,21 (м: 1Н); 3,48 (м: 1Н); 3,87 (м: 1Н); 4,06 (м: 1Н); 4,55 (м: 1Н); 4,75-4,85 (м: 3Н); 5,14 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1Н); 5,39 (д, J=9 Гц: 1Н); 5,72 (м: 1Н); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1Н); 5,98 (м: 1Н); 6,21 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,51 (дд, J=16 и 5 Гц: 1Н); 8,11 (с: 1Н).

(16R)-14-О-Аллил-16-дезоксо-16-фторпристинамицин Π_B может быть получен следующим образом.

К раствору 0,8 г (16S)-14-О-аллил-16-гидроксипристинамицина Π_B в 25 см³ дихлорметана, при температуре 0°C и в атмосфере аргона, добавляют по каплям раствор 0,28 см³ трифторида диэтиламиносульфида в 5 см³ дихлорметана. После перемешивания в течение 45 мин при температуре 0°C, затем при температуре 20°C, реакционную смесь выливают в 70 см³ водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия при температуре 0°C. Полученную в результате смесь экстрагируют 100 см³ дихлорметана. Органическую фазу промывают последовательно 70 см³ водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и 70 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния. После фильтрования и концентрирования досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 0,8 г (16R)-14-О-аллил-16-дезоксо-16-фторпристинамицина Π_B в виде твердого вещества кремового цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,50-2,05 (м: 5Н); 1,81 (с: 3Н); 2,16 (м: 1Н); 2,29 (м: 1Н); 2,76 (м: 1Н); 2,93 (м: 1Н); 3,18 (дт, J=17 и 7 Гц: 1Н); 3,45 (м: 1Н);

3,80-3,95 (м: 2Н); 4,00-4,15 (м: 2Н); 4,47 (дт, J=9,5 и 4 Гц: 1Н); 4,59 (м: 1Н); 4,78 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1Н); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1Н); 5,05-5,35 (м: 4Н); 5,69 (м: 1Н); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1Н); 5,90 (м: 1Н); 6,00 (м: 1Н); 6,25 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,51 (дд, J=16 и 4 Гц: 1Н); 8,11 (с: 1Н).

(16S)-14-О-Аллил-16-гидроксипристинамицин Π_B может быть получен следующим образом.

К раствору 10,6 г (16S)-16-гидроксипристинамицина Π_B (полученного как описано в примере 1) в 500 см³ 2-бутанона добавляют 19 г карбоната калия и 31,5 см³ аллилбромид. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 90 ч. После охлаждения до температуры 20°C и фильтрования реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток обрабатывают 100 см³ дистиллированной воды и 300 см³ дихлорметана. Органическую фазу декантируют, затем промывают 100 см³ дистиллированной воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 12,5 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Получают твердое вещество, которое перемешивают в диэтиловом эфире, отфильтровывают и сушат (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 1,4 г (16S)-14-О-аллил-16-гидроксипристинамицина Π_B в виде белого порошка.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,97 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,04 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,07 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,70-2,05 (м: 5Н); 1,75 (с: 3Н); 2,12 (м: 1Н); 2,34 (шир. д, J=16 Гц: 1Н); 2,77 (м: 1Н); 2,85 (дд, J=16 и 10 Гц: 1Н); 3,09 (дд, J=16 и 3 Гц: 1Н); 3,32 (м: 1Н); 3,75-3,90 (м: 3Н); 4,05-4,15 (м: 2Н); 4,42 (м: 1Н); 4,53 (м: 1Н); 4,65-4,75 (м: 3Н); 5,15-5,30 (м: 2Н); 5,65-5,80 (м: 1Н); 5,70 (шир. д, J=9 Гц: 1Н); 5,80 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1Н); 5,79 (м: 1Н); 5,98 (м: 1Н); 6,25 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,45 (дд, J=16 и 4 Гц: 1Н); 8,14 (с: 1Н).

Пример 4. (16R)-16-Дезоксо-16-тиоцианатопристинамицин Π_B .

К раствору 0,85 г (16R)-16-дезоксо-16-тиоцианато-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B в 40 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют 5 см³ тригидрофторида триэтиламина. После перемешивания в течение 20 ч при кипячении с обратным холодильником добавляют 3 см³ тригидрофторида триэтиламина и кипятят с обратным холодильником еще в течение 3 ч. Реакционную смесь после этого выливают в 80 см³ воды, затем нейтрализуют добавлением бикарбоната натрия. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 0,61 г твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (96/4, по объему)]. Получают 0,36 г (16R)-16-дезоксо-16-тиоцианатопристина-

амицина Π_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 140°C (разложение).

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 , δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,09 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,85 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,77 (м: 1H); 3,15 (дд, $J=17$ и 7 Гц: 1H); 3,40 (дд, $J=17$ и 7 Гц: 1H); 3,52 (м: 1H); 3,62 (м: 1H); 3,83 (м: 1H); 4,02 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,75-4,85 (м: 2H); 4,77 (дд, $J=10$ и 2 Гц: 1H); 5,36 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,77 (м: 1H); 5,81 (дд, $J=16$ и 2 Гц: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,21 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,52 (дд, $J=16$ и 5 Гц: 1H); 8,14 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-тиоцианато-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицин Π_B может быть получен следующим образом.

К раствору 5,85 г тетра-н-бутиламмонийтиоцианата в 70 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, добавляют 2,6 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B (полученного как описано в примере 1), затем, по каплям, 1,56 см³ трифторида диэтиламинсульфида. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь разбавляют 100 см³ дихлорметана. Полученный раствор промывают последовательно 2 раза 100 см³ воды и 100 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 7,6 г масла темно-желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: циклогексан/этилацетат (6/4, по объему)]. Получают 0,87 г (16R)-16-дезоксо-16-тиоцианато-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B в виде твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 , δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,05-1,10 (м: 3H); 1,06 (с: 9H); 1,28 (с: 3H); 1,70-1,95 (м: 4H); 1,96 (м: 1H); 2,10-2,25 (м: 2H); 2,77 (м: 1H); 3,04 (дд, $J=17$ и 6 Гц: 1H); 3,27 (дд, $J=17$ и 8 Гц: 1H); 3,40-3,50 (м: 2H); 3,75 (м: 1H); 3,95 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,67 (м: 1H); 4,75-4,85 (м: 2H); 5,35 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,56 (м: 1H); 5,81 (дд, $J=16$ и 1,5 Гц: 1H); 6,04 (м: 1H); 6,11 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,49 (дд, $J=16$ и 5 Гц: 1H); 7,30-7,50 (м: 6H); 7,63 (шир. д, $J=7$ Гц: 2H); 7,69 (м: 2H); 8,12 (с: 1H).

Пример 5. (16R)-16-Дезоксо-16-бромпристинамицин Π_B .

Следуя аналогичной методике примера 4, но исходя из раствора 1,2 г (16R)-16-дезоксо-16-бром-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B в 30 см³ дихлорметана, при температуре 20°C добавляют 7,5 см³ тригидрофторида триэтиламина. После перемешивания в течение 25 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 4 получают твердое вещество оранжевого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: ди-

хлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Получают 0,78 г твердого вещества белого цвета, которое перекристаллизуют из 5 см³ ацетонитрила, получая 0,48 г (16R)-16-дезоксо-16-бромпристинамицина Π_B в виде кристаллов не совсем белого цвета, плавящихся при температуре около 146°C (разложение).

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 , δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,01 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,09 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,90 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,32 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 3,22 (дд, $J=17$ и 7 Гц: 1H); 3,44 (дд, $J=17$ и 7 Гц: 1H); 3,52 (м: 1H); 3,83 (м: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,37 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,75-4,90 (м: 2H); 4,79 (дд, $J=10$ и 1,5 Гц: 1H); 5,34 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,82 (дд, $J=17$ и 1,5 Гц: 1H); 6,03 (м: 1H); 6,22 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,52 (дд, $J=17$ и 5 Гц: 1H); 8,11 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-бром-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицин Π_B может быть получен следующим образом.

Следуя аналогичной методике примера 4, но исходя из раствора 5,25 г тетра-н-бутиламмонийбромида в 60 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, добавляют 2,5 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B (полученного как описано в примере 1), затем медленно добавляют 1,5 см³ трифторида диэтиламинсульфида. После перемешивания в течение 10 мин и аналогичной обработки по примеру 4 получают 4,6 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: циклогексан/этилацетат (6/4, по объему)]. Получают 1,38 г (16R)-16-дезоксо-16-бром-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B в виде твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 , δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,07 (с: 9H); 1,10 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,37 (с: 3H); 1,70-2,05 (м: 5H); 2,14 (м: 1H); 2,31 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 3,12 (дд, $J=17$ и 5,5 Гц: 1H); 3,30 (дд, $J=17$ и 8 Гц: 1H); 3,45 (м: 1H); 3,77 (м: 1H); 4,03 (м: 1H); 4,23 (м: 1H); 4,55 (м: 1H); 4,75-4,85 (м: 3H); 5,33 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,54 (м: 1H); 5,82 (шир. д, $J=16$ Гц: 1H); 6,00 (м: 1H); 6,12 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,50 (дд, $J=16$ и 5 Гц: 1H); 7,30-7,45 (м: 6H); 7,63 (шир. д, $J=7$ Гц: 2H); 7,69 (шир. д, $J=7$ Гц: 2H); 8,08 (с: 1H).

Пример 6. (16R)-16-Дезоксо-16-хлорпристинамицин Π_B .

Следуя аналогичной методике примера 4, но исходя из раствора 1,4 г (16R)-16-дезоксо-16-хлор-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина Π_B в 35 см³ дихлорметана, при температуре 20°C добавляют 11 см³ тригидрофторида триэтиламина. После перемешивания в течение 20 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 4 получают твердое вещество оранжевого цвета, которое

очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Получают 1 г твердого вещества белого цвета, к которому добавляют 0,5 г полученного в идентичном опыте вещества. После перекристаллизации из 10 см³ ацетонитрила получают 1,12 г (16R)-16-дезоксо-16-хлорпристинамина II_B в виде кристаллов белого цвета, плавящихся при температуре около 142°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,88 (с: 3H); 2,10-2,25 (м: 2H); 2,75 (м: 1H); 3,10 (дд, J=17 и 7 Гц: 1H); 3,30 (дд, J=17 и 6,5 Гц: 1H); 3,53 (м: 1H); 3,84 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,37 (м: 1H); 4,49 (м: 1H); 4,75-4,90 (м: 3H); 5,35 (д, J=9 Гц: 1H); 5,76 (м: 1H); 5,83 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,99 (м: 1H); 6,22 (д, J=15,5 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,09 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-хлор-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамин II_B может быть получен следующим образом.

Следуя аналогичной методике примера 4, но исходя из раствора 7,27 г тетра-н-бутиламмонийхлорида в 50 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 4 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамина II_B (полученного как описано в примере 1), затем, по каплям, добавляют 2,44 см³ трифторида диэтиламиносульфида. После перемешивания в течение 10 мин и аналогичной обработки по примеру 4, получают 4,45 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: циклогексан/этилацетат (55/45, по объему)]. Получают 0,51 г (16R)-16-дезоксо-16-хлор-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамина II_B в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,07 (с: 9H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,33 (с: 3H); 1,70-1,90 (м: 4H); 1,96 (м: 1H); 2,05-2,25 (м: 2H); 2,77 (м: 1H); 2,98 (дд, J=17 и 5,5 Гц: 1H); 3,16 (дд, J=17 и 8 Гц: 1H); 3,45 (м: 1H); 3,76 (м: 1H); 4,03 (м: 1H); 4,25 (м: 1H); 4,55 (м: 1H); 4,75-4,85 (м: 3H); 5,34 (д, J=9 Гц: 1H); 5,54 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 5,99 (м: 1H); 6,11 (д, J=16 Гц: 1H); 6,50 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,30-7,45 (м: 6H); 7,63 (дд, J=7 и 1,5 Гц: 2H); 7,68 (дд, J=7 и 1,5 Гц: 2H); 8,08 (с: 1H).

Пример 7. (16R)-16-Дезоксо-16-иодпристинамин II_B.

Следуя аналогичной методике примера 4, но исходя из раствора 0,83 г (16R)-16-дезоксо-16-иод-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамина II_B в 15 см³ дихлорметана, при температуре 20°C добавляют 6,2 см³ тригидрофторида триэтиламина. После перемешивания в течение 23 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 4 получа-

ют 0,9 г твердого вещества не совсем белого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (98/1/1, по объему)]. Получают 0,41 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке Kromasil® с диоксидом кремния C18, 5 мкм (диаметр колонки = 2 см, длина колонки = 25 см) [элюент: градиент вода/ацетонитрил (от 80/20 до 60/40, по объему)]. Получают 0,18 г твердого вещества белого цвета, к которому добавляют 0,12 г полученных в эквивалентных опытах веществ, получая 0,3 г (16R)-16-дезоксо-16-иодпристинамина II_B в виде твердого вещества бежевого цвета, плавящегося при температуре около 140°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,67 (д, J=3 Гц: 1H); 1,73 (м: 1H); 1,80-2,05 (м: 4H); 1,94 (с: 3H); 2,17 (м: 1H); 2,36 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 3,31 (дд, J=17 и 7 Гц: 1H); 3,45-3,60 (м: 1H); 3,53 (дд, J=17 и 7 Гц: 1H); 3,85 (м: 1H); 4,10 (м: 1H); 4,32 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,75-4,85 (м: 3H); 5,31 (д, J=9 Гц: 1H); 5,76 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 6,00 (м: 1H); 6,21 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,11 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-иод-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамин II_B может быть получен следующим образом.

Следуя аналогичной методике примера 4, но исходя из раствора 7,2 г тетра-н-бутиламмониййодида в 60 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 3 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамина II_B (полученного как описано в примере 1), затем, по каплям и при температуре 0°C, добавляют 1,8 см³ трифторида диэтиламиносульфида. После перемешивания в течение 20 мин при температуре 0°C и аналогичной обработки по примеру 4 получают 10,5 г масла оранжевого цвета, которое перемешивают в течение 15 мин в 30 см³ смеси циклогексан/этилацетат (60/40). После фильтрования и концентрирования фильтрата при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 5,5 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: циклогексан/этилацетат (60/40, по объему)]. Получают 1,81 г (16R)-16-дезоксо-16-иод-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 105°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,05 (с: 9H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,41 (с: 3H); 1,70-1,95 (м: 4H); 1,96 (м: 1H); 2,14 (м: 1H); 2,33 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 3,20 (дд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,38 (дд, J=17 и 8 Гц: 1H); 3,45 (м: 1H); 3,79 (м: 1H); 4,03 (м: 1H); 4,17 (м: 1H); 4,54 (м: 1H); 4,71 (д т,

J=9 и 3 Гц: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 2,5 Гц: 1H); 4,75-4,85 (м: 1H); 5,30 (д, J=9 Гц: 1H); 5,55 (м: 1H); 5,81 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,99 (м: 1H); 6,11 (д, J=16 Гц: 1H); 6,49 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 7,30-7,45 (м: 6H); 7,63 (дд, J=7 и 1,5 Гц: 2H); 7,69 (дд, J=7 и 1,5 Гц: 2H); 8,08 (с: 1H).

Пример 8. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-пристинамицин II_A.

К раствору 0,97 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина II_A в 8 см³ тетрагидрофурана при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 0,2 см³ уксусной кислоты и 0,6 г тригидрата тетра-н-бутиламмонийфторида. После перемешивания в течение 168 ч реакционную смесь выливают в 50 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу декантируют и водную фазу экстрагируют 30 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (95/2,5/2,5, по объему)]. Получают 0,38 г твердого вещества желтого цвета, к которому добавляют 0,21 г полученного в идентичном опыте вещества. После перемешивания в диэтиловом эфире, фильтрации и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 0,58 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_A в виде твердого вещества светло-желтого цвета, плавящегося при температуре около 110°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,99 (м: 6H); 1,14 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,77 (с: 3H); 1,85-2,10 (м: 2H); 2,28 (м: 1H); 2,65-2,90 (м: 3H); 3,08 (м: 1H); 3,25 (м: 1H); 3,98 (шир. д, J=17 Гц: 1H); 4,10-4,25 (м: 2H); 4,31 (м: 1H); 4,55-4,80 (м: 2H); 4,90-5,00 (м: 2H); 5,69 (м: 1H); 5,96 (д, J=16 Гц: 1H); 5,99 (д, J=16 Гц: 1H); 6,17 (шир. т, J=3 Гц: 1H); 6,61 (дд, J=16 и 7 Гц: 1H); 7,06 (м: 1H); 7,93 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицин II_A может быть получен следующим образом.

К раствору 65 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина II_A в 700 см³ дихлорметана при температуре 20°C и в атмосфере аргона медленно добавляют 20,5 см³ трифторида диэтиламиносульфида. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь медленно выливают в 1000 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу декантируют и водную фазу экстрагируют 2 раза 500 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 67,62 г твердого вещества оранжевого цвета. После перемешивания твердого вещества в пентане, фильтрации и высушивания при пони-

женном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 65,55 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина II_A в виде твердого вещества желто-оранжевого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,95-1,05 (м: 6H); 1,05 (с: 9H); 1,13 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,28 (с: 3H); 1,80-2,10 (м: 2H); 2,10-2,30 (м: 1H); 2,65-2,85 (м: 3H); 2,90-3,15 (м: 2H); 3,95-4,10 (м: 2H); 4,16 (м: 1H); 4,28 (м: 1H); 4,40-4,60 (м: 2H); 4,99 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 5,05 (д, J=9 Гц: 1H); 5,50 (м: 1H); 5,90 (д, J=16 Гц: 1H); 6,00 (шир. д, J=17 Гц: 1H); 6,16 (т, J=3 Гц: 1H); 6,61 (дд, J=17 и 7 Гц: 1H); 7,02 (т, J=5,5 Гц: 1H); 7,25-7,50 (м: 6H); 7,58 (шир. д, J=7 Гц: 2H); 7,67 (шир. д, J=7 Гц: 2H); 7,89 (с: 1H).

(16S)-16-Гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицин II_A может быть получен следующим образом.

Следуя аналогичной методике примера 1, но исходя из раствора 10 г (16S)-16-гидроксипристинамицина II_A в 100 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 13,2 см³ диизопропилэтиламина, по каплям добавляют 19,7 см³ трет-бутилдифенилхлорсилана и 0,46 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 20 ч и аналогичной обработки по примеру 1 получают 35 г масла каштанового цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (96/2/2, по объему)]. Получают 10,5 г (16S)-16-гидрокси-14-О-(трет-бутилдифенилсилил)пристинамицина II_A в виде твердого вещества бежевого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃, δ в м.д.): 0,90-1,05 (м: 6H); 1,05-1,15 (м: 15H); 1,90-2,05 (м: 3H); 2,54 (м: 1H); 2,66 (м: 1H); 2,76 (м: 1H); 2,82 (дд, J=16 и 11 Гц: 1H); 3,11 (дд, J=16 и 3 Гц: 1H); 3,28 (м: 1H); 3,83 (шир. с: 1H); 4,00-4,15 (м: 2H); 4,50 (м: 1H); 4,57 (м: 1H); 4,81 (м: 1H); 4,94 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 5,38 (м: 1H); 5,63 (д, J=9 Гц: 1H); 5,88 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 5,94 (д, J=16 Гц: 1H); 6,01 (т, J=3 Гц: 1H); 6,34 (м: 1H); 6,47 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,25-7,50 (м: 6H); 7,62 (дд, J=7 и 1,5 Гц: 2H); 7,68 (дд, J=7 и 1,5 Гц: 2H); 8,06 (с: 1H).

(16S)-16-Гидроксипристинамицин II_A может быть получен согласно F. Le Goffic и др., Eur. J. Med.-Chimica Therapeutica; январь-февраль, - 16(1), 69-72 (1981).

Пример 9. Метансульфонат (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-илметил)бензоил]пристинамицина II_B.

К раствору 0,15 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-илметил)бензоил]пристинамицина II_B в 5 см³ метанола при температуре 20°C добавляют 2 см³ 0,1н. раствора метансульфокислоты в этаноле. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток белого цвета,

который перемешивают в 10 см³ диэтилового эфира. После фильтрования, промывания твердого вещества 10 см³ диэтилового эфира и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 0,15 г метансульфоната (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-илметил)бензоил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 150°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,85 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,05 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,54 (м: 1H); 1,75-2,00 (м: 3H); 1,86 (с: 3H); 2,05-2,25 (м: 2H); 2,30-2,45 (м: 1H); 2,32 (с: 3H); 2,78 (м: 1H); 3,05-3,45 (м: 6H); 3,55-3,70 (м: 3H); 3,72 (м: 1H); 3,84 (м: 1H); 3,90-4,05 (м: 3H); 4,47 (массив: 2H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,55 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,66 (м: 1H); 5,81 (шир. д, J=16 Гц: 1H); 6,00 (м: 1H); 6,21 (д, J=16 Гц: 1H); 6,64 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,68 (шир. д, J=7,5 Гц: 2H); 8,08 (шир. д, J=7,5 Гц: 2H); 8,16 (м: 1H); 8,55 (с: 1H); 9,95 (массив: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-илметил)бензоил]пристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 2 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристинамицина II_B в 50 см³ тетрагидрофурана при температуре 20°C добавляют 0,44 г иодида натрия и 0,5 см³ морфолина. После перемешивания в течение 17 ч при кипячении с обратным холодильником реакционную смесь выливают в 50 см³ воды, затем экстрагируют 2 раза 50 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, промывают 2 раза 100 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 2,5 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол (100/0; 99/1 и 98/2, по объему)]. Получают твердое вещество, которое перемешивают в пентане, отфильтровывают и сушат (90 Па) при температуре 30°C, получая 1,69 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-илметил)бензоил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества не совсем белого цвета, плавящегося при температуре около 120°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,30-2,50 (м: 1H); 2,44 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 3,05 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,55 (с: 2H); 3,71 (м: 4H); 3,89 (м: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,79 (шир. д, J=10 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,45 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,70-5,85 (м: 1H); 5,82 (шир. д, J=17 Гц: 1H); 5,94 (м: 1H); 6,06 (дт, J=9,5 и 5 Гц: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H);

7,41 (д, J=8 Гц: 2H); 7,98 (д, J=8 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 5,32 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 150 см³ дихлорметана и 2,1 см³ триэтиламина при температуре 10°C добавляют 2,84 г 4-(хлорметил)бензоилхлорида и 0,095 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 20 ч при температуре 20°C реакционную смесь промывают последовательно 50 см³ воды, 50 см³ 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия, 30 см³ воды и 30 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 7,2 г остатка бежевого цвета, который очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол/ацетонитрил (99/0,5/0,5 и 98/1/1, по объему)]. Получают 4,5 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,40 (м: 1H); 2,76 (м: 1H); 3,04 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,88 (м: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,62 (с: 2H); 4,78 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,44 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,94 (м: 1H); 6,06 (дт, J=9,5 и 5 Гц: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 7,47 (д, J=8 Гц: 2H); 8,02 (д, J=8 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

Пример 10. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(имидазол-1-илметил)бензоил]пристинамицин II_B.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 0,499 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристинамицина II_B (полученного как описано в примере 9) в 30 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,11 г иодида натрия и 0,099 г имидазола. После перемешивания в течение 17 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9 получают 0,5 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Получают твердое вещество, которое перемешивают в диэтиловом эфире, отфильтровывают и сушат (90 Па) при температуре 20°C, получая 0,289 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(имидазол-1-илметил)бензоил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества желтого цвета, плавящегося при температуре около 136°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,39 (м: 1H); 2,76 (м: 1H); 3,04 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,28 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,87 (м: 1H); 4,08 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (шир. д, J=10 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,17 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,19 (с: 2H); 5,43 (д, J=9 Гц: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 5,94 (м: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 6,90 (с: 1H); 7,13 (с: 1H); 7,20 (д, J=8 Гц: 2H); 7,58 (с: 1H); 8,01 (д, J=8 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

Пример 11. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензоил]пристинамицин II_B.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 2 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристинамицина II_B (полученного как описано в примере 9) в 90 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,44 г иодида натрия и раствор 0,65 см³ метилпиперазина в 10 см³ тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 20 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9, получают 2,4 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (99/1, по объему)]. Получают твердое вещество, которое перемешивают в 15 см³ диэтилового эфира, отфильтровывают и сушат (90 Па) при температуре 20°C, получая 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензоил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, плавящегося при температуре около 160°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,25 (м: 6H); 1,95 (с: 3H); 2,30-2,50 (м: 1H); 2,40 (с: 3H); 2,62 (массив: 8H); 2,76 (м: 1H); 3,04 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,59 (с: 2H); 3,88 (м: 1H); 4,08 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,79 (шир. д, J=10 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,44 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,70-5,85 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 5,95 (м: 1H); 6,05 (дт, J=9,5 и 6 Гц: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 7,40 (д, J=8,5 Гц: 2H); 7,97 (д, J=8,5 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

Пример 12. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(диэтиламинотетил)бензоил]пристинамицин II_B.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 0,55 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристинамицина II_B (полученного как описано в примере 9) в 30 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,12 г иодида натрия и 0,17 см³ диэтиламина. После перемешивания в течение 15,5 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9

получают остаток, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Получают твердое вещество, которое перемешивают в 20 см³ пентана, отфильтровывают и сушат (90 Па) при температуре 20°C, получая 0,14 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(диэтиламинотетил)бензоил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, плавящегося при температуре около 150°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,03 (м: 9H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,40 (м: 1H); 2,52 (к, J=7 Гц: 4H); 2,77 (м: 1H); 3,05 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,28 (м: 1H); 3,48 (м: 1H); 3,61 (с: 2H); 3,89 (м: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (шир. д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,17 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,44 (д, J=9 Гц: 1H); 5,77 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 5,92 (м: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,21 (д, J=6 Гц: 1H); 6,50 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,42 (д, J=8 Гц: 2H); 7,96 (д, J=8 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

Пример 13. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[(2S)-2-гидроксиметил]пирролидин-1-илметил}бензоил}пристинамицин II_B.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристинамицина II_B (полученного как описано в примере 9) в 45 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,22 г иодида натрия и раствор 0,29 см³ L-пролинола в 5 см³ тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 12 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9 получают 1,25 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (98/2, по объему)]. Получают твердое вещество, которое перемешивают в 10 см³ диэтилового эфира, отфильтровывают и сушат (90 Па) при температуре 20°C, получая 0,4 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[(2S)-2-гидроксиметил]пирролидин-1-илметил}бензоил}пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 158°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,55-2,05 (м: 8H); 1,96 (с: 3H); 2,17 (м: 1H); 2,29 (м: 1H); 2,41 (м: 1H); 2,77 (м: 2H); 2,96 (м: 1H); 3,05 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 3H); 3,66 (дд, J=11 и 4 Гц: 1H); 3,88 (м: 1H); 4,02 (д, J=13 Гц: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,45 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 5,95 (м: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,38 (д, J=8 Гц: 2H); 7,98 (д, J=8 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

Пример 14. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-пиколиламинометил)бензоил]пристин-амицин II_а.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 2 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристин-амицина II_в (полученного как описано в примере 9) в 20 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,44 г иодида натрия и 1,2 см³ 2-(аминометил)пиридина. После перемешивания в течение 17 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9 получают 2,1 г твердого вещества темно-желтого цвета, которое очищают двумя последовательными операциями флэш-хроматографии [элюент: соответственно, дихлорметан/метанол/ацетонитрил (92/4/4 и 95/2,5/2,5, по объему)]. Получают твердое вещество, которое перемешивают в диэтиловом эфире, отфильтровывают и сушат (90 Па) при температуре 20°C, получая 1,59 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-пиколиламинометил)бензоил]пристин-амицина II_в в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 106°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,40 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 3,05 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,90 (м: 1H); 3,92 (с: 2H); 3,93 (с: 2H); 4,10 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3,5 Гц: 1H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,45 (д, J=9 Гц: 1H); 5,79 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 5,92 (м: 1H); 6,06 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,18 (дд, J=8 и 5 Гц: 1H); 7,30 (д, J=8 Гц: 1H); 7,45 (д, J=9 Гц: 2H); 7,65 (дт, J=8 и 2 Гц: 1H); 7,99 (д, J=8 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H); 8,58 (шир. д, J=5 Гц: 1H).

Пример 15. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(пирролидин-1-ил)бензоил]пристинамицин II_в.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристин-амицина II_в (полученного как описано в примере 9) в 50 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,22 г иодида натрия и 0,24 см³ пирролидина. После перемешивания в течение 7 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9 получают остаток, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (99/1, по объему)]. Таким образом, после перемешивания в 10 см³ пентана, фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 20°C, получают 0,4 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(пирролидин-1-ил)бензоил]пристинамицина II_в в виде твердого вещества желтого цвета, плавящегося при температуре около 170°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,70-2,05 (м: 5H); 1,81 (м: 4H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,40 (м: 1H); 2,53 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 3,04 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,28 (м: 1H); 3,48 (м: 1H); 3,68 (с: 2H); 3,88 (м: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 1 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,17 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,45 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,77 (м: 1H); 5,81 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 5,95 (м: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 7,42 (д, J=8 Гц: 2H); 7,97 (д, J=8 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

Пример 16. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(пиперидин-1-ил)бензоил]пристинамицин II_в.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 0,75 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристин-амицина II_в (полученного как описано в примере 9) в 20 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,16 г иодида натрия и 0,22 см³ пиперидина. После перемешивания в течение 15 ч при температуре 66°C и аналогичной обработки по примеру 9 получают 1 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Таким образом, после перемешивания в диэтиловом эфире, затем в пентане, фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 20°C, получают 0,33 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(пиперидин-1-ил)бензоил]пристинамицина II_в в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 110°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,35-1,70 (м: 6H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,30-2,50 (м: 5H); 2,76 (м: 1H); 3,05 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,52 (с: 2H); 3,89 (м: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,45 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,77 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 5,93 (м: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,40 (д, J=8 Гц: 2H); 7,97 (д, J=8 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

Пример 17. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-[(2-гидроксиэтил)аминометил]бензоил]пристинамицин II_в.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 0,8 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристин-амицина II_в (полученного как описано в примере 9) в 20 см³ тетрагидрофурана, 0,17 г иодида натрия и 0,14 см³ этаноламина и после перемешивания в течение 16 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9 получают 0,8 г твердого вещества бежевого цвета, которое очищают флэш-

хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол (95/5 и 90/10, по объему)]. После перемешивания в диэтиловом эфире, фильтрации и высушивания (90 Па) получают 0,36 г твердого вещества белого цвета, которое очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке Hypersil®, 5 мкм (диаметр колонки = 2 см, длина колонки = 25 см) [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Получают 0,129 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[(2-гидроксиэтил)аминометил]бензоил}пристинамицина Π_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 194°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,70-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,39 (м: 1H); 2,76 (м: 1H); 2,81 (т, J=5,5 Гц: 2H); 3,04 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,28 (м: 1H); 3,48 (м: 1H); 3,67 (т, J=5,5 Гц: 2H); 3,85-3,95 (м: 1H); 3,88 (с: 2H); 4,09 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,78 (шир. д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,17 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,44 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,81 (шир. д, J=16 Гц: 1H); 5,93 (м: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,40 (д, J=8 Гц: 2H); 7,99 (д, J=8 Гц: 2H); 8,13 (с: 1H).

Пример 18. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[(2-диэтиламино)этилтиометил]бензоил}пристинамицин Π_B .

К раствору 0,46 см³ 2-диэтиламиноэтантиола в 10 см³ тетрагидрофурана при температуре 0°C добавляют 0,82 см³ раствора бутиллития (2,5М в гексане). После перемешивания в течение 15 мин добавляют по каплям в течение 15 мин раствор 1,4 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристинамицина Π_B (полученного как описано в примере 9) в 15 см³ тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 6,5 ч при температуре 0°C и 15 ч при температуре 20°C добавляют по каплям раствор, приготовленный как указано выше, но из 0,153 см³ 2-диэтиламиноэтантантиола и 0,205 см³ раствора бутиллития (2,5М в гексане) в 0,5 см³ тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 3,5 ч при температуре 20°C реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который обрабатывают 20 см³ дихлорметана. Полученный раствор промывают 50 см³ воды, затем декантируют. Водную фазу экстрагируют 20 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, промывают 2 раза 70 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,6 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (92/4/4, по объему)]. Таким образом, после перемешивания в пентане, фильтрации и высушивания (2,7 кПа) при температуре 20°C, получают 0,926 г (16R)-

16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[(2-диэтиламино)этилтиометил]бензоил}пристинамицина Π_B в виде твердого вещества бежевого цвета, плавящегося при температуре около 84°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,90-1,05 (м: 12H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,96 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,40 (м: 1H); 2,50 (м: 6H); 2,62 (м: 2H); 2,76 (м: 1H); 3,05 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,77 (с: 2H); 3,89 (м: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,17 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,45 (д, J=9 Гц: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 5,92 (м: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 7,40 (д, J=8,5 Гц: 2H); 7,97 (д, J=8,5 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

Пример 19. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(карбоксиметилтиометил)бензоил]пристинамицин Π_B .

К раствору 0,4 см³ меркаптоуксусной кислоты в 10 см³ тетрагидрофурана при температуре 0°C добавляют 4,64 см³ раствора бутиллития (2,5М в гексане). После перемешивания в течение 15 мин понижают температуру реакционной смеси до -50°C и медленно добавляют по каплям раствор 2 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(хлорметил)бензоил]пристинамицина Π_B (полученного как описано в примере 9) в 10 см³ тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 3 ч при температуре -50°C и 15 ч при температуре 20°C снова понижают температуру реакционной смеси до -50°C и добавляют по каплям раствор, приготовленный как указано выше, при температуре -50°C, но из 0,2 см³ меркаптоуксусной кислоты и 2,32 см³ раствора бутиллития (2,5М в гексане) в 5 см³ тетрагидрофурана. После перемешивания при температуре -50°C в течение 5 ч реакционную смесь выливают в 100 см³ воды и значение pH доводят до 3-4 добавлением 0,1н. водного раствора соляной кислоты. После добавления 20 см³ дихлорметана и 20 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия органическую фазу декантируют и водную фазу экстрагируют 20 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 2,1 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (90/5/5, по объему)]. Таким образом, после перемешивания в диэтиловом эфире, фильтрации и высушивания (90 Па) при температуре 20°C, получают 0,21 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(карбоксиметилтиометил)бензоил]пристинамицина Π_B в виде твердого вещества желтого цвета, плавящегося при температуре около 142°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,17 (м: 1H); 2,39 (м: 1H); 2,76 (м: 1H); 3,05 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,08 (с: 2H); 3,28 (м: 1H); 3,50 (м: 1H); 3,88 (м: 1H); 3,88 (с: 2H); 4,10 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3,5 Гц: 1H); 5,19 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,44 (д, J=9 Гц: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,83 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 6,00 (м: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,41 (д, J=8 Гц: 2H); 7,97 (д, J=8 Гц: 2H); 8,16 (с: 1H).

Пример 20. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[(2-диэтиламино)этоксиметил]бензоил}пристинамицина II_B.

К раствору 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-пристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 15 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют 0,6 г 4-((2-диэтиламино)этоксиметил)бензойной кислоты, 0,05 г 4-диметиламинопиридина, 0,43 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 2 г сульфата магния. После перемешивания в течение 40 ч при температуре 20°C добавляют 0,24 г 4-((2-диэтиламино)этоксиметил)бензойной кислоты, 0,025 г 4-диметиламинопиридина и 0,2 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида. После перемешивания в течение дополнительных 3 ч при температуре 20°C реакционную смесь фильтруют и нерастворимую часть промывают 20 см³ дихлорметана. Фильтрат промывают 3 раза 100 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,5 г твердого вещества бежевого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол/ацетонитрил (90/5/5 и 84/8/8, по объему)]. Таким образом, после перемешивания в 20 см³ диэтилового эфира, фильтрования и высушивания получают 0,86 г твердого вещества белого цвета, которое растворяют в 20 см³ дихлорметана. Полученный раствор промывают 2 раза 50 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 0,67 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[(2-диэтиламино)этоксиметил]бензоил}пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 76°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,05 (т, J=7 Гц: 6H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,40 (м: 1H); 2,60 (к, J=7 Гц: 4H); 2,72 (т, J=6,5 Гц: 2H); 2,77 (м: 1H); 3,04 (дт, J=17,5 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,59 (т, J=6,5 Гц: 2H); 3,89 (м: 1H); 4,09 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,59 (с: 2H); 4,79 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3,5 Гц: 1H); 5,18

(неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,45 (д, J=9 Гц: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,92 (м: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 7,41 (д, J=8 Гц: 2H); 7,99 (д, J=8 Гц: 2H); 8,14 (с: 1H).

4-[(2-Диэтиламино)этоксиметил]бензойная кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 3,67 г метил 4-[(2-диэтиламино)этоксиметил]бензоата в 50 см³ метанола при температуре 20°C добавляют 28 см³ 1н. водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 2,5 ч при температуре 20°C значение pH реакционной смеси устанавливают равным 5 добавлением 29 см³ 1н. водного раствора соляной кислоты. Реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который перемешивают в 50 см³ метанола. После отфильтровывания нерастворимой части, фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который перемешивают в 50 см³ дихлорметана. После отфильтровывания нерастворимой части, фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 3,5 г 4-[(2-диэтиламино)этоксиметил]бензойной кислоты в виде масла желтого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (300 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 1,07 (т, J=7,5 Гц: 6H); 2,79 (к, J=7,5 Гц: 4H); 2,93 (т, J=6,5 Гц: 2H); 3,66 (т, J=6,5 Гц: 2H); 4,57 (с: 2H); 7,42 (д, J=8 Гц: 2H); 7,92 (д, J=8 Гц: 2H).

Метил 4-[(2-диэтиламино)этоксиметил]бензоат может быть получен следующим образом.

К раствору 5,8 см³ N,N-диэтилэтанолamina в 15 см³ диметилформамида при температуре 0°C добавляют 2,64 г гидроксида натрия (60 мас.%, в вазелиновом масле). После перемешивания в течение 1 ч при температуре 0°C добавляют по каплям в течение 20 мин раствор 10 г метил 4-(бромметил)бензоата в 10 см³ диметилформамида, затем 50 см³ диметилформамида. После перемешивания в течение 17 ч при температуре 20°C добавляют 100 см³ метанола, затем реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая масло желтого цвета, которое разбавляют 200 см³ этилацетата. Полученный раствор промывают 300 см³ воды. Водную фазу декантируют, затем экстрагируют 100 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют, промывают 2 раза 500 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 10 г масла желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол (96/4 и 90/10, по объему)]. Таким образом получают 3,67 г метил 4-[(2-диэтиламино)этоксиметил]бензоата в виде масла желтого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 1,02 (т, J=7,5 Гц: 6H); 2,58 (к, J=7,5 Гц: 4H); 2,70 (т, J=6 Гц: 2H); 3,57 (т, J=6 Гц: 2H); 3,88 (с: 3H); 4,56 (с: 2H); 7,38 (д, J=8 Гц: 2H); 7,99 (д, J=8 Гц: 2H).

Пример 21. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(морфолин-4-илметил)бензоил]пристин-амицин II_B.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(хлорметил)бензоил]пристин-амицина II_B в 25 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,212 г иодида натрия и 0,253 см³ морфолина. После перемешивания в течение 16 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9 получают 1 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол/ацетонитрил (100/0/0, затем 98/1/1, по объему)]. Таким образом получают 0,8 г твердого вещества желтого цвета, которое после перемешивания в 10 см³ диэтилового эфира, фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 20°C, дает 0,68 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(морфолин-4-илметил)бензоил]пристинамина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 198°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,96 (с: 3H); 2,17 (м: 1H); 2,35-2,50 (м: 1H); 2,46 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 3,05 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,45-3,60 (м: 1H); 3,54 (с: 2H); 3,72 (м: 4H); 3,88 (м: 1H); 4,10 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,45 (д, J=9 Гц: 1H); 5,79 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,93 (м: 1H); 6,06 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 7,40 (т, J=8 Гц: 1H); 7,56 (шир. д, J=8 Гц: 1H); 7,92 (шир. д, J=8 Гц: 1H); 7,96 (шир. с: 1H); 8,14 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(хлорметил)бензоил]пристинамина II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 5 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-пристинамина II_B (полученного как описано в примере 1) в 250 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют 2 см³ триэтиламина, 2 см³ 3-(хлорметил)бензоилхлорида и 0,23 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 24 ч при температуре 20°C реакционную смесь промывают 3 раза 120 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая твердое вещество желтого цвета, которое перемешивают в 50 см³ диэтилового эфира. После фильтрования, промывания твердого вещества 2 раза 10 см³ диэтилового эфира и высушивания при пониженном давлении

(2,7 кПа) при температуре 20°C получают 5,56 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(хлорметил)бензоил]пристинамина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 190°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,80-2,05 (м: 5H); 1,96 (с: 3H); 2,17 (м: 1H); 2,40 (м: 1H); 2,76 (м: 1H); 3,05 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,50 (м: 1H); 3,88 (м: 1H); 4,10 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,63 (с: 2H); 4,79 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,84 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,45 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,77-5,85 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 5,92 (м: 1H); 6,07 (дт, J=9,5 и 5 Гц: 1H); 6,23 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,46 (т, J=8 Гц: 1H); 7,61 (шир. д, J=8 Гц: 1H); 7,99 (шир. д, J=8 Гц: 1H); 8,04 (шир. с: 1H); 8,14 (с: 1H).

Пример 22. Метансульфонат (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(имидазол-1-илметил)бензоил]пристинамина II_B.

К раствору 0,450 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(имидазол-1-илметил)бензоил]пристинамина II_B в 10 см³ этанола при температуре 20°C добавляют 6,28 см³ 0,1н. раствора метансульфокислоты в этаноле. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который перемешивают в 7 см³ диэтилового эфира. После фильтрования, промывания твердого вещества 2 раза 2 см³ диэтилового эфира и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 0,479 г метансульфоната (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(имидазол-1-илметил)бензоил]пристинамина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 160°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,11 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,96 (с: 3H); 2,17 (м: 1H); 2,37 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 2,86 (с: 3H); 3,05 (м: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,53 (м: 1H); 3,85 (м: 1H); 4,11 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,80 (шир. д, J=10 Гц: 1H); 4,84 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,18 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,35-5,50 (м: 3H); 5,82 (м: 1H); 5,86 (шир. д, J=17 Гц: 1H); 6,07 (м: 1H); 6,11 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,55 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 7,10 (шир.с: 1H); 7,43 (шир. с: 1H); 7,54 (м: 2H); 7,95 (шир. с: 1H); 8,09 (м: 1H); 8,12 (с: 1H); 9,11 (шир. с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(имидазол-1-илметил)бензоил]пристинамина II_B может быть получен следующим образом.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 1,2 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(хлорметил)бензоил]пристинамина II_B (полученного как описано в примере 21) в 30 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,263 г иодида натрия и 0,238 г

имидазола. После перемешивания в течение 16 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9 получают 0,9 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол/ацетонитрил (98/1/1, затем 96/2/2, затем 90/5/5, по объему)]. Таким образом получают 0,53 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(имидазол-1-илметил)бензоил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества желтого цвета, плавящегося при температуре около 125°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,95 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,38 (м: 1H); 2,76 (м: 1H); 3,04 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,28 (м: 1H); 3,50 (м: 1H); 3,86 (м: 1H); 4,10 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 4 Гц: 1H); 5,17 (с: 2H); 5,17 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,43 (д, J=9 Гц: 1H); 5,79 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 5,97 (м: 1H); 6,06 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 6,91 (массив: 1H); 7,11 (шир. с: 1H); 7,32 (шир. д, J=8 Гц: 1H); 7,44 (т, J=8 Гц: 1H); 7,57 (шир. с: 1H); 7,88 (шир. с: 1H); 7,99 (шир. д, J=8 Гц: 1H); 8,14 (с: 1H).

Пример 23. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(диэтиламинотетил)бензоил]пристинамицин II_B.

Следуя аналогичной методике примера 9, но исходя из раствора 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(хлорметил)бензоил]пристинамицина II_B (полученного как описано в примере 21) в 25 см³ тетрагидрофурана, при температуре 20°C добавляют 0,217 г иодида натрия и 0,3 см³ диэтиламина. После перемешивания в течение 16 ч при кипячении с обратным холодильником и аналогичной обработки по примеру 9 получают 1 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол/ацетонитрил (100/0/0, затем 98/1/1, по объему)]. Получают твердое вещество, которое перемешивают в пентане, отфильтровывают и сушат (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 0,313 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(диэтиламинотетил)бензоил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества желтого цвета, плавящегося при температуре около 115°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,05-1,15 (м: 9H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,97 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,41 (м: 1H); 2,56 (м: 4H); 2,77 (м: 1H); 3,05 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,29 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,64 (шир. с: 2H); 3,89 (м: 1H); 4,10 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,19 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,46 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 5,94 (м: 1H); 6,06 (м: 1H); 6,23 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд,

J=16 и 5 Гц: 1H); 7,40 (т, J=8 Гц: 1H); 7,62 (м: 1H); 7,91 (д, J=8 Гц: 1H); 7,97 (шир. с: 1H); 8,14 (с: 1H).

Пример 24. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-илметил)фенилацетил]пристинамицин II_B.

К раствору 0,87 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(галогенметил)фенилацетил]пристинамицина II_B (смесь хлор- и бромпроизводных) в 5 см³ диметилформамида при температуре 20°C добавляют 0,25 см³ морфолина и несколько кристаллов иодида натрия. После перемешивания в течение 15 мин при температуре 85°C реакционную смесь выливают в 90 см³ воды. Водную фазу декантируют, затем экстрагируют 2 раза 50 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют, промывают последовательно 30 см³ воды и 30 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получают 0,91 г твердого вещества коричнево-оранжевого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (92/4/4, по объему)], получая 0,46 г твердого вещества желтого цвета, которое обрабатывают 5 см³ дихлорметана. После фильтрования через целит®, целит® промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 0,42 г твердого вещества желтого цвета, которое перемешивают в течение 15 мин в 5 см³ воды. После фильтрования и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 0,38 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-илметил)фенилацетил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества желтого цвета, плавящегося при температуре около 100°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,60-2,05 (м: 5H); 1,85 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,44 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 2,97 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,22 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 1H); 3,48 (с: 2H); 3,59 (с: 2H); 3,71 (м: 4H); 3,85 (м: 1H); 4,04 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,78 (шир. д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,06 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,31 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,81 (шир. д, J=17 Гц: 1H); 5,93 (м: 1H); 6,18 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 4 Гц: 1H); 7,22 (д, J=8 Гц: 2H); 7,29 (д, J=8 Гц: 2H); 8,12 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(галогенметил)фенилацетил]пристинамицин II_B (смесь хлор- и бромпроизводных) может быть получен следующим образом.

К раствору 2 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-пристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 60 см³ дихлорметана в течение 5 мин добавляют при температуре 20°C и в атмосфере аргона, 1,3 см³ диизопропилэтиламина и 1,75 г 4-(бромметил)фенилацетилхлорида. По-

сле перемешивания в течение 16 ч при температуре 20°C реакцию смесь промывают последовательно 2 раза 25 см³ воды и 25 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получают 2,79 г твердого вещества оранжевого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)], получая 1,3 г твердого вещества желтого цвета, которое обрабатывают 50 см³ этилацетата. Полученный раствор промывают 2 раза 25 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 1,04 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(галогенметил)фенилацетил]пристинамицина II_B (смесь хлор- и бромпроизводных) в виде твердого вещества желтого цвета.

4-(Бромметил)фенилацетилхлорид может быть получен согласно заявке на патент EP 274999.

Пример 25. Метансульфонат (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(2-имидазол-1-илэтокси)ацетил]пристинамицина II_B.

К раствору 0,19 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(2-имидазол-1-илэтокси)ацетил]пристинамицина II_B в 8 см³ этанола при температуре 20°C добавляют 0,26 см³ 1,09н. раствора метансульфокислоты в этаноле. После перемешивания в течение 10 мин реакцию смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая маслянистый остаток, который перемешивают в 5 см³ диэтилового эфира. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом полученное твердое вещество перемешивают в 5 см³ диэтилового эфира, после чего отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 0,189 г метансульфоната (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(2-имидазол-1-илэтокси)ацетил]пристинамицина II_B в виде порошка белого цвета, плавящегося при температуре около 115°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,95 (м: 6H); 1,12 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,50-2,25 (м: 7H); 1,86 (с: 3H); 2,79 (м: 1H); 2,83 (с: 3H); 3,02 (м: 1H); 3,26 (м: 1H); 3,58 (м: 1H); 3,72 (м: 1H); 3,80-3,90 (м: 2H); 4,00-4,15 (м: 3H); 4,34 (м: 1H); 4,50-4,60 (м: 2H); 4,80-4,90 (м: 2H); 4,90-5,00 (м: 1H); 4,94 (шир. д, J=10 Гц: 1H); 5,75-5,95 (м: 2H); 6,06 (шир. д, J=16 Гц: 1H); 6,12 (д, J=16 Гц: 1H); 6,65 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 6,95 (м: 1H); 7,30 (шир. с: 1H); 7,36 (шир. с: 1H); 8,12 (с: 1H); 9,18 (шир. с: 1H); 14,73 (шир. массив: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[(2-имидазол-1-илэтокси)ацетил]пристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 1,3 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[2-хлорэтоксиацетил]пристинамицина II_B в 6,5 см³ диметилсульфоксида при температуре 20°C добавляют 0,41 г имидазола и несколько кристаллов иодида натрия. После перемешивания в течение 4 ч при температуре 60°C добавляют 0,3 г иодида натрия. После перемешивания еще в течение 4 ч при температуре 60°C, 72 ч при температуре 85°C, затем 60 ч при температуре 20°C, реакцию смесь выливают в смесь 35 см³ воды со льдом, потом добавляют 0,17 г бикарбоната натрия. После фильтрования, промывания твердого вещества водой, затем высушивания на воздухе получают маслянистый остаток, который разбавляют 30 см³ дихлорметана. После концентрирования при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 1,23 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния Амикон®, 20-40 Å [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (88/6/6, по объему)]. Таким образом получают 0,64 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(2-имидазол-1-илэтокси)ацетил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 5H); 1,89 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, J=17 и 6,5 Гц: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,51 (м: 1H); 3,75-3,90 (м: 3H); 4,03 (AB-система ограниченная: 2H); 4,07 (м: 1H); 4,17 (т, J=5 Гц: 2H); 4,55 (м: 1H); 4,75-4,85 (м: 2H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,24 (д, J=9 Гц: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,80-5,95 (м: 1H); 5,87 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 6,18 (д, J=16 Гц: 1H); 6,31 (м: 1H); 6,56 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,01 (с: 1H); 7,08 (с: 1H); 7,59 (с: 1H); 8,12 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[2-хлорэтоксиацетил]пристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 5,32 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 130 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют 3,1 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 0,61 г 4-диметиламинопиридина и 2,08 г 2-хлорэтоксиксусной кислоты в виде раствора в 20 см³ дихлорметана. После перемешивания в течение 1 ч при температуре 20°C реакцию смесь фильтруют и остаток промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 7,68 г твердого вещества оранжевого цвета, которое очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния Амикон®, 20-40 Å [элюент: дихлорметан/этилацетат (50/50, по объему)]. Таким образом получают 4,68 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[2-хлорэтоксиацетил]пристинамицина II_B в виде порошка белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,70-2,05 (м: 5H); 1,90 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,26 (м: 1H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,50 (м: 1H); 3,67 (т, J=6 Гц: 2H); 3,80-3,90 (м: 1H); 3,83 (т, J=6 Гц: 2H); 4,05 (м: 1H); 4,14 (AB-система неограниченная, J=13 Гц: 2H); 4,52 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,12 (не-разрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,31 (шир. д, J=9 Гц: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 5,85-5,95 (м: 2H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

2-Хлорэтоксиксусная кислота может быть получена согласно E.J. Corey и Christopher J. Helal, *Tetrahedron Letters*, Vol. 37, № 28, pp. 4837-4840, 1996.

Пример 26. (16R)-14-O-{3,3-Диметил-3-[4,6-диметил-2-(4-морфолин-4-илбутирилокси)фенил]пропионил}-16-дезоксо-16-фторпрестинамицин П_В.

К раствору 1,6 г (16R)-14-O-{3-[2-(4-бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропионил}-16-дезоксо-16-фторпрестинамицина П_В в 8 см³ диметилсульфоксида добавляют при температуре 20°C и в атмосфере аргона 0,48 см³ морфолина. После перемешивания в течение 30 мин при температуре 60°C реакционную смесь выливают в 300 см³ смеси воды со льдом. Осадок отфильтровывают, промывают два раза 20 см³ дистиллированной воды, затем растворяют в 150 см³ дихлорметана. Полученный раствор промывают три раза 20 см³ дистиллированной воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,7 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (94/6, по объему)]. Получают твердое вещество, которое, после перемешивания в диизопропиловом эфире, фильтрации и высушивания (2,7 кПа) при температуре 20°C, приводит к 0,52 г (16R)-14-O-{3,3-диметил-3-[4,6-диметил-2-(4-морфолин-4-илбутирилокси)фенил]пропионил}-16-дезоксо-16-фторпрестинамицина П_В в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 88°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,40-1,60 (м: 1H); 1,56 (с: 3H); 1,58 (с: 3H); 1,75-2,05 (м: 7H); 1,80 (с: 3H); 2,14 (м: 1H); 2,25 (с: 3H); 2,40-2,50 (м: 6H); 2,54 (с: 3H); 2,63 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,70-2,80 (м: 1H); 2,75 (д, J=15 Гц: 1H); 2,85 (д, J=15 Гц: 1H); 2,91 (м: 1H); 3,15 (м: 1H); 3,45 (м: 1H); 3,73 (т, J=5 Гц: 4H); 3,86 (м: 1H); 4,01 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,70-4,95 (м: 1H); 4,77 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,80 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,11 (д, J=9 Гц: 1H); 5,66 (м: 1H); 5,71 (м: 1H); 5,81 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,93 (м: 1H); 6,12 (д, J=16 Гц: 1H); 6,50 (дд,

J=17 и 5 Гц: 1H); 6,61 (д, J=1,5 Гц: 1H); 6,81 (шир. с: 1H); 8,12 (с: 1H).

(16R)-14-O-{3-[2-(4-Бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропионил}-16-дезоксо-16-фторпрестинамицин П_В может быть получен следующим образом.

К раствору 2,7 г 3-[2-(4-бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропионовой кислоты в 150 см³ дихлорметана добавляют при температуре 20°C и в атмосфере аргона 1,2 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 2,06 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпрестинамицина П_В (полученного как описано в примере 1) и 0,07 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь фильтруют для удаления нерастворимой части. Фильтрат промывают четыре раза 25 см³ дистиллированной воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 4,6 г остатка, который очищают двумя последовательными операциями флэш-хроматографии [элюент: дихлорметан/метанол (96/4, затем 97/3, по объему)]. Получают 1,6 г (16R)-14-O-{3-[2-(4-бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропионил}-16-дезоксо-16-фторпрестинамицина П_В в виде твердого вещества кремового цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,45-2,05 (м: 12H); 1,79 (с: 3H); 2,13 (м: 1H); 2,24 (с: 3H); 2,29 (м: 2H); 2,54 (с: 3H); 2,70-2,90 (м: 5H); 2,91 (м: 1H); 3,15 (м: 1H); 3,45 (м: 1H); 3,56 (т, J=6,5 Гц: 2H); 3,86 (м: 1H); 4,01 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,75-4,95 (м: 1H); 4,77 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,80 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,12 (д, J=9 Гц: 1H); 5,60-5,75 (м: 2H); 5,81 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 5,92 (м: 1H); 6,13 (д, J=16 Гц: 1H); 6,50 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 6,59 (д, J=1,5 Гц: 1H); 6,82 (д, J=1,5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

3-[2-(4-Бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропионовая кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 2,3 г 3-[2-(4-бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропаноля в 200 см³ ацетона при температуре 20°C добавляют по каплям раствор 1 г перманганата калия в смеси 46 см³ дистиллированной воды и 30 см³ ацетона. После перемешивания в течение 24 ч к реакционной смеси добавляют 100 см³ дистиллированной воды, подкисляют до значения pH, равного 1-2, добавлением 1н. водного раствора соляной кислоты, затем экстрагируют пять раз 100 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 2,7 г 3-[2-(4-бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропионовой кислоты в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): (2 конформера в соотношении 80-20): 1,58 и

1,59 (2с: 6Н в целом); 2,23 и 2,24 (2с: 3Н в целом); 2,29 (м: 2Н); 2,54 и 2,55 (2с: 3Н в целом); 2,78 (т, J=7 Гц: 2Н); 2,84 и 2,87 (2с: 2Н в целом); 3,55 (т, J=6,5 Гц: 2Н); 6,57 и 6,59 (2 шир. с: 1Н в целом); 6,81 и 6,83 (2 шир. с: 1Н в целом).

3-[2-(4-Бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропаналь может быть получен следующим образом.

К суспензии 3,1 г пиридинийхлорхромата в 900 см³ дихлорметана при температуре 24°C добавляют по каплям раствор 2,5 г 3-[2-(4-бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропан-1-ола в 160 см³ дихлорметана. После перемешивания в течение 2 ч при температуре 24°C реакционную смесь фильтруют с использованием 630 г диоксида кремния (гранулометрия 0,063-0,2 мм), элюируя последовательно чистым дихлорметаном, затем смесью дихлорметана и этилацетата (80/20, по объему). Таким образом получают 2,4 г 3-[2-(4-бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропаналя в виде бесцветного вязкого масла.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): (2 конформера в соотношении 80-20): 1,57 (с: 6Н); 2,25 (с: 3Н); 2,29 (м: 2Н); 2,55 (с: 3Н); 2,78 (т, J=7 Гц: 2Н); 2,80-2,90 (м: 2Н); 3,56 (т, J=6 Гц: 2Н); 6,59 и 6,61 (2 шир. с: 1Н в целом); 6,85 и 6,87 (2 шир.с: 1Н в целом); 9,55 (шир.с: 1Н).

3-[2-(4-Бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропан-1-ол может быть получен следующим образом.

К раствору 5,4 г 4-бромбутирата 2-{3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1,1-диметилпропил}-3,5-диметилфенола в 60 см³ дихлорметана добавляют по каплям, при температуре 0°C и в атмосфере аргона, 2,24 см³ тригидрофторида триэтиламина. После перемешивания в течение 42 ч при температуре 20°C реакционную смесь фильтруют с использованием 750 г диоксида кремния (гранулометрия 0,063-0,2 мм), элюируя последовательно дихлорметаном, затем смесью дихлорметан/этилацетат (90/10, по объему). Таким образом получают 2,6 г 3-[2-(4-бромбутирилокси)-4,6-диметилфенил]-3,3-диметилпропан-1-ола в виде бесцветного вязкого масла.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): (2 конформера в соотношении 80-20): 1,50 и 1,52 (2 с: 6Н в целом); 2,00-2,10 (м: 2Н); 2,23 и 2,24 (2 с: 3Н в целом); 2,30 (м: 2Н); 2,54 (с: 3Н); 2,78 (т, J=7 Гц: 2Н); 3,50-3,60 (м: 4Н); 6,55 и 6,56 (2 шир. с: 1Н в целом); 6,82 и 6,84 (2 шир. с: 1Н в целом).

4-Бромбутират 2-{3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1,1-диметилпропил}-3,5-диметилфенола может быть получен следующим образом.

К раствору 3,22 г 2-{3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1,1-диметилпропил}-3,5-диметилфенола в 60 см³ тетрагидрофурана добавляют, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, маленькими порциями 0,32 г гидрида

натрия (75% в минеральном масле), затем спустя 15 мин добавляют 1,16 см³ 4-бромбутирилхлорида. После перемешивания в течение 40 мин добавляют 100 см³ диэтилового эфира, 10 см³ дистиллированной воды и 10 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия. После перемешивания органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который фильтруют с использованием 75 г диоксида кремния (гранулометрия 0,063-0,2 мм), элюируя последовательно циклогексаном, затем смесью циклогексан/этилацетат (90/10, по объему). Таким образом получают 2 г 4-бромбутирата 2-{3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1,1-диметилпропил}-3,5-диметилфенола в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР-спектр (300 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): (2 конформера в соотношении 80-20): 0,00 и 0,03 (2 с: 6Н в целом); 0,87 и 0,89 (2 с: 9Н в целом); 1,45-1,55 (м: 6Н); 2,05 (т, J=7,5 Гц: 2Н); 2,24 и 2,25 (2 с: 3Н в целом); 2,31 (м: 2Н); 2,54 (с: 3Н); 2,77 (т, J=7,5 Гц: 2Н); 3,40-3,65 (м: 4Н); 6,56 и 6,58 (2 шир. с: 1Н в целом); 6,81 и 6,83 (2 шир. с: 1Н в целом).

2-{3-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-1,1-диметилпропил}-3,5-диметилфенол может быть получен согласно K.L. Amsberry, A.E. Gerstenberger, R.T. Borchardt, Pharm. Res., 8(4), 455-61 (1991).

Пример 27. Метансульфонат (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-ил)бутирил]пристинамина II_B.

К раствору 0,453 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-ил)бутирил]пристинамина II_B в 10 см³ этанола при температуре 20°C добавляют 6,58 см³ 0,1н. раствора метансульфокислоты в этаноле. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который перемешивают в 10 см³ диэтилового эфира. После фильтрования, промывания твердого вещества 4 см³ диэтилового эфира и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 0,506 г метансульфоната (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-ил)бутирил]пристинамина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 122°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 0,99 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,60-2,00 (м: 5Н); 1,89 (с: 3Н); 2,10-2,30 (м: 4Н); 2,48 (т, J=7 Гц: 2Н); 2,77 (м: 1Н); 2,82 (с: 3Н); 2,88 (м: 2Н); 2,99 (дт, J=17 и 6 Гц: 1Н); 3,13 (м: 2Н); 3,23 (дт, J=17 и 6 Гц: 1Н); 3,45-3,60 (м: 3Н); 3,82 (м: 1Н); 3,95-4,20 (м: 5Н); 4,53 (м: 1Н); 4,79 (дд, J=10 и 2 Гц: 1Н); 4,83 (дд, J=9 и 3,5 Гц: 1Н); 5,11 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1Н); 5,28 (д, J=10 Гц: 1Н); 5,75-5,85

(м: 2H); 5,84 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 6,09 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,53 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,11 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-ил)бутирил]пристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 1,3 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-пристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 35 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют 0,512 г гидрохлорида 4-(морфолин-4-ил)масляной кислоты и 0,343 см³ триэтиламина в виде раствора в 35 см³ дихлорметана, 0,503 г N,N'-дициклогексилкарбодимида и 0,03 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 16 ч при температуре 20°C реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток обрабатывают 10 см³ дихлорметана, затем фильтруют. Фильтрат разбавляют 40 см³ дихлорметана, промывают 50 см³ воды, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол/ацетонитрил (98/1/1, затем 96/2/2, затем 94/3/3, по объему)]. Таким образом получают 0,584 г твердого вещества белого цвета, которое обрабатывают 20 см³ дихлорметана. Полученный раствор промывают 20 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая после перемешивания в пентане, фильтрования и высушивания (2,7 кПа) при температуре 20°C 0,524 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(морфолин-4-ил)бутирил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 100°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,60-2,05 (м: 7H); 1,89 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,23 (м: 1H); 2,35 (м: 4H); 2,43 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,71 (м: 4H); 3,85 (м: 1H); 4,07 (м: 1H); 4,54 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,11 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,30 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,76 (м: 1H); 5,81 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 5,95 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

Гидрохлорид 4-(морфолин-4-ил)масляной кислоты может быть получен согласно Raj K. Razdan, Barbara Zitko Terris, Harry G. Pars, J. Med. Chem. 1976, 19(4), 454-461.

Пример 28. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-(4-имидазол-1-илбутирил)пристинамицин II_B.

К раствору 600 мг (16R)-14-О-(4-бромбутирил)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B в 2,5 см³ диметилформамида добавляют 150 мг имидазола. После перемешивания в течение 4 ч при температуре 60°C добавляют до-

полнительные 0,5 г имидазола и продолжают перемешивать в течение 2 ч при температуре 65°C. Смесь концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который обрабатывают 20 см³ дистиллированной воды и 25 см³ дихлорметана. Органическую фазу декантируют, затем промывают 2 раза 20 см³ дистиллированной воды. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,13 г твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (98/2, по объему, затем 95/5, по объему)]. Таким образом получают 325 мг продукта, который перемешивают в диэтиловом эфире, отфильтровывают, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 248 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(4-имидазол-1-илбутирил)пристинамицина II_B в виде твердого вещества бежевого цвета, плавящегося при температуре 125°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,60-2,05 (м: 5H); 1,90 (с: 3H); 2,00-2,35 (м: 2H); 2,08 (м: 2H); 2,26 (м: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, J=17 и 6,5 Гц: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,50 (м: 1H); 3,94 (м: 1H); 4,01 (т, J=7 Гц: 2H); 4,06 (м: 1H); 4,54 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,11 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,28 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,78 (м: 1H); 5,84 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 6,09 (м: 1H); 6,20 (д, J=16 Гц: 1H); 6,53 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 6,91 (с: 1H); 7,07 (с: 1H); 7,44 (с: 1H); 8,12 (с: 1H).

(16R)-14-О-(4-Бромбутирил)-16-дезоксо-16-фторпристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 5 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 150 см³ дихлорметана добавляют 2,64 см³ триэтиламина, затем 2,3 см³ хлорангидрида 4-броммасляной кислоты. После перемешивания в течение 18 ч при температуре 25°C добавляют дополнительные 1,32 см³ триэтиламина и 1,15 см³ хлорангидрида 4-броммасляной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при температуре 25°C, затем промывают 2 раза 100 см³ дистиллированной воды. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 8,19 г масла коричневого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Таким образом получают 3,4 г продукта, который перемешивают с диизопропиловым эфиром, фильтруют, сушат, затем очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (98/2, по объему)]. Таким образом получают после перемешивания в диизопропиловом эфире, фильтрования и высушивания при температуре 20°C (90 Па) 1,32 г (16R)-14-О-(4-

бромбутирил)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина Π_B в виде твердого вещества не совсем белого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 ; δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,10 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 5H); 1,89 (с: 3H); 2,10-2,35 (м: 2H); 2,17 (м: 2H); 2,49 (м: 2H); 2,77 (м: 1H); 2,99 (м: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,45-3,55 (м: 1H); 3,47 (т, $J=6,5$ Гц: 2H); 3,86 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,54 (м: 1H); 4,78 (дд, $J=10$ и 1,5 Гц: 1H); 4,82 (дд, $J=9$ и 3 Гц: 1H); 5,13 (неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц: 1H); 5,31 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,77 (м: 1H); 5,82 (дд, $J=16$ и 2 Гц: 1H); 5,93 (м: 1H); 6,20 (д, $J=15$ Гц: 1H); 6,52 (дд, $J=16$ и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

Пример 29. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-ил]бутирил]пристинамицин Π_B .

К раствору 680 мг (16R)-14-О-(4-бромбутирил)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина Π_B (полученного как описано в примере 28) в 3 см³ диметилформамида добавляют 590 мг 1-(пирролидинокарбонилметил)пиперазина. После перемешивания в течение 4 ч при температуре 60°C смесь концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который обрабатывают 40 см³ дистиллированной воды и 20 см³ дихлорметана. После добавления хлорида натрия водную фазу декантируют, затем экстрагируют 2 раза 20 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1 г твердого вещества каштанового цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Таким образом получают 650 мг продукта, который перемешивают в диэтиловом эфире в течение 1 ч, фильтруют, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 413 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-ил]бутирил]пристинамицина Π_B в виде твердого вещества не совсем белого цвета, плавящегося при температуре 128°C.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 ; δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,10 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,60-2,05 (м: 11H); 1,88 (с: 3H); 2,10-2,35 (м: 2H); 2,32 (т, $J=7,5$ Гц: 2H); 2,40 (массив: 2H); 2,50-2,70 (массив: 8H); 2,75 (м: 1H); 2,99 (дт, $J=17$ и 6 Гц: 1H); 3,12 (с: 2H); 3,24 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 5H); 3,86 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (дд, $J=10$ и 1,5 Гц: 1H); 4,82 (дд, $J=9$ и 3 Гц: 1H); 5,09 (неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц: 1H); 5,29 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,83 (дд, $J=17$ и 1,5 Гц: 1H); 6,05 (м: 1H); 6,18 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,52 (дд, $J=17$ и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

Пример 30. Метансульфонат (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(морфолин-4-ил)пентаноил]пристинамицина Π_B .

К раствору 0,79 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(морфолин-4-ил)пентаноил]пристинамицина Π_B в 15 см³ этанола при температуре 20°C добавляют 11 см³ 0,1н. раствора метансульфонокислоты в этаноле. После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который перемешивают в 10 см³ диэтилового эфира. После фильтрования, промывания твердого вещества 5 см³ диэтилового эфира и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 0,89 г метансульфоната (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(морфолин-4-ил)пентаноил]пристинамицина Π_B в виде твердого вещества не совсем белого цвета, плавящегося при температуре около 120°C (разложение).

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$; δ в м.д.): 0,85 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 0,94 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,03 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,45-1,70 (м: 5H); 1,70-2,25 (м: 6H); 1,77 (с: 3H); 2,32 (с: 3H); 2,39 (т, $J=7$ Гц: 2H); 2,77 (м: 1H); 2,95-3,50 (м: 8H); 3,50-3,70 (м: 4H); 3,80 (м: 1H); 3,90-4,05 (м: 3H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,09 (неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц: 1H); 5,42 (д, $J=9,5$ Гц: 1H); 5,62 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,80 (шир. д, $J=16$ Гц: 1H); 6,18 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,62 (дд, $J=16$ и 4 Гц: 1H); 8,15 (м: 1H); 8,52 (с: 1H); 9,46 (шир. массив: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(морфолин-4-ил)пентаноил]пристинамицин Π_B может быть получен следующим образом.

К раствору 2 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-хлорпентаноил]пристинамицина Π_B в 30 см³ тетрагидрофурана при температуре 20°C добавляют 0,46 г иодида натрия и 0,54 см³ морфолина. После перемешивания в течение 27 ч при кипячении с обратным холодильником добавляют дополнительные 0,54 см³ морфолина. После перемешивания в течение дополнительных 16 ч при кипячении с обратным холодильником добавляют 1 см³ диметилформамида и 0,54 см³ морфолина. После перемешивания еще в течение 24 ч при кипячении с обратным холодильником реакционную смесь разбавляют 20 см³ дихлорметана и промывают 50 см³ воды. Органическую фазу декантируют и водную фазу экстрагируют 50 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, промывают 3 раза 150 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 2 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (92/4/4, по объему)]. Таким образом, после перемешивания в пентане, фильтрования и высушивания (2,7 кПа) при температуре 20°C, получают 0,81 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(морфолин-4-

ил)пентаноил]пристинамицина P_B в виде твердого вещества бежевого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 ; δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,10 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,52 (м: 2H); 1,55-2,05 (м: 7H); 1,89 (с: 3H); 2,10-2,35 (м: 2H); 2,32 (м: 4H); 2,42 (массив: 4H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, $J=17$ и 6 Гц: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,48 (м: 1H); 3,72 (т, $J=5$ Гц: 4H); 3,86 (м: 1H); 4,07 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (дд, $J=10$ и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, $J=9$ и 3 Гц: 1H); 5,11 (неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц: 1H); 5,30 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,70-5,85 (м: 2H); 5,82 (дд, $J=16,5$ и 2 Гц: 1H); 5,96 (м: 1H); 6,19 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,51 (дд, $J=16,5$ и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[5-хлорпентаноил]пристинамицин P_B может быть получен следующим образом.

К раствору 4 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина P_B (полученного как описано в примере 1) в 100 cm^3 дихлорметана при температуре 28°C добавляют 2,1 cm^3 триэтиламина, 2 cm^3 5-хлорпентаноилхлорида и 0,18 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 2 ч при температуре 28°C реакционную смесь выливают в 100 cm^3 воды. Органическую фазу декантируют и водную фазу экстрагируют 100 cm^3 дихлорметана. Органические фазы объединяют, промывают 2 раза 200 cm^3 воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 6 г твердого вещества каштанового цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (98/2, по объему)]. Таким образом, после перемешивания в пентане, фильтрования и высушивания (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 3,77 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(5-хлорпентаноил)пристинамицина P_B в виде твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 ; δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,10 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 9H); 1,89 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,24 (м: 1H); 2,33 (т, $J=7$ Гц: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (м: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,55 (т, $J=7$ Гц: 2H); 3,86 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,78 (дд, $J=10$ и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, $J=9$ и 3 Гц: 1H); 5,11 (неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц: 1H); 5,30 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,76 (м: 1H); 5,82 (дд, $J=17$ и 2 Гц: 1H); 5,96 (м: 1H); 6,19 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,51 (дд, $J=17$ и 5 Гц: 1H); 8,13 (с: 1H).

Пример 31. Метансульфонат (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(имидазол-1-ил)пентаноил]пристинамицина P_B .

К раствору 0,66 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(имидазол-1-ил)пентаноил]пристинамицина P_B в 10 cm^3 этанола при температуре 20°C добавляют 10,2 cm^3 0,095N раствора метансульфонокислоты в этаноле. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении

(2,7 кПа), получая остаток, который перемешивают в 20 cm^3 диэтилового эфира. После фильтрования, промывания твердого вещества 5 cm^3 диэтилового эфира и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 0,712 г метансульфоната (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(имидазол-1-ил)пентаноил]пристинамицина P_B в виде твердого вещества желтого цвета, плавящегося при температуре около 126°C (разложение).

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$; δ в м.д.): 0,85 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 0,94 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,03 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,40-1,60 (м: 3H); 1,70-2,30 (м: 8H); 1,76 (с: 3H); 2,32 (с: 3H); 2,37 (т, $J=7$ Гц: 2H); 2,77 (м: 1H); 3,10-3,40 (м: 2H); 3,58 (м: 1H); 3,67 (м: 1H); 3,80 (м: 1H); 3,97 (м: 1H); 4,21 (т, $J=7$ Гц: 2H); 4,65-4,80 (м: 2H); 5,08 (неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц: 1H); 5,40 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,61 (м: 1H); 5,73 (м: 1H); 5,80 (шир. д, $J=16$ Гц: 1H); 6,18 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,63 (дд, $J=16$ и 4 Гц: 1H); 7,72 (шир. с: 1H); 7,80 (шир. с: 1H); 8,15 (т, $J=6$ Гц: 1H); 8,52 (с: 1H); 9,14 (шир. с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(имидазол-1-ил)пентаноил]пристинамицин P_B может быть получен следующим образом.

К раствору 1,4 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-хлорпентаноил]пристинамицина P_B (полученного как описано в примере 30) в 20 cm^3 тетрагидрофурана при температуре 20°C добавляют 0,29 г имидазола и 0,32 г иодида натрия. После перемешивания в течение 20 ч при кипячении с обратным холодильником добавляют 1 cm^3 диметилформамида и 0,29 г имидазола. После перемешивания в течение дополнительных 8,5 ч при кипячении с обратным холодильником добавляют 0,29 г имидазола. После перемешивания еще в течение 15,5 ч при кипячении с обратным холодильником реакционную смесь разбавляют 50 cm^3 дихлорметана, затем промывают 100 cm^3 воды. Органическую фазу декантируют и водную фазу экстрагируют 50 cm^3 дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,6 г твердого вещества оранжевого цвета, которое очищают двумя последовательными операциями флэш-хроматографии [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Таким образом, после перемешивания в диэтиловом эфире, фильтрования и высушивания (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 0,66 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-(имидазол-1-ил)пентаноил]пристинамицина P_B в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 ; δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,11 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,60-2,05 (м: 9H); 1,90 (с: 3H); 2,10-2,25 (м: 2H); 2,31 (т, $J=7$ Гц: 2H); 2,76 (м: 1H); 3,00 (м: 1H); 3,25 (дт, $J=17$ и 5,5 Гц: 1H); 3,51 (м: 1H); 3,84 (м: 1H); 3,94 (т, $J=7$ Гц: 2H);

4,06 (м: 1H); 4,56 (м: 1H); 4,75-4,90 (м: 2H); 5,06 (неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц: 1H); 5,24 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 2H); 5,90 (дд, $J=16$ и 1,5 Гц: 1H); 6,17 (д, $J=15$ Гц: 1H); 6,52 (м: 1H); 6,57 (дд, $J=16$ и 5 Гц: 1H); 6,89 (с: 1H); 7,06 (с: 1H); 7,45 (с: 1H); 8,10 (с: 1H).

Пример 32. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[5-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-ил]пентаноил]пристинамицин Π_B .

К раствору 1,8 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(5-хлорпентаноил)пристинамицина Π_B (полученного как описано в примере 30) в 20 см³ диметилформамида при температуре 20°C добавляют 1,1 г (пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазина и 0,42 г иодида натрия. После перемешивания в течение 27,5 ч при температуре 50°C добавляют 0,55 г (пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазина. После перемешивания в течение дополнительных 27,5 ч при температуре 54°C реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который разбавляют 100 см³ дихлорметана. Полученный раствор промывают 4 раза 300 см³ воды. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,61 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Таким образом, после перемешивания в пентане, фильтрования и высушивания (2,7 кПа) получают 0,726 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[5-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-ил]пентаноил]пристинамицина Π_B в виде твердого вещества бежевого цвета, плавящегося при температуре около 100°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,09 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,51 (м: 2H); 1,55-1,80 (м: 3H); 1,75-2,05 (м: 8H); 1,88 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,23 (м: 1H); 2,25-2,40 (м: 4H); 2,50 (массив: 4H); 2,58 (массив: 4H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, $J=17$ и 6 Гц: 1H); 3,11 (с: 2H); 3,24 (м: 1H); 3,45-3,55 (м: 5H); 3,86 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (дд, $J=10$ и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, $J=9$ и 3 Гц: 1H); 5,09 (неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц: 1H); 5,30 (д, $J=9$ Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,83 (дд, $J=17$ и 1,5 Гц: 1H); 6,04 (м: 1H); 6,19 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,53 (дд, $J=17$ и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

Пример 33. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[(RR,SS)-транс-2-(морфолинометил)-1-циклопропанкарбонил]пристинамицин Π_B (смесь двух диастереоизомеров в соотношении 50/50).

К раствору 2,1 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-пристинамицина Π_B (полученного как описано в примере 1) в 80 см³ дихлорметана добавляют при температуре 20°C и в атмосфере аргона 1,1 г (RR,SS)-транс-2-(морфолинометил)-1-циклопропанкарбонической кислоты, 1,24 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,73 г 4-диметил-

аминопиридина. После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь фильтруют для удаления нерастворимой части, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 4,2 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол (от 98/2 до 95/5, по объему)]. Получают твердое вещество, которое перемешивают в диизопропиловом эфире, отфильтровывают и высушивают (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 1,5 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(RR,SS)-транс-2-(морфолинометил)-1-циклопропанкарбонил]пристинамицина Π_B (смесь двух диастереоизомеров в соотношении 50/50) в виде не совсем белого порошка.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.) (наблюдается наличие двух диастереоизомеров в соотношении 50/50): 0,77 (м: 1H); 0,96 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,00 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,09 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,24 (м: 1H); 1,41 (м: 1H); 1,52 (м: 1H); 1,60-2,05 (м: 5H); 1,87 (с: 3H); 2,05-2,45 (м: 4H); 2,50 (массив: 4H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (м: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,73 (т, $J=5$ Гц: 4H); 3,84 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,75-4,85 (м: 2H); 5,09 (неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц: 1H); 5,30 (м: 1H); 5,70-5,85 (м: 3H); 5,96 и 6,03 (2 м: 1H в целом); 6,19 (д, $J=16$ Гц: 1H); 6,51 (м: 1H); 8,12 (с: 1H).

(RR,SS)-транс-2-(Морфолинометил)-1-циклопропанкарбоническая кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 1,0 г этил (RR,SS)-транс-2-(морфолинометил)-1-циклопропанкарбоксилата в 50 см³ этанола при температуре 20°C добавляют 10 см³ 1н. водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 2 ч при температуре 80°C этанол удаляют при пониженном давлении (2,7 кПа) и остаточную водную фазу промывают 50 см³ этилацетата. В водной фазе устанавливают значение pH, равное 6, добавлением 1н. водного раствора соляной кислоты, после чего концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток два раза обрабатывают 50 см³ толуола и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток обрабатывают 50 см³ этанола при температуре 50°C, нерастворимую часть удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получают 0,9 г (RR,SS)-транс-2-(морфолинометил)-1-циклопропанкарбонической кислоты в виде желтого масла.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,68 (м: 1H); 1,20 (м: 1H); 1,46 (м: 1H); 1,56 (м: 1H); 2,28 (дд, $J=13$ и 8 Гц: 1H); 2,60 (дд, $J=13$ и 5 Гц: 1H); 2,66 (массив: 2H); 2,77 (массив: 2H); 3,78 (т, $J=5$ Гц: 4H).

Этил (RR,SS)-транс-2-(морфолинометил)-1-циклопропанкарбоксилат может быть получен следующим образом.

К раствору 2,82 г этил (RR,SS)-транс-2-формил-1-циклопропанкарбоксилата в 100 см³ дихлорметана добавляют при температуре 20°C и в атмосфере аргона 1,74 см³ морфолина и 6,36 г трис(ацетат-О)гидрида бора натрия. После перемешивания в течение 4 ч добавляют 100 см³ дистиллированной воды. После перемешивания органическую фазу декантируют, затем промывают 100 см³ дистиллированной воды. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получают 1,1 г этил (RR,SS)-транс-2-(морфолинометил)-1-циклопропанкарбоксилата в виде желтого масла.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,76 (м: 1H); 1,20-1,35 (м: 4H); 1,44 (м: 1H); 1,54 (м: 1H); 2,31 (дд, J=13 и 7 Гц: 1H); 2,36 (дд, J=13 и 7 Гц: 1H); 2,50 (шир. т. J=5 Гц: 4H); 3,73 (т, J=5 Гц: 4H); 4,13 (м: 2H).

Пример 34. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[6-(имидазол-1-ил)гексаноил]пристинамицин П_В.

К раствору 1,42 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(6-бромгексаноил)пристинамицина П_В в 7 см³ диметилсульфоксида при температуре 20°C добавляют 0,34 г имидазола и несколько кристаллов иодида натрия. После перемешивания в течение 2 ч при температуре 53°C, затем 16 ч при температуре 20°C реакционную смесь выливают в 35 см³ воды и фильтруют через пористый стеклянный фильтр. Нерастворимую часть промывают водой и растворяют в 70 см³ этилацетата. Полученный в результате раствор экстрагируют 25 см³ 0,1н. водного раствора соляной кислоты. Водную фазу декантируют, экстрагируют 10 см³ этилацетата, затем нейтрализуют 0,5 см³ 5н. водного раствора гидроксида натрия. Водную фазу экстрагируют 2 раза 25 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1 г твердого вещества бледно-желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (88/6/6, по объему)]. Получают 0,59 г твердого вещества белого цвета, которое обрабатывают 5 см³ дихлорметана. Органическую фазу фильтруют через целит®. Целит® промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 0,58 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[6-(имидазол-1-ил)гексаноил]пристинамицина П_В в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 90°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,99 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,27 (м: 2H); 1,60-2,10 (м: 5H); 1,63 (м: 2H); 1,78 (м: 2H); 1,88 (с: 3H); 2,10-2,25 (м: 2H); 2,27 (т, J=7 Гц: 2H); 2,75 (м: 1H); 3,00

(м: 1H); 3,25 (дт, J=17 и 5 Гц: 1H); 3,51 (м: 1H); 3,82 (м: 1H); 3,94 (т, J=7 Гц: 2H); 4,08 (м: 1H); 4,58 (м: 1H); 4,75-4,85 (м: 2H); 5,07 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,20 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75-5,85 (м: 2H); 5,90 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 6,18 (д, J=16 Гц: 1H); 6,56 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 6,77 (м: 1H); 6,90 (с: 1H); 7,10 (с: 1H); 7,45 (с: 1H); 8,12 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-(6-бромгексаноил)пристинамицин П_В может быть получен следующим образом.

К раствору 5,32 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина П_В (полученного как описано в примере 1) в 150 см³ дихлорметана при температуре 28°C добавляют 1,7 см³ триэтиламина и 1,8 см³ 6-бромгексаноилхлорида. После перемешивания в течение 21,5 ч при температуре 23°C добавляют 0,43 см³ триэтиламина и 0,45 см³ 6-бромгексаноилхлорида. После перемешивания дополнительно в течение 21 ч при температуре 28°C реакционную смесь выливают в 50 см³ воды. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 8,05 г твердого вещества коричневого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (96/2/2, по объему)]. Таким образом получают 5,6 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(6-бромгексаноил)пристинамицина П_В в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,48 (м: 2H); 1,60-2,05 (м: 9H); 1,88 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,24 (м: 1H); 2,31 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (м: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,41 (т, J=7 Гц: 2H); 3,49 (м: 1H); 3,86 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,11 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,31 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,95 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 4 Гц: 1H); 8,13 (с: 1H).

Пример 35. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)гексаноил]пристинамицин П_В.

К раствору 1,42 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(6-бромгексаноил)пристинамицина П_В (полученного как описано в примере 34) в 7 см³ диметилсульфоксида при температуре 20°C добавляют 0,67 см³ N-метилпиперазина. После перемешивания в течение 0,5 ч при температуре 60°C реакционную смесь выливают в 35 см³ воды со льдом и экстрагируют 50 см³ дихлорметана. Органическую фазу промывают 25 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,2 г твердого вещества оранжевого цвета, которое растворяют в 30 см³ этилацетата. Полученный в результате раствор

экстрагируют последовательно 20 см³ 0,1н. водного раствора соляной кислоты и 10 см³ воды. Водные фазы объединяют и нейтрализуют 0,4 см³ 5н. водного раствора гидроксида натрия. Водную фазу экстрагируют 2 раза 25 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 0,94 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (90/10, по объему)]. Таким образом получают 0,27 г твердого вещества белого цвета, которое обрабатывают 5 см³ дихлорметана. Органическую фазу фильтруют через целит®. Целит® промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 0,26 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)гексаноил]пристинамина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 95°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,33 (м: 2H); 1,51 (м: 2H); 1,55-2,05 (м: 7H); 1,88 (с: 3H); 2,10-2,65 (м: 14H); 2,29 (с: 3H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (м: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,48 (м: 1H); 3,86 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,30 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,98 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,13 (с: 1H).

Пример 36. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[6-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-ил]гексаноил]пристинамина II_B.

К раствору 1,35 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(6-бромгексаноил)пристинамина II_B (полученного как описано в примере 34) в 7 см³ диметилсульфоксида при температуре 20°C добавляют 1,18 г (пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазина. После перемешивания в течение 3 ч при температуре 60°C реакционную смесь выливают в 35 см³ воды со льдом, затем экстрагируют 2 раза 25 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,53 г смолообразного остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (90/10, по объему)]. Получают 0,96 г клейкой смолы, которую обрабатывают 10 см³ дихлорметана. Этот раствор фильтруют через целит®. Целит® промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая смолу, которую перемешивают последовательно в диэтиловом эфире и пентане. После фильтрования, затем высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 0,78 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[6-[4-(пирролидин-1-ил-

карбонилметил)пиперазин-1-ил]гексаноил]пристинамина II_B в виде твердого вещества желтого цвета, плавящегося при температуре около 80°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,32 (м: 2H); 1,50 (м: 2H); 1,60-2,05 (м: 11H); 1,88 (с: 3H); 2,10-2,40 (м: 6H); 2,50 (массив: 4H); 2,59 (массив: 4H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (м: 1H); 3,12 (с: 2H); 3,24 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 5H); 3,86 (м: 1H); 4,05 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,30 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 6,02 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,13 (с: 1H).

Пример 37. Метансульфонат (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[7-(имидазол-1-ил)гептаноил]пристинамина II_B.

К раствору 1,96 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[7-(имидазол-1-ил)гептаноил]пристинамина II_B в 10 см³ этанола при температуре 20°C добавляют 2,7 см³ 1н. раствора метансульфокислоты в этаноле. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который перемешивают в 10 см³ диэтилового эфира. После фильтрования, промывания твердого вещества 5 см³ диэтилового эфира и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 2,13 г метансульфоната (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[7-(имидазол-1-ил)гептаноил]пристинамина II_B в виде твердого вещества кремового цвета, плавящегося при температуре около 110°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,98 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,25-1,45 (м: 4H); 1,55-2,05 (м: 9H); 1,88 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,28 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,85 (с: 3H); 3,00 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,51 (м: 1H); 3,84 (м: 1H); 4,05 (м: 1H); 4,18 (т, J=7,5 Гц: 2H); 4,49 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,09 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,28 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,70-5,85 (м: 2H); 5,84 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 6,13 (м: 1H); 6,18 (д, J=16 Гц: 1H); 6,53 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,13 (с: 1H); 7,41 (с: 1H); 8,12 (с: 1H); 8,92 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[7-(имидазол-1-ил)гептаноил]пристинамина II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 3,2 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-пристинамина II_B (полученного как описано в примере 1) в 100 см³ дихлорметана при температуре 23°C добавляют 1,49 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 0,075 г 4-диметиламинопиридина, 1,68 г гидрохлорида 7-(имидазол-1-ил)гептановой кислоты и 1 см³ триэтиламина. После перемешивания в течение 84 ч при температуре 23°C реакционную смесь фильтруют и

нерастворимую часть промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая маслянистый остаток, который разбавляют 100 см³ этилацетата. Полученный в результате раствор промывают последовательно 2 раза 40 см³ воды и 40 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, затем экстрагируют 60 см³ 0,1н. водного раствора соляной кислоты. Водную кислотную фазу экстрагируют 20 см³ этилацетата, доводят до значения pH, равного 8, добавлением 6 см³ 1н. водного раствора гидроксида натрия, затем экстрагируют 2 раза 40 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют, промывают водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 3,05 г твердого вещества бледно-желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол/ацетонитрил (86/7/7, по объему)]. Таким образом получают 2,58 г твердого вещества, которое обрабатывают 10 см³ дихлорметана. Полученный раствор фильтруют через целит®. Целит® промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 2,58 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[7-(имидазол-1-ил)гептаноил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 80°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,99 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,25-1,40 (м: 4H); 1,55-2,05 (м: 9H); 1,88 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,27 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,48 (м: 1H); 3,85 (м: 1H); 3,93 (т, J=7,5 Гц: 2H); 4,06 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,09 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,29 (д, J=9 Гц: 1H); 5,70-5,85 (м: 2H); 5,83 (дд, J=16,5 и 2 Гц: 1H); 6,17 (м: 1H); 6,19 (д, J=15 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=16,5 и 5 Гц: 1H); 6,90 (с: 1H); 7,06 (с: 1H); 7,45 (с: 1H); 8,12 (с: 1H).

Гидрохлорид 7-(имидазол-1-ил)гептаноной кислоты может быть получен согласно Kinji Iizuka и др., J. Med. Chem., Vol. 24, № 10, pages 1139-1148 (1981).

Пример 38. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонилацетилпристинамицин II_B.

К раствору 2,5 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 100 см³ дихлорметана добавляют при температуре 20°C и в атмосфере аргона 1,74 г 4-метилпиперазин-1-илкарбонилуксусной кислоты, 1,44 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,09 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь разбавляют 50 см³ дихлорметана, фильтруют для удаления нерастворимой части, затем промывают четыре раза 50 см³ дис-

тиллированной воды. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток (3,4 г) очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол (97/3 и 92/8, по объему)]. Получают твердое вещество белого цвета, которое после перемешивания в диэтиловом эфире, фильтрования и высушивания (2,7 кПа), дает 1,3 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонилацетилпристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (500 МГц; CDCl₃; в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,70-2,00 (м: 5H); 1,89 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,25-2,35 (м: 1H); 2,31 (с: 3H); 2,40 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 3,01 (дт, J=16 и 6 Гц: 1H); 3,23 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 5H); 3,66 (м: 2H); 3,87 (м: 1H); 4,05 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (шир.д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,14 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,34 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,77 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 5,88 (дт, J=9,5 и 5 Гц: 1H); 5,95 (м: 1H); 6,20 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

4-Метилпиперазин-1-илкарбонилуксусная кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 4,5 г этил 4-метилпиперазин-1-илкарбонилацетата в 100 см³ этанола при температуре 20°C добавляют 23 см³ 0,1н. водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 24 ч реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученный остаток обрабатывают 50 см³ дистиллированной воды и раствор промывают четыре раза 50 см³ дихлорметана. Значение pH водной фазы доводят до 5-6 добавлением 1н. водного раствора соляной кислоты, экстрагируют два раза 50 см³ дихлорметана, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Три раза остаток обрабатывают 100 см³ толуола и концентрируют досуха в одних и тех же условиях. Получают 4,6 г пастообразного остатка желтого цвета, который перемешивают в 50 см³ этанола при температуре около 60°C. Нерастворимую часть удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получают 3,5 г 4-метилпиперазин-1-илкарбонилуксусной кислоты в виде клейкой гигроскопической массы, используемой без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР-спектр (300 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 2,21 (с: 3H); 2,29 (т, J=5 Гц: 2H); 2,34 (т, J=5 Гц: 2H); 3,30-3,50 (м: 4H); 3,39 (с: 2H).

Этил 4-метилпиперазин-1-илкарбонилацетат может быть получен согласно Mogren H., Trolin S., Denayer R., Grivsky E., Bull. Soc. Chim. Belg. 1950, 59, 228-232.

Пример 39. (16R)-14-О-(4-Карбоксибутирил)-16-дезоксо-16-фторпристинамицин II_B.

К раствору 400 мг (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамина Π_B (полученного как описано в примере 1) в 2 см³ пиридина при температуре 20°C добавляют 258 мг глутарового ангидрида и 84,5 мг 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 20 ч пиридин выпаривают при пониженном давлении (2,7 кПа) и полученное масло обрабатывают 20 см³ этилацетата. Полученный в результате раствор промывают 2 раза 10 см³ дистиллированной воды, затем 0,1н. водным раствором соляной кислоты. Водную фазу экстрагируют этилацетатом, затем декантируют. Органическую фазу промывают дистиллированной водой, затем 2 раза 2 см³ насыщенного раствора хлорида натрия. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая твердое вещество светло-желтого цвета, которое перемешивают в 20 см³ диэтилового эфира, отфильтровывают, затем сушат при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получают 363 мг твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)], получая 100 мг (16R)-14-О-(4-карбоксибутирил)-16-дезоксо-16-фторпристинамина Π_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 98°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,55-2,05 (м: 7H); 1,89 (с: 3H); 2,17 (м: 1H); 2,25 (м: 1H); 2,37 (т, J=7 Гц: 2H); 2,42 (т, J=7 Гц: 2H); 2,77 (м: 1H); 3,00 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,25 (м: 1H); 3,50 (м: 1H); 3,86 (м: 1H); 4,08 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,13 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,31 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,77 (м: 1H); 5,83 (дд, J=17 и 2 Гц: 1H); 5,97 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,53 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,14 (с: 1H).

Пример 40. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]пристинамина Π_B .

К раствору 615 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]пристинамина Π_B в 6 см³ метилизобутилкетона добавляют 3н. раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире вплоть до выпадения обильного осадка. Его отфильтровывают, промывают 2 раза 2 см³ метилизобутилкетона, затем 3 раза 10 см³ диэтилового эфира. После высушивания при температуре 50°C (90 Па) получают 600 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]пристинамина Π_B в виде белого порошка, плавящегося при температуре 160°C.

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]

пристинамина Π_B может быть получен следующим образом.

В трехгорлую колбу в атмосфере азота помещают 450 мг 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксомасляной кислоты, 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамина Π_B (полученного как описано в примере 1), 470 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 140 мг 4-диметиламинопиридина, затем 20 см³ дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при температуре 20°C. Затем ее разбавляют 10 см³ дихлорметана, после чего выливают в 50 см³ дистиллированной воды. Полученную смесь фильтруют через вату. Органическую фазу декантируют и водную фазу экстрагируют 2 раза 5 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,66 г смеси, которую очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Таким образом получают 975 мг продукта, который перемешивают в 10 см³ диэтилового эфира, фильтруют и сушат, затем снова очищают флэш-хроматографией [элюент: этилацетат/метанол (93/7, по объему)]. Фракции концентрируют, получая твердое вещество, которое обрабатывают 10 см³ диэтилового эфира и перемешивают в течение 30 мин. Полученное твердое вещество белого цвета отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 50°C (90 Па), получая 500 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]пристинамина Π_B в виде белого порошка, плавящегося при температуре 130°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 5H); 1,88 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,20-2,45 (м: 5H); 2,31 (с: 3H); 2,50-2,75 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 3,00 (м: 1H); 3,23 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 1H); 3,50 (м: 2H); 3,63 (м: 2H); 3,87 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (шир.д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,14 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,33 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,81 (шир.д, J=16 Гц: 1H); 5,96 (м: 1H); 6,20 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-4-оксомасляная кислота может быть получена следующим образом.

К 20 см³ диоксана добавляют 1,17 г янтарного ангидрида, затем 1,19 см³ N-метилпиперазина. После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре выпавший осадок отфильтровывают, затем промывают последовательно минимальным количеством диоксана, 2 раза 10 см³ ацетона и 10 см³ диэтилового эфира. После высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 1,09 г 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксомасляной ки-

слоты в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 114°C.

Пример 41. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{3-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-илкарбонил]пропионил}пристинамицин Пв.

Следуют методике примера 40, но исходя из 240 мг 4-оксо-4-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]масляной кислоты, 400 мг (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина Пв (полученного как описано в примере 1), 190 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 46 мг 4-диметиламинопиридина, затем 6 см³ дихлорметана. После перемешивания в течение 66 ч и аналогичной обработки по примеру 40 получают 655 мг твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Выделяют твердое вещество, которое перемешивают в течение 20 мин в 4 см³ диэтилового эфира. Полученное твердое вещество белого цвета отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 50°C (90 Па), получая 308 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{3-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-илкарбонил]пропионил}пристинамицина Пв в виде белого порошка, плавящегося при температуре около 140°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 5H); 1,88 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,30 (м: 1H); 2,55-2,80 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 3,00 (м: 1H); 3,23 (м: 1H); 3,46 (м: 1H); 3,51 (м: 2H); 3,63 (м: 4H); 3,75 (м: 2H); 3,87 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,14 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,34 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,81 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 5,96 (м: 1H); 6,20 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 6,60-6,70 (м: 2H); 7,52 (м: 1H); 8,12 (с: 1H); 8,21 (дд, J=5 и 1,5 Гц: 1H).

4-Оксо-4-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]масляная кислота может быть получена следующим образом.

В 15 см³ диоксана вносят 0,97 г янтарного ангидрида, затем 1,5 см³ 1-(2-пиридил)пиперазина. После перемешивания в течение 4,5 ч при температуре 20°C растворитель выпаривают при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая твердое вещество, которое перекристаллизуют при нагревании из 33 см³ ацетона. После фильтрования твердое вещество промывают последовательно минимальным количеством ацетона и диэтиловым эфиром, затем сушат при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 986 мг 4-оксо-4-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]масляной кислоты в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 134°C.

Пример 42. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{3-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-илкарбонил]пропионил}пристинамицин Пв.

Следуют методике примера 40, но исходя из 750 мг 4-оксо-4-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]масляной кислоты, 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина Пв (полученного как описано в примере 1), 190 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 60 мг 4-диметиламинопиридина, затем 20 см³ дихлорметана. После перемешивания в течение 25 ч добавляют дополнительные 95 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 95 мг 4-диметиламинопиридина, затем продолжают перемешивать в течение 19 ч. После обработки получают 1,54 г твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Фракции концентрируют, получая 530 мг твердого вещества, которое обрабатывают 5 см³ диэтилового эфира. Полученное твердое вещество белого цвета отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 50°C (90 Па), получая 480 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{3-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-илкарбонил]пропионил}пристинамицина Пв в виде белого порошка, плавящегося при температуре 132°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 9H); 1,88 (с: 3H); 2,14 (м: 1H); 2,28 (м: 1H); 2,45-2,75 (м: 8H); 2,76 (м: 1H); 3,00 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,14 (с: 2H); 3,25 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 7H); 3,66 (м: 2H); 3,87 (м: 1H); 4,05 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,81 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,12 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,33 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,74 (м: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,81 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 6,00 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

4-Оксо-4-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]масляная кислота может быть получена следующим образом.

В колбу, в которой поддерживают атмосферу азота, к 20 см³ диоксана добавляют 0,72 г янтарного ангидрида, затем 1,5 см³ 95%-ного 1-(пирролидинокарбонилметил)пиперазина. После перемешивания в течение 4,75 ч при комнатной температуре растворитель выпаривают при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 2,4 г 4-оксо-4-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]масляной кислоты в виде пасты бледно-желтого цвета, используемой без дальнейшей очистки.

Пример 43. (16R)-16-Дезоксо-14-О-{3-(2-диметиламиноэтилкарбамоил)пропионил]-16-фторпристинамицин Пв.

Следует методике примера 40, но исходя из 170 мг N-(2-диметиламиноэтил)янтарной кислоты, 400 мг (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина Пв (полученного как описано в примере 1), 190 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 46 мг 4-диметиламинопиридина, затем 6 см³ дихлорметана, после перемешивания в течение

18 ч и аналогичной обработки по примеру 40 получают 580 мг твердого вещества, которое обрабатывают 15 см³ дихлорметана и 100 см³ дистиллированной воды. Добавляют 0,1М соляную кислоту для доведения значения pH до 4. Водную фазу экстрагируют 2 раза 5 см³ дихлорметана, затем значение pH доводят до 7 добавлением раствора бикарбоната натрия. После декантации водную фазу экстрагируют 3 раза 10 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая твердое вещество, которое перемешивают в 5 см³ диэтилового эфира, отфильтровывают, затем сушат при температуре 50°C (90 Па). Получают 112 мг (16R)-16-дезоксо-14-О-[3-(2-диметиламиноэтилкарбамоил)пропионил]-16-фторпристинамина П_В в виде белого порошка, плавящегося при температуре 114°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,97 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 5H); 1,88 (с: 3H); 2,10-2,35 (м: 2H); 2,24 (с: 6H); 2,35-2,75 (м: 4H); 2,41 (т, J=6 Гц: 2H); 2,77 (м: 1H); 3,00 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,23 (м: 1H); 3,33 (к, J=6 Гц: 2H); 3,47 (м: 1H); 3,87 (м: 1H); 4,07 (м: 1H); 4,54 (м: 1H); 4,78 (шир.д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,13 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,32 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,82 (шир.д, J=17 Гц: 1H); 5,98 (м: 1H); 6,10-6,25 (м: 1H); 6,20 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,13 (с: 1H).

N-(2-Диметиламиноэтил)янтарная кислота может быть получена следующим образом.

К 15 см³ диоксана добавляют 1,4 г янтарного ангидрида, затем 1,5 см³ 2-диметиламиноэтиламина. После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре растворитель выпаривают при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая остаток, который обрабатывают при нагревании 40 см³ метилэтилкетона. После охлаждения растворенную часть удаляют. Остаточную смолу кристаллизуют при нагревании из 15 см³ ацетона. После фильтрования твердое вещество промывают минимальным количеством ацетона, затем диэтиловым эфиром, сушат при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 2,03 г N-(2-диметиламиноэтил)янтарной кислоты в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 155°C.

Пример 44. (16R)-14-О-(3-Карбоксипропионил)-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В.

Следуя методике примера 39, но исходя из 5 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В (полученного как описано в примере 1), 2,82 г янтарного ангидрида, 1,15 г 4-диметиламинопиридина и 25 см³ пиридина и после перемешивания в течение 4 ч 50 мин, получают масло желто-оранжевого цвета, которое пере-

мешивают в течение 18 ч в диэтиловом эфире, получая порошок не совсем белого цвета. Твердое вещество отфильтровывают, затем перемешивают в диэтиловом эфире, фильтруют и сушат при температуре 30°C (90 Па), получая 4,96 г твердого вещества. Один грамм твердого вещества перемешивают в течение 1 ч в 10 см³ дихлорметана, фильтруют, затем промывают диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество промывают 3 раза дистиллированной водой, затем диэтиловым эфиром, получая 820 мг (16R)-14-О-(3-карбоксипропионил)-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 192°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,97 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,55-2,05 (м: 5H); 1,89 (с: 3H); 2,16 (м: 1H); 2,27 (м: 1H); 2,55-2,70 (м: 4H); 2,77 (м: 1H); 3,00 (тд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,25 (м: 1H); 3,50 (м: 1H); 3,87 (м: 1H); 4,07 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,12 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,33 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,77 (м: 1H); 5,83 (шир.д, J=17 Гц: 1H); 5,96 (м: 1H); 6,20 (д, J=16 Гц: 1H); 6,53 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,13 (с: 1H).

Пример 45. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-морфолиноэтилкарбамоил)бутирил]пристинамина П_В.

К раствору 280 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-морфолиноэтилкарбамоил)бутирил]пристинамина П_В в 3 см³ метилизобутилкетона при температуре 4°C добавляют 0,2 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. Выпавший осадок отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре № 4, промывают несколько раз метилизобутилкетон, затем диэтиловым эфиром. Полученный порошок белого цвета сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 268 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-морфолиноэтилкарбамоил)бутирил]пристинамина П_В в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 134°C.

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-морфолиноэтилкарбамоил)бутирил]пристинамина П_В может быть получен следующим образом.

К раствору 1 г 5-(2-морфолиноэтиламино)-5-оксопентановой кислоты в 40 см³ дихлорметана добавляют 459 мг (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В (полученного как описано в примере 1), 388 мг N,N'-дициклогексилкарбодимида, затем 23 мг 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 48 ч. Образовавшуюся дициклогексилмочевину отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре № 4, затем промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,35 г твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элю-

ент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Таким образом получают 490 мг продукта, который снова очищают флэш-хроматографией на оксиде алюминия [элюент: этилацетат/метанол (98/2, по объему)]. Фракции концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа), получая твердое вещество, которое обрабатывают диэтиловым эфиром и перемешивают в течение 18 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают два раза диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 294 мг (16R)-14-О-[4-(2-морфолиноэтилкарбамоил)бутирил]-16-дезоксо-16-фторпрестинамицина II_B в виде белого порошка.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 5H); 1,90 (с: 3H); 1,95 (м: 2H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,25 (т, J=7 Гц: 2H); 2,37 (м: 2H); 2,47 (м: 6H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,36 (дт, J=7 и 6 Гц: 1H); 3,48 (м: 1H); 3,71 (т, J=5 Гц: 4H); 3,85 (м: 1H); 4,07 (м: 1H); 4,54 (м: 1H); 4,79 (шир.д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,12 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,30 (д, J=9 Гц: 1H); 5,70-5,85 (м: 2H); 5,82 (шир.д, J=17 Гц: 1H); 6,00 (м: 2H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

5-(2-Морфолиноэтиламино)-5-оксопентановая кислота может быть получена следующим образом.

К 10 см³ диоксана добавляют 1,517 г глутарового ангидрида, затем по каплям добавляют 1,75 см³ N-(2-аминоэтил)морфолина. Продолжают перемешивание в течение 0,75 ч при температуре 20°C. Выпавший осадок белого цвета отфильтровывают, промывают последовательно диоксаном и диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 1,94 г 5-(2-морфолиноэтиламино)-5-оксопентановой кислоты в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 96°C.

Пример 46. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(3RS)-3-метил-4-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил]престинамицина II_B.

В колбу в атмосфере азота помещают 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпрестинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) и 40 см³ дихлорметана. Смесь нагревают вплоть до образования раствора, затем при температуре 20°C добавляют 620 мг 3-метил-5-оксо-5-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]пентановой кислоты, 389 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, затем 45 мг 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 24 ч при температуре 20°C добавляют дополнительные 124 мг 3-метил-5-оксо-5-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]пентановой кислоты, 78 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 9 мг 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 24 ч, затем ее фильтруют,

промывают этилацетатом и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток перемешивают в течение 1 ч в смеси из 30 см³ этилацетата и 6 см³ дихлорметана, затем фильтруют. Нерастворимую часть отфильтровывают и промывают этилацетатом. Фильтраты объединяют, затем промывают последовательно 2 раза 5 см³ 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия и 10 см³ насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную в результате органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученное твердое вещество желтого цвета перемешивают в 40 см³ диэтилового эфира в течение 18 ч, отфильтровывают, затем очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Таким образом получают продукт, который перемешивают в диэтиловом эфире, отфильтровывают, затем сушат при температуре 30°C (90 Па), получая 610 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(3RS)-3-метил-4-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил]престинамицина II_B в виде белого порошка.

К твердому веществу, растворенному в 3 см³ абсолютного этанола, добавляют 0,25 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире, затем 10 см³ диэтилового эфира. Растворители выпаривают при пониженном давлении и оставшееся твердое вещество сгущают в 20 см³ диэтилового эфира. После фильтрования и высушивания при температуре 25°C (90 Па) получают 610 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(3RS)-3-метил-4-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил]престинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 180°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,88 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,90-1,00 (м: 6H); 1,06 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,58 (м: 1H); 1,70-2,50 (м: 15H); 1,80 (с: 3H); 2,78 (м: 1H); 3,00-3,50 (м: 10H); 3,40 (м: 4H); 3,65 (м: 1H); 3,72 (м: 1H); 3,81 (м: 1H); 3,95 (м: 1H); 4,15 (массив: 2H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,43 (д, J=9 Гц: 1H); 5,66 (м: 1H); 5,76 (м: 1H); 5,83 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 6,20 (д, J=16 Гц: 1H); 6,63 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,04 (т, J=6 Гц: 1H); 8,48 (с: 1H); 9,85-10,50 (очень шир. массив: 1H).

(3RS)-3-Метил-5-оксо-5-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]пентановая кислота может быть получена следующим образом.

К 10 см³ диоксана добавляют 1,6 г 3-метилглутарового ангидрида, затем 2,62 г пирролидинокарбонилметилпиперазина. После перемешивания в течение 8 ч добавляют дополнительные 320 мг 3-метилглутарового ангидрида, затем перемешивание продолжают в течение 18 ч при температуре 20°C. После этого раствори-

тель выпаривают при пониженном давлении, затем остающееся масло сушат при температуре 45°C (90 Па), получая 4,5 г (3RS)-3-метил-5-оксо-5-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]пентановой кислоты в виде масла оранжевого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 47. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B.

Следуя методике примера 45, но исходя из 580 мг 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановой кислоты, 1,21 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1), 700 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 170 мг 4-диметиламинопиридина в 25 см³ дихлорметана, получают твердое вещество, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Таким образом, после концентрирования досуха фракций при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получают 1,45 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B. К твердому веществу, растворенному в 8 см³ метилизобутилкетона, добавляют 3н. раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире вплоть до полного осаждения. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают последовательно 3 раза 2 см³ метилизобутилкетона и 3 раза 10 см³ диэтилового эфира, затем сушат (90 Па) при температуре 50°C, получая 1,24 г гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 165°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,86 (м: 3H); 0,94 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,04 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,52 (м: 1H); 1,65-2,15 (м: 7H); 1,77 (с: 3H); 2,20 (м: 1H); 2,25-2,45 (м: 4H); 2,70-2,80 (м: 1H); 2,76 (с: 3H); 2,80-3,10 (м: 3H); 3,10-3,50 (м: 5H); 3,60 (шир.д, J=14 Гц: 1H); 3,68 (м: 1H); 3,81 (м: 1H); 3,90-4,10 (м: 2H); 4,43 (массив: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,43 (д, J=9 Гц: 1H); 5,61 (м: 1H); 5,74 (м: 1H); 5,80 (шир.д, J=16 Гц: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,62 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,17 (м: 1H); 8,52 (с: 1H); 10,91 (массив: 1H).

5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановая кислота может быть получена следующим образом.

К 20 см³ диоксана добавляют 1,6 г 3-метилглутарового ангидрида, затем 2,62 г пиперазин-1-илкарбоксиметилпирролидина. После перемешивания в течение 8 ч добавляют дополнительные 320 мг 3-метилглутарового ангидрида, затем перемешивание продолжают в течение 18 ч при температуре 20°C. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем остающееся масло сушат при температуре 45°C (90 Па), получая 4,5 г 5-(4-метилпиперазин-1-

ил)-5-оксопентановой кислоты в виде масла оранжевого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 48. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-этилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B.

К раствору 390 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-этилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B в 5 см³ метилизобутилкетона при температуре 20°C добавляют 0,35 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают последовательно минимальным количеством метилизобутилкетона и диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 340 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-этилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 150°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,87 (м: 3H); 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,05 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,25 (шир.т, J=7 Гц: 3H); 1,53 (м: 1H); 1,65-2,15 (м: 7H); 1,79 (с: 3H); 2,20 (м: 1H); 2,30-2,45 (м: 4H); 2,77 (м: 1H); 2,80-3,55 (м: 10H); 3,61 (шир.д, J=15 Гц: 1H); 3,69 (м: 1H); 3,82 (м: 1H); 3,96 (м: 1H); 4,04 (шир.д, J=13,5 Гц: 1H); 4,48 (шир.д, J=13,5 Гц: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,43 (д, J=9 Гц: 1H); 5,62 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,81 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,63 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,15 (м: 1H); 8,51 (с: 1H); 10,16 (шир. массив: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-этилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

Следуя методике примера 45, но исходя из 430 мг 5-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановой кислоты, 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1), 390 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 23 мг 4-диметиламинопиридина в 40 см³ дихлорметана и после добавления 50 мг сульфата магния, после перемешивания в течение 27 ч добавляют дополнительные 43 мг 5-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановой кислоты, 39 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 2,3 мг 4-диметиламинопиридина. После перемешивания реакционной смеси в течение дополнительных 4 ч и обработки получают 1,16 г твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Таким образом, после концентрирования досуха фракций при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получают 260 мг чистого продукта и 420 мг твердого вещества, которое снова очищают двумя обработками полупрепаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) [диоксид кремния Hypersil, 5 мкм; элю-

ент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему), затем градиент дихлорметан/метанол (97/3, затем 95/5, по объему)]. Таким образом полученные две партии продуктов объединяют, получая 390 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-этилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристин-амицина II_B в виде твердого вещества белого цвета.

5-(4-Этилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановая кислота может быть получена следующим образом.

В атмосфере аргона к 10 см³ диоксана добавляют 1,5 г 1-этилпиперазина, затем раствор 1,5 г глутарового ангидрида в 5 см³ диоксана. Перемешивание продолжают в течение 19 ч при температуре 25°C. Растворитель выпаривают при пониженном давлении (2,7 кПа), получая масло коричневого цвета, которое перемешивают в диэтиловом эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 1,95 г 5-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановой кислоты в виде твердого гигроскопического вещества розового цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 49. (16R)-16-Дезоксо-14-О-[4-(4-этоксикарбонилметилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]-16-фторпристинамицин II_B.

В колбу в атмосфере азота помещают 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) и 30 см³ дихлорметана. Смесь нагревают вплоть до образования раствора, затем охлаждают. При температуре 20°C добавляют раствор 540 мг 5-[4-(этоксикарбонилметилпиперазин-1-ил)]-5-оксопентановой кислоты в 10 см³ дихлорметана, 23 мг 4-диметиламинопиридина, затем 390 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида. После перемешивания в течение 18 ч при температуре 20°C добавляют дополнительные 54 мг 5-[4-(этоксикарбонилметилпиперазин-1-ил)]-5-оксопентановой кислоты, 39 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 2,3 мг 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 2 дней, затем ее фильтруют, промывают дихлорметаном и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученное твердое вещество перемешивают в течение 20 ч в 40 см³ диэтилового эфира, отфильтровывают, сушат при температуре 20°C (90 Па), затем очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (98/2, по объему)]. Таким образом получают продукт, который перемешивают в диэтиловом эфире, фильтруют, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 640 мг (16R)-16-дезоксо-14-О-[4-(4-этоксикарбонилметилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]-16-фторпристин-амицина II_B в виде белого порошка.

К твердому веществу, растворенному в 7 см³ метилэтилкетона, добавляют 0,35 см³ 3М

раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. Выпавший осадок отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре № 3, промывают 3 раза 10 см³ метилэтилкетона, затем 3 раза 15 см³ диэтилового эфира. После высушивания при температуре 20°C (90 Па) получают 450 мг гидрхлорида (16R)-16-дезоксо-14-О-[4-(4-этоксикарбонилметилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]-16-фторпристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 156°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,88 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,06 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,27 (т, J=7 Гц: 3H); 1,57 (м: 1H); 1,70-2,35 (м: 8H); 1,79 (с: 3H); 2,37 (м: 4H); 2,78 (м: 1H); 2,90-3,50 (м: 12H); 3,65 (м: 1H); 3,72 (м: 1H); 3,81 (м: 1H); 3,95 (м: 1H); 4,23 (к, J=7 Гц: 2H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,42 (д, J=9 Гц: 1H); 5,66 (м: 1H); 5,76 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,63 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,03 (т, J=6 Гц: 1H); 8,48 (с: 1H).

5-[4-(Этоксикарбонилметилпиперазин-1-ил)]-5-оксопентановая кислота может быть получена следующим образом.

В колбу, в которой поддерживают атмосферу аргона, к 10 см³ диоксана добавляют 1,5 г глутарового ангидрида, затем 2,26 г N-этоксикарбонилметилпиперазина в виде раствора в 5 см³ диоксана. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре растворитель выпаривают при пониженном давлении, получая 3,66 г 5-[4-(этоксикарбонилметилпиперазин-1-ил)]-5-оксопентановой кислоты в виде масла оранжевого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 50. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицин II_B.

Следуют методике примера 46, но исходя из 1,75 г 5-оксо-5-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]пентановой кислоты, 2,5 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1), 1,16 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 113 мг 4-диметиламинопиридина в 100 см³ дихлорметана, после перемешивания в течение 4 ч при температуре 20°C и после аналогичной обработки по примеру 46 получают твердое вещество, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. После концентрирования досуха фракций при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, затем перемешивания полученного твердого вещества в диэтиловом эфире в течение 18 ч, фильтрации и высушивания (90 Па) при температуре 20°C, получают 2,46 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(пирролидин-1-илкарбонилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицина II_B в виде порошка блед-

но-желтого цвета, плавящегося при температуре 135°C.

¹H-ЯМР-спектр (500 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 11H); 1,89 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,37 (м: 4H); 2,54 (т, J=5 Гц: 2H); 2,57 (т, J=5 Гц: 2H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,14 (с: 2H); 3,23 (м: 1H); 3,48 (м: 7H); 3,66 (т, J=5 Гц: 2H); 3,86 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,30 (д, J=9 Гц: 1H); 5,70-5,85 (м: 3H); 6,06 (м: 1H); 6,18 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=16,5 и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

5-Оксо-5-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-ил-этил)пиперазин-1-ил]пентановая кислота может быть получена следующим образом.

К 10 см³ безводного диоксана добавляют 1,52 г глутарового ангидрида, затем 2,62 г пирролидинокарбонилметилпиперазина. После перемешивания в течение 4 ч выпавший осадок разбавляют 10 см³ диоксана, затем перемешивают в течение 1 ч. Нерастворимую часть отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре № 4, промывают несколько раз диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 3,36 г 5-оксо-5-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)пиперазин-1-ил]пентановой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 51. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(цис-3,5-диметилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамина П_В.

К раствору 680 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(цис-3,5-диметилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамина П_В в 12 см³ метилизобутилкетона и достаточного количества этанола для растворения продукта при нагревании добавляют при температуре 20°C 0,58 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. Смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C и полученное твердое вещество перемешивают 1,5 ч в 10 см³ диэтилового эфира. Твердое вещество отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре № 4, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 650 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(цис-3,5-диметилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамина П_В в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 205°C.

¹H-ЯМР-спектр (600 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,87 (м: 3H); 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,05 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,27 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,53 (м: 1H); 1,65-1,85 (м: 3H); 1,78 (с: 3H); 1,85-2,00 (м: 3H); 2,11 (м: 1H); 2,21 (м: 1H); 2,25-2,50 (м: 5H); 2,61 (м: 1H); 2,78 (м: 1H); 3,05-3,30 (м: 4H); 3,61 (шир.д, J=15 Гц: 1H); 3,69 (м: 1H); 3,82 (м: 1H); 3,90-4,05 (м: 2H); 4,50 (шир.д, J=13,5 Гц: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,11 (неразрешенный дублет,

J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,44 (д, J=9 Гц: 1H); 5,62 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,81 (шир.д, J=15,5 Гц: 1H); 6,20 (д, J=15 Гц: 1H); 6,63 (дд, J=15,5 и 4 Гц: 1H); 8,17 (т, J=6 Гц: 1H); 8,52 (с: 1H); 9,14 (м: 1H); 9,56 (м: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(3,5-диметилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамина П_В может быть получен следующим образом.

Следуя методике примера 45, но исходя из 470 мг 5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановой кислоты, 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В (полученного как описано в примере 1), 430 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 23 мг 4-диметиламинопиридина, однако, в смеси из 40 см³ дихлорметана и 5 см³ диметилформамида и после перемешивания в течение 60 ч выделяют 2,5 г масла коричневого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Таким образом, после концентрирования досуха фракций при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, затем перемешивания полученного твердого вещества в 10 см³ диэтилового эфира, фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 50°C, получают 680 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(3,5-диметилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамина П_В в виде твердого вещества белого цвета.

5-(3,5-Диметилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановая кислота может быть получена следующим образом.

В атмосфере аргона к смеси из 30 см³ диоксана и 5 см³ дихлорметана добавляют 1,5 г 2,6-диметилпиперазина. После перемешивания остаточную нерастворимую часть отфильтровывают и фильтрат помещают в трехгорлую колбу. Добавляют по каплям раствор 1,5 г глутарового ангидрида в 10 см³ диоксана, затем перемешивание продолжают в течение 2 ч при температуре 25°C. Растворители выпаривают при пониженном давлении (2,7 кПа), получая твердое вещество, которое обрабатывают 100 см³ диэтилового эфира, отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 2,19 г 5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановой кислоты в виде твердого вещества белого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 52. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(метилфенилкарбамоилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамина П_В.

К раствору 470 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(метилфенилкарбамоилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамина П_В в 5 см³ метилизобутилкетона при температуре 4°C добавляют 0,3 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. После перемешивания в течение часа выпавший осадок отфильтровывают на пористом стеклянном

ном фильтре № 4, затем промывают последовательно минимальным количеством метилизобутилкетона и диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 463 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(метилфенилкарбамоилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицина П_В в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 155°C.

¹H-ЯМР-спектр (500 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,87 (м: 3H); 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,05 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,53 (м: 1H); 1,65-1,85 (м: 3H); 1,77 (с: 3H); 1,85-2,05 (м: 3H); 2,11 (м: 1H); 2,19 (м: 1H); 2,34 (м: 4H); 2,78 (м: 1H); 2,85-3,55 и 3,80-4,05 (м: 11H в целом); 3,26 (с: 3H); 3,60 (шир.д, J=15 Гц: 1H); 3,69 (м: 1H); 3,81 (м: 1H); 3,95 (м: 1H); 4,25-4,60 (массив: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,09 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,42 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,62 (м: 1H); 5,74 (м: 1H); 5,81 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 6,19 (д, J=15,5 Гц: 1H); 6,63 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 7,25-7,60 (м: 5H); 8,14 (м: 1H); 8,52 (с: 1H); 10,13 (шир. масив).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(метилфенилкарбамоилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицин П_В может быть получен следующим образом.

Следуя методике примера 45, но исходя из 653 мг 5-[4-(метилфенилкарбамоилметил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты, 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина П_В (полученного как описано в примере 1), 388 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида в виде раствора в 10 см³ дихлорметана, добавляемого по каплям в течение 3 ч, 23 мг 4-диметиламинопиридина в 50 см³ дихлорметана, и после перемешивания в течение 22 ч получают 1,49 г твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Таким образом, после концентрирования досуха фракций при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, затем перемешивания полученного твердого вещества в диэтиловом эфире, фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 50°C, получают 470 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(метилфенилкарбамоилметил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицина П_В в виде твердого вещества белого цвета.

5-[4-(Метилфенилкарбамоилметил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановая кислота может быть получена следующим образом.

К 15 см³ диоксана добавляют 1,517 г глутарового ангидрида, затем 1,715 г N-[2-(пиперазин-1-ил)ацетил]-N-метиланилина. После перемешивания в течение 19 ч при температуре 25°C выпавший осадок белого цвета отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре № 4, промывают диоксаном, затем диэтиловым эфиром, после чего сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 2 г 5-[4-(метилфе-

нилкарбамоилметил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты в виде твердого вещества белого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 53. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицина П_В.

В колбу в атмосфере азота помещают 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина П_В (полученного как описано в примере 1) и 40 см³ дихлорметана. Смесь нагревают вплоть до образования раствора, затем охлаждают. При температуре 20°C добавляют 485 мг 5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты, затем 45 мг 4-диметиламинопиридина. Затем добавляют по каплям в течение 3 ч раствор 388 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида в 10 см³ дихлорметана. После перемешивания в течение 18 ч при температуре 20°C добавляют дополнительные 48 мг 5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты и 38 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида в виде раствора в 5 см³ дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 3 ч, затем ее фильтруют, промывают этилацетатом и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученный остаток перемешивают в течение 0,5 ч в 40 см³ этилацетата, затем фильтруют. Нерастворимую часть промывают этилацетатом. Фильтраты объединяют, затем промывают 10 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученное твердое вещество перемешивают сначала в 40 см³ диизопропилового эфира в течение 18 ч, затем фильтруют и снова перемешивают в смеси из 40 см³ диизопропилового эфира и 10 см³ диэтилового эфира. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывают, затем очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Таким образом получают продукт, который перемешивают в 40 см³ диизопропилового эфира, фильтруют, затем сушат при температуре 30°C (90 Па), получая 815 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицина П_В в виде белого порошка.

К этому твердому веществу, растворенному в 4 см³ абсолютного этанола, добавляют 0,35 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире, затем медленно добавляют 20 см³ диэтилового эфира. Растворители выпаривают при пониженном давлении и полученный в результате остаток перемешивают в 20 см³ диэтилового эфира. После фильтрования и высушивания при температуре 20°C (90 Па) получают 800 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицина П_В в виде

твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 170°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,86 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,04 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,52 (м: 1H); 1,65-2,05 (м: 6H); 1,77 (с: 3H); 2,05-2,30 (м: 2H); 2,37 (м: 4H); 2,78 (м: 1H); 2,85-3,55 (м: 13H); 3,59 (м: 1H); 3,65-3,75 (м: 3H); 3,81 (м: 1H); 3,90-4,10 (м: 2H); 4,42 (шир.д, J=13 Гц: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,43 (д, J=9 Гц: 1H); 5,61 (м: 1H); 5,74 (м: 1H); 5,81 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 6,20 (д, J=16 Гц: 1H); 6,64 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,18 (т, J=6 Гц: 1H); 8,52 (с: 1H); 10,46 (шир. массив: 1H).

5-[4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановая кислота может быть получена следующим образом.

К 13 см³ диоксана добавляют 1,52 г глутарового ангидрида, затем раствор 1,92 г 1-(2-метоксиэтил)пиперазина в 3 см³ диоксана. После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре добавляют дополнительные 300 мг глутарового ангидрида, затем перемешивание продолжают в течение 18 ч при температуре 20°C. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и получаемое в результате масло сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 3,4 г 5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты в виде лака оранжевого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 54. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-пропилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B.

Следуя методике примера 46, но исходя из 0,5 г 5-оксо-5-(4-пропилпиперазин-1-ил)пентановой кислоты, 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1), 430 мг N,N'-дициклогексилкарбодимида и 23 мг 4-диметиламинопиридина в 50 см³ дихлорметана, после перемешивания в течение 4 ч при температуре 20°C и после фильтрования и выпаривания досуха растворителя при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают твердое вещество, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. После концентрирования досуха фракций при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, затем перемешивания полученного твердого вещества в диэтиловом эфире, фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 20°C, получают 960 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-пропилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B в виде белого порошка.

К этому твердому веществу, растворенному в 10 см³ метилэтилкетона, добавляют 0,75 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. Выпавший осадок отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре № 3, промывают 2 раза 10 см³ метилэтилкетона, за-

тем 2 раза 15 см³ диэтилового эфира. После фильтрования и высушивания при температуре 20°C (90 Па) получают 700 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-пропилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 145°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,86 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,90-1,00 (м: 6H); 1,04 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,54 (м: 1H); 1,60-2,25 (м: 10H); 1,78 (с: 3H); 2,30-2,45 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 2,80-3,10 (м: 6H); 3,21 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 3H); 3,60 (м: 1H); 3,68 (м: 1H); 3,82 (м: 1H); 3,90-4,10 (м: 2H); 4,45 (шир.д, J=14 Гц: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,09 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,41 (д, J=9 Гц: 1H); 5,61 (м: 1H); 5,74 (м: 1H); 5,80 (шир.д, J=16 Гц: 1H); 6,19 (д, J=15,5 Гц: 1H); 6,62 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,14 (шир.т, J=5,5 Гц: 1H); 8,48 (с: 1H); 10,41 (шир. массив: 1H).

5-Оксо-5-(4-пропилпиперазин-1-ил)пентановая кислота может быть получена следующим образом.

В колбу, в которой поддерживают атмосферу аргона, к 10 см³ диоксана добавляют 1,5 г глутарового ангидрида, затем раствор 1,66 г N-пропилпиперазина в 5 см³ диоксана. После перемешивания в течение 2,5 ч при комнатной температуре растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем к полученному в результате маслу добавляют 100 см³ диэтилового эфира. После перемешивания в течение часа полученное твердое вещество отфильтровывают, сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 2,47 г 5-оксо-5-(4-пропилпиперазин-1-ил)пентановой кислоты в виде твердого вещества белого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 55. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(3-имидазол-1-илпропил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицин II_B.

В колбу в атмосфере азота помещают 1,42 г (16R)-14-О-{4-[4-(3-хлорпропил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B, 6 см³ диметилформамида, 0,24 г имидазола и 10 мг иодида натрия. Смесь нагревают при температуре 75°C в течение 5 ч, затем перемешивают в течение 60 ч при температуре 20°C. После этого при температуре 20°C добавляют дополнительные 0,12 г имидазола в виде раствора в 2 см³ ДМФ и перемешивание продолжают в течение 4 ч при температуре 75°C, затем в течение 18 ч при температуре 20°C. Полученную смесь после этого концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученное твердое вещество обрабатывают 50 см³ дихлорметана и полученный раствор промывают 2 раза 40 см³ дистиллированной воды. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении, получая 1,14 г твердого вещества, которое

очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (градиент 95/5, затем 90/10, по объему)]. Таким образом получают твердое вещество, которое перемешивают в диэтиловом эфире в течение 40 ч, отфильтровывают, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 290 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(3-имидазол-1-илпропил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамина П_В в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 122°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,45-2,05 (м: 9H); 1,88 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,29 (т, J=7 Гц: 2H); 2,37 (м: 8H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (м: 3H); 3,23 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 3H); 3,62 (м: 2H); 3,86 (м: 1H); 4,00-4,10 (м: 1H); 4,05 (т, J=7 Гц: 2H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,12 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,31 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,82 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 6,00 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 6,93 (массив: 1H); 7,08 (шир.с: 1H); 7,50 (шир.с: 1H); 8,12 (с: 1H).

(16R)-14-О-{4-[4-(3-Хлорпропил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В может быть получен, следуя методике примера 46, но исходя из 0,94 г 5-[4-(3-хлорпропил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты, 1,5 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В (полученного как описано в примере 1), 460 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 23 мг 4-диметиламинопиридина в 40 см³ дихлорметана. Таким образом, после перемешивания в течение 23 ч при температуре 20°C получают суспензию, которую фильтруют. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая твердое вещество, которое перемешивают в диизопропиловом эфире, отфильтровывают, затем растворяют в 50 см³ дихлорметана. Полученный раствор промывают 30 см³ дистиллированной воды, декантируют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 1,42 г (16R)-14-О-{4-[4-(3-хлорпропил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В в виде твердого вещества желтого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

5-[4-(3-Хлорпропил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановая кислота может быть получена следующим образом.

В колбу, в которой поддерживают атмосферу аргона, к 15 см³ диоксана добавляют 1,5 г глутарового ангидрида, затем раствор 2,13 г N-(хлорпропил)пиперазина в 5 см³ диоксана и 1 см³ дихлорметана. После перемешивания в течение 2 ч при температуре 20°C растворитель выпаривают при пониженном давлении (2,7

кПа) при температуре 20°C, получая 3,75 г 5-[4-(3-хлорпропил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты в виде масла желтого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 56. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-морфолиноэтоксикарбонил)бутирил]пристинамина П_В.

К раствору 550 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-морфолиноэтоксикарбонил)бутирил]пристинамина П_В в 5,5 см³ метилизобутилкетона при температуре 4°C добавляют 0,42 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. После перемешивания в течение часа выпавший осадок отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре № 4, промывают последовательно метилизобутилкетонам и диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 458 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-морфолиноэтоксикарбонил)бутирил]пристинамина П_В в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 168°C.

¹H-ЯМР-спектр (500 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,85 (м: 3H); 0,94 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,03 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,50 (м: 1H); 1,70-1,85 (м: 3H); 1,77 (с: 3H); 1,85-2,05 (м: 3H); 2,09 (м: 1H); 2,19 (м: 1H); 2,38 (м: 2H); 2,42 (т, J=7 Гц: 2H); 2,77 (м: 1H); 3,10-3,50 (м: 8H); 3,58 (шир.д, J=15 Гц: 1H); 3,68 (м: 1H); 3,70-3,85 (м: 3H); 3,90-4,00 (м: 3H); 4,39 (м: 2H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,09 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,42 (д, J=9 Гц: 1H); 5,60 (м: 1H); 5,74 (м: 1H); 5,80 (шир.д, J=16 Гц: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,62 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,17 (м: 1H); 8,52 (с: 1H); 10,50 (шир. массив: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-морфолиноэтоксикарбонил)бутирил]пристинамина П_В может быть получен следующим образом.

Следуя методике примера 45, но исходя из 461 мг 2-морфолиноэтилового моноэфира глутаровой кислоты, 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В (полученного как описано в примере 1), 388 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 23 мг 4-диметиламинопиридина в 40 см³ дихлорметана и после перемешивания в течение 22 ч получают 1,33 г твердого вещества, которое очищают двумя последовательными операциями флэш-хроматографии [элюент: соответственно дихлорметан/метанол (97/3, по объему) и дихлорметан/метанол (98/2, по объему)]. После концентрирования досуха фракций при пониженном давлении (2,7 кПа), перемешивания полученного твердого вещества в диэтиловом эфире, фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 20°C, получают 550 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(2-морфолиноэтоксикарбонил)бутирил]пристинамина П_В в виде твердого вещества белого цвета.

2-Морфолиноэтиловый моноэфир глутаровой кислоты может быть получен следующим образом.

К 10 см³ диоксана добавляют 1,517 г глутарового ангидрида, затем 1,61 см³ N-2-гидроксиэтилморфолина. После перемешивания в течение 19 ч при температуре 25°C растворитель выпаривают при пониженном давлении (2,7 кПа) и полученный продукт сушат при температуре 55°C (90 Па), получая 3,18 г 2-морфолиноэтилового моноэфира глутаровой кислоты в виде твердого вещества белого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 57. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(2-морфолиноэтил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицин II_B.

Следуя методике примера 46, но исходя из 0,7 г 5-[4-(2-морфолиноэтил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты, 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1), 460 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 23 мг 4-диметиламинопиридина в 40 см³ дихлорметана, после перемешивания в течение 4 ч при температуре 20°C получают суспензию, которую фильтруют. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая порошок бежевого цвета, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (96/4, по объему)]. После концентрирования досуха фракций при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, затем перемешивания полученного твердого вещества в диизопропиловом эфире в течение 36 ч, фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 20°C получают 750 мг твердого вещества. Твердое вещество снова перемешивают в смеси из 20 см³ диизопропилового эфира и 10 см³ диэтилового эфира в течение 60 ч. После фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 20°C, полученное твердое вещество перемешивают в 60 см³ диизопропилового эфира при температуре 60°C в течение 1,5 ч, затем отфильтровывают и высушивают (90 Па) при температуре 20°C, получая 0,55 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[4-(2-морфолиноэтил)пиперазин-1-илкарбонил]бутирил}пристинамицина II_B в виде светло-желтого порошка, плавящегося при температуре 116°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,55-2,05 (м: 7H); 1,89 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,38 (м: 4H); 2,40-2,60 (м: 12H); 2,76 (м: 1H); 2,98 (м: 1H); 3,23 (м: 1H); 3,40-3,55 (м: 3H); 3,61 (м: 2H); 3,72 (т, J=5 Гц: 4H); 3,86 (м: 1H); 4,06 (м: 1H); 4,54 (м: 1H); 4,79 (дд, J=10 и 1,5 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,12 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,30 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,75-5,85 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 5,96 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

5-[4-(2-Морфолиноэтил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановая кислота может быть получена следующим образом.

В колбу, в которой поддерживают атмосферу аргона, к 10 см³ диоксана добавляют 1,5 г глутарового ангидрида, затем раствор 2,62 г 1-(2-морфолиноэтил)пиперазина в 10 см³ диоксана. После перемешивания в течение 60 ч при комнатной температуре растворитель выпаривают при пониженном давлении. К полученному в результате маслу добавляют 100 см³ диэтилового эфира. После охлаждения до температуры -40°C продукт сгущается. Перемешивание после этого продолжают в течение часа при температуре 20°C. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 3,57 г 5-[4-(2-морфолиноэтил)пиперазин-1-ил]-5-оксопентановой кислоты в виде твердого вещества белого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 58. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(3RS)-3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B.

Следуя методике примера 46, но исходя из 516 мг 3-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-оксопентановой кислоты, 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1), 467 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 54 мг 4-диметиламинопиридина в 40 см³ дихлорметана, получают 1,25 г твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. После концентрирования досуха фракций при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, затем перемешивания полученного твердого вещества в диизопропиловом эфире в течение 18 ч, фильтрования и высушивания (90 Па) при температуре 20°C, получают 730 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(3RS)-3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета. Данное твердое вещество растворяют в 3,5 см³ абсолютного этанола, к которому добавляют 0,34 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. Затем добавляют 35 см³ диэтилового эфира и полученную суспензию перемешивают в течение 2 ч при температуре 20°C. Твердое вещество отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, затем сушат при температуре 45°C (90 Па), получая 645 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[(3RS)-3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристин-амицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 185°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,85 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,90-1,00 (м: 6H); 1,03 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,51 (м: 1H); 1,70-2,45 (м: 11H); 1,77 (с: 3H); 2,70-3,50 (м: 9H); 2,77 (шир.с: 3H); 3,59 (м: 1H); 3,68 (м: 1H); 3,80 (м: 1H); 3,90-4,20 (шир. массив: 1H); 3,97 (м: 1H); 4,44 (шир. массив: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,09 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,43 (д, J=9 Гц: 1H); 5,61 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,80 (шир.д, J=16

Гц: 1Н); 6,19 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,62 (дд, J=16 и 4 Гц: 1Н); 8,17 (т, J=5,5 Гц: 1Н); 8,52 (с: 1Н); 10,49 (шир. массив: 1Н).

(3RS)-3-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-оксептановая кислота может быть получена следующим образом.

К 20 см³ диоксана добавляют 1,6 г 3-метилглутарового ангидрида, затем 1,48 см³ N-метилпиперазина. После перемешивания в течение 4 ч добавляют дополнительные 320 мг 3-метилглутарового ангидрида. Перемешивание продолжают в течение 18 ч при температуре 20°C. Растворитель выпаривают при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 50°C. Полученное в результате масло сушат при температуре 50°C (90 Па), получая 3,1 г (3RS)-3-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-оксептановой кислоты в виде лака желтого цвета, используемого без дальнейшей очистки.

Пример 59. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-O-[(RR,SS)-транс-2-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)-1-циклобутанкарбонил]пристинамицин II_B (смесь двух диастереоизомеров в соотношении 50/50).

К раствору 2,1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 100 см³ дихлорметана добавляют, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, 2,0 г (RR,SS)-транс-2-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)-1-циклобутанкарбоновой кислоты, 1,24 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,49 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 24 ч реакционную смесь фильтруют для удаления нерастворимой части.

Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 5,2 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол (97/3, затем 95/5, по объему)]. После перемешивания в диизопропиловом эфире получают 0,26 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-O-[(RR,SS)-транс-2-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)-1-циклобутанкарбонил]пристинамицина II_B (смесь двух диастереоизомеров в соотношении 50/50) в виде беловатого порошка.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.) (2 диастереоизомера в соотношении 50/50): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,11 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,55-2,45 (м: 15Н); 1,90 (с: 3Н); 2,29-2,30 (2с: 3Н в целом); 2,77 (м: 1Н); 2,98 (дт, J=17 и 6 Гц: 1Н); 3,23 (м: 1Н); 3,30-3,75 (м: 7Н); 3,86 (м: 1Н); 4,06 (м: 1Н); 4,55 (м: 1Н); 4,75-4,85 (м: 2Н); 5,11 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1Н); 5,30 (д, J=9 Гц: 1Н); 5,70-5,85 (м: 3Н); 5,96 и 6,02 (2м: 1Н в целом); 6,20 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,52 (м: 1Н); 8,12 (с: 1Н).

(RR,SS)-транс-2-(4-Метилпиперазин-1-илкарбонил)-1-циклобутанкарбоновая кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 1,8 г дихлорангидрида (RR,SS)-транс-1,2-циклобутандикарбоновой кислоты в 50 см³ дихлорметана при температуре 25°C и в

атмосфере аргона добавляют по каплям 1,1 см³ 1-метилпиперазина. После перемешивания в течение 4 ч добавляют 10 см³ дистиллированной воды. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который обрабатывают 20 см³ дистиллированной воды. Этот раствор доводят до значения pH, равного 10, добавлением 1н. водного раствора гидроксида натрия. Полученный раствор экстрагируют 50 см³ этилацетата, доводят до значения pH, равного 5-6, добавлением 1н. водного раствора соляной кислоты, после чего концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток два раза обрабатывают 50 см³ толуола и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток обрабатывают 50 см³ этанола при температуре 50°C, нерастворимую часть удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получают 2,4 г (RR,SS)-транс-2-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)-1-циклобутанкарбоновой кислоты в виде желтого масла.

Дихлорангидрид (RR,SS)-транс-1,2-циклобутандикарбоновой кислоты может быть получен следующим образом.

К 1,5 г (RR,SS)-транс-1,2-циклобутандикарбоновой кислоты при температуре 20°C добавляют 2,2 см³ сульфонилхлорида, затем кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток два раза обрабатывают 50 см³ дихлорметана и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получают 1,8 г дихлорангидрида (RR,SS)-транс-1,2-циклобутандикарбоновой кислоты в виде желтого масла.

Пример 60. Метансульфонат (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-O-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пристинамицина II_A.

К раствору 1,06 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_A (полученного как описано в примере 8), 0,23 г 1-метил-4-пиперидинкарбоновой кислоты, 0,123 г 4-диметиламинопиридина в 40 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют 0,516 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида. После перемешивания в течение 24 ч реакционную смесь промывают 50 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Получают продукт, который обрабатывают 35 см³ этанола и 13,4 см³ 0,1н. водного раствора метансульфонокислоты, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), перемешивают в диэтиловом эфире, фильтруют и концентрируют, получая остаток, который перемешивают в 25 см³ дихлорметана и 10 см³ 5%-ного водного раствора бикарбоната

натрия. Органическую фазу после того отделяют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который обрабатывают 20 см³ этанола и 10 см³ 0,1н. водного раствора метансульфокислоты. Раствор концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 0,65 г метансульфоната (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пристинамина II_A в виде твердого вещества кремового цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆ при температуре 383 К, δ в м.д.): 0,93 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,13 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,75-2,30 (м: 7H); 1,84 (с: 3H); 2,40 (с: 3H); 2,55-2,85 (м: 4H); 2,81 (с: 3H); 2,90-3,55 (м: 6H); 3,79 (шир. д., J=16,5 Гц: 1H); 3,94 (дт, J=16,5 и 6,5 Гц: 1H); 4,05-4,25 (м: 2H); 4,81 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 4,99 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,33 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,75 (дт, J=9,5 и 5 Гц: 1H); 5,81 (м: 1H); 5,92 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 6,10 (д, J=16 Гц: 1H); 6,28 (т, J=3 Гц: 1H); 6,63 (дд, J=16 и 6,5 Гц: 1H); 7,43 (массив: 1H); 8,45 (с: 1H); 8,85-9,45 (очень шир. массив: 1H).

1-Метил-4-пиперидинкарбоновая кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 7,60 г этил 1-метил-4-пиперидинкарбоксилата в 35 см³ этанола при температуре 20°C добавляют 12,5 см³ 4н. водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 20 ч реакционную смесь концентрируют до небольшого объема, затем нейтрализуют 12,5 см³ 4н. водного раствора соляной кислоты и, наконец, концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток перемешивают в 60 см³ безводного этанола, затем фильтруют. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 6,3 г 1-метил-4-пиперидинкарбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (300 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 1,56 (м: 2H); 1,78 (м: 2H); 1,98 (дт, J=11,5 и 2,5 Гц: 2H); 2,13 (м: 1H); 2,18 (с: 3H); 2,74 (шир.д, J=11,5 Гц: 2H).

Этил 1-метил-4-пиперидинкарбоксилат может быть получен следующим образом.

К раствору 9,2 г гидрохлорида этил 4-пиперидинкарбоксилата в 80 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют 12,5 см³ 4н. водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем охлаждают до температуры 5°C. После этого добавляют в атмосфере аргона 7,0 см³ формальдегида и 14,2 г (вносят двумя порциями) триацетоксиборгидрида натрия. После интенсивного перемешивания в течение 1 ч при температуре 20°C реакционную смесь разбавляют 50 см³ воды, подщелачивают 4н. водным раствором гидроксида натрия, затем деканти-

руют. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 7,6 г этил 1-метил-4-пиперидинкарбоксилата в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР-спектр (250 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 1,24 (т, J=7 Гц: 3H); 1,65-2,05 (м: 6H); 2,15-2,30 (м: 1H); 2,25 (с: 3H); 2,81 (шир.д, J=11, 5 Гц: 2H); 4,13 (к, J=7 Гц: 2H).

Пример 61. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[1-(диметиламиноацетил)пиперидин-4-карбонил]пристинамин II_B.

К раствору 1,1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамина II_B (полученного как описано в примере 1) в 50 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 0,51 г 1-(диметиламиноацетил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 0,5 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,15 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 48 ч добавляют дополнительные 0,5 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,1 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 48 ч реакционную смесь фильтруют для удаления нерастворимой части. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,8 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол (97/3, затем 95/5, по объему)]. После перемешивания в диэтиловом эфире получают 0,38 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[1-(диметиламиноацетил)пиперидин-4-карбонил]пристинамина II_B в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,50-2,05 (м: 9H); 1,89 (с: 3H); 2,10-2,35 (м: 2H); 2,28 (с: 6H); 2,52 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 2,80 (м: 1H); 3,00 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,05-3,20 (м: 1H); 3,10 (AB, J=14 Гц: 2H); 3,25 (м: 1H); 3,50 (м: 1H); 3,85 (м: 1H); 4,00-4,10 (м: 2H); 4,38 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,78 (шир.д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,29 (д, J=9 Гц: 1H); 5,70-5,90 (м: 3H); 5,93 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

1-(Диметиламиноацетил)пиперидин-4-карбоновая кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 4,5 г этил 1-(диметиламиноацетил)пиперидин-4-карбоксилата в 50 см³ этанола при температуре 20°C добавляют 25 см³ 1н. водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 16 ч при температуре 50°C этанол удаляют при пониженном давлении (2,7 кПа) и остаточную водную фазу экстрагируют 50 см³ этилацетата. Водную фазу затем доводят до значения pH, равного 6, добавлением 1н. соляной кислоты, после чего концентрируют

досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Два раза остаток обрабатывают 50 см³ толуола и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток обрабатывают 50 см³ этанола при температуре 50°C и нерастворимую часть удаляют фильтрованием. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 4,2 г 1-(диметиламиноацетил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в виде масла желтого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (300 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 1,50-1,80 (м: 2H); 1,93 (м: 2H); 2,40-2,60 (м: 1H); 2,51 (с: 6H); 2,78 (м: 1H); 3,07 (м: 1H); 3,25 (д, J=14,5 Гц: 1H); 3,55 (д, J=14,5 Гц: 1H); 3,84 (шир.д, J=14 Гц: 1H); 4,39 (шир.д, J=14 Гц: 1H).

Этил 1-(диметиламиноацетил)пиперидин-4-карбоксилат может быть получен следующим образом.

К раствору 2,3 г N,N-диметилглицина, 3,2 см³ этилпиперидин-4-карбоксилата, 3,4 см³ триэтиламина и 0,27 г гидроксибензотриазолгидрата в 100 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 4,6 г гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида. После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь промывают два раза 100 см³ дистиллированной воды. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 4,6 г этил 1-(диметиламиноацетил)пиперидин-4-карбоксилата в виде желтого масла.

¹H-ЯМР-спектр (250 МГц; (CD₃)₂SO-d₆ с добавлением нескольких капель CD₃COOD-d₄; δ в м.д.): 1,22 (т, J=7 Гц: 3H); 1,55 (м: 2H); 1,88 (м: 2H); 2,37 (с: 6H); 2,60 (м: 1H); 2,90-3,15 (м: 2H); 3,34 (с: 2H); 3,90-4,15 (м: 2H); 4,11 (к, J=7 Гц: 2H).

Пример 62. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[1-(имидазол-1-илацетил)пиперидин-4-карбонил]пристинамицин II_B.

К раствору 0,8 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(1-хлорацетилпиперидин-4-карбонил)пристинамицина II_B в 20 см³ диметилформамида, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, добавляют 0,15 г имидазола и 0,18 г иодида калия. После перемешивания в течение 16 ч добавляют 100 см³ дихлорметана. Полученную в результате смесь промывают два раза 50 см³ 0,1н. водного раствора гидроксида натрия. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 0,9 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. После перемешивания в диизопропиловом эфире, фильтрования и высушивания (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 0,38 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[1-(имидазол-1-илацетил)пиперидин-4-карбонил]пристинамицина II_B в виде порошка белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,86 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,04 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,35-2,30 (м: 11H); 1,78 (с: 3H); 2,67 (м: 1H); 2,75-2,85 (м: 2H); 3,10-3,35 (м: 3H); 3,61 (шир.д, J=15 Гц: 1H); 3,70 (м: 1H); 3,81 (м: 2H); 3,97 (м: 1H); 4,18 (м: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 4,95-5,20 (м: 1H); 5,00 (AB-система ограниченная: 2H); 5,43 (д, J=9 Гц: 1H); 5,62 (м: 1H); 5,70-5,80 (м: 1H); 5,80 (дд, J=16 и 2 Гц: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,63 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 6,86 (с: 1H); 7,05 (с: 1H); 7,52 (с: 1H); 8,13 (м: 1H); 8,52 (с: 1H).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-(1-хлорацетилпиперидин-4-карбонил)пристинамицин II_B может быть получен следующим образом.

К раствору 1,1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1) в 50 см³ дихлорметана при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 0,62 г 1-хлорацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты, 0,62 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,24 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 16 ч при температуре 20°C реакционную смесь фильтруют для удаления нерастворимой части. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,8 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Таким образом получают 0,25 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-(1-хлорацетилпиперидин-4-карбонил)пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,70-2,05 (м: 9H); 1,89 (с: 3H); 2,10-2,30 (м: 2H); 2,55 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 2,90-3,05 (м: 2H); 3,15-3,35 (м: 2H); 3,51 (м: 1H); 3,75-3,90 (м: 2H); 4,00-4,15 (м: 1H); 4,07 (с: 2H); 4,31 (м: 1H); 4,52 (м: 1H); 4,78 (шир.д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,29 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 3H); 5,92 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

1-Хлорацетилпиперидин-4-карбоновая кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 2,3 г этил 1-хлорацетилпиперидин-4-карбоксилата в 25 см³ этанола при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 10 см³ 1н. водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 16 ч этанол удаляют при пониженном давлении (2,7 кПа). После того к остатку добавляют 30 см³ дистиллированной воды и 1н. соляную кислоту вплоть до значения pH 4. Полученный раствор концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Два раза остаток обрабатывают 50 см³ толуола и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получа-

ют 3 г 1-хлорацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты в виде белой пасты.

^1H -ЯМР-спектр (250 МГц; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$; δ в м.д.): 1,25-1,65 (м: 2H); 1,70-1,95 (м: 2H); 2,40 (м: 1H); 2,79 (м: 1H); 3,11 (м: 1H); 3,75 (шир.д, $J=14$ Гц: 1H); 4,05-4,25 (м: 1H); 4,36 (AB-система ограниченная, $J=13$ Гц: 2H).

Этил 1-хлорацетилпиперидин-4-карбоксилат может быть получен следующим образом.

К раствору 15,7 г этил пиперидин-4-карбоксилата в 200 см³ дихлорметана и 14 см³ триэтиламина, при температуре 0°C и в атмосфере аргона в течение 10 мин добавляют по каплям 8 см³ хлорацетилхлорида. После перемешивания в течение 18 ч при температуре 20°C реакционную смесь промывают последовательно 100 см³ дистиллированной воды, 100 см³ водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и 100 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 22 г этил 1-хлорацетилпиперидин-4-карбоксилата в виде желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl_3 ; δ в м.д.): 1,29 (т, $J=7$ Гц: 3H); 1,60-1,85 (м: 2H); 1,95 (м: 2H); 2,54 (м: 1H); 2,89 (м: 1H); 3,19 (м: 1H); 3,81 (шир.д, $J=14$ Гц: 1H); 4,05 (AB-система ограниченная, $J=12$ Гц: 2H); 4,13 (к, $J=7$ Гц: 2H); 4,31 (шир.д, $J=14$ Гц: 1H).

Пример 63. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[1-(4-морфолин-4-илбутирил)пиперидин-4-карбонил]пристинамицин II_B.

Следуют аналогичной методике примера 60, но исходя из 1,80 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1), 1,20 г 1-(4-морфолин-4-илбутирил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 0,24 г 4-диметиламинопиридина, 30 см³ диметилформамида и 0,82 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида. После обработки сырой продукт очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)], затем двойной хроматографией на колонке с оксидом алюминия СВТ1 [элюент: соответственно, этилацетат/метанол (98/2, по объему) и ацетонитрил/диизопропиловый эфир (50/50 по объему)], получая 0,12 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[1-(4-морфолин-4-илбутирил)пиперидин-4-карбонил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР-спектр (500 МГц; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$; δ в м.д.) (наблюдают наличие ротамеров в соотношении 60/40): 0,87 (м: 3H); 0,95 (д, $J=6,5$ Гц: 3H); 1,04 (м: 3H); 1,20-2,30 (м: 13H); 1,70-1,78 (2с: 3H в целом); 2,27 (т, $J=7,5$ Гц: 2H); 2,33 (м: 6H); 2,62 (м: 1H); 2,70-2,80 (м: 2H); 3,10 (м: 1H); 3,24 (м: 1H); 3,50-4,00 (м: 6H); 3,57 (м: 4H); 4,22 (м: 1H); 4,70-4,90 (м: 2H); 5,09 и 5,40-5,55 (соответственно, неразрешенный дублет, $J_{\text{HF}}=48$ Гц и м: 1H в целом); 5,40-5,70 (м: 2H); 5,70-5,85 (м:

2H); 6,19 и 6,24 (2 д, $J=16$ Гц: 1H в целом); 6,63 (дд, $J=16$ и 4,5 Гц: 1H); 8,12 и 8,22 (соответственно, м и т, $J=6$ Гц: 1H в целом); 8,47 и 8,51 (2с: 1H в целом).

1-(4-Морфолин-4-илбутирил)пиперидин-4-карбоновая кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 1,30 г этил 1-(4-морфолин-4-илбутирил)пиперидин-4-карбоксилата в 20 см³ этанола добавляют 6,0 см³ 1н. водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 1,5 ч при температуре 50°C реакционную смесь концентрируют почти досуха, разбавляют 20 см³ воды и значение pH устанавливают равным 5 добавлением 1н. водного раствора соляной кислоты. После концентрирования досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 1,6 г 1-(4-морфолин-4-илбутирил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в виде не совсем белой пасты.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$; δ в м.д.): 1,33 (м: 1H); 1,46 (м: 1H); 1,64 (м: 2H); 1,80 (м: 2H); 2,20-2,40 (м: 8H); 2,43 (м: 1H); 2,69 (м: 1H); 3,05 (м: 1H); 3,55 (т, $J=4,5$ Гц: 4H); 3,79 (шир.д, $J=13,5$ Гц: 1H); 4,20 (шир.д, $J=13,5$ Гц: 1H).

Этил 1-(4-морфолин-4-илбутирил)пиперидин-4-карбоксилат может быть получен следующим образом.

К раствору 1,0 г 4-морфолиномасляной кислоты, 0,78 г этилизонипекотата, 2,1 см³ триэтиламина и 20 мг гидроксibenзотриазолгидрата в 80 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют раствор 0,95 г гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида в 20 см³ дихлорметана. После перемешивания в течение 20 ч при температуре 20°C реакционную смесь промывают 20 см³ воды. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая масло бледно-желтого цвета, которое очищают хроматографией на колонке с оксидом алюминия СВТ1 [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Таким образом получают 1,30 г этил 1-(4-морфолин-4-илбутирил)-4-пиперидинкарбоксилата в виде бледно-желтого масла.

^1H -ЯМР-спектр (300 МГц; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$; δ в м.д.): 1,20 (т, $J=7$ Гц: 3H); 1,25-1,60 (м: 2H); 1,65 (м: 2H); 1,84 (м: 2H); 2,20-2,40 (м: 8H); 2,59 (м: 1H); 2,70 (м: 1H); 3,08 (м: 1H); 3,57 (т, $J=5$ Гц: 4H); 3,82 (шир.д, $J=14$ Гц: 1H); 4,08 (к, $J=7$ Гц: 2H); 4,24 (шир.д, $J=14$ Гц: 1H).

4-Морфолиномасляная кислота может быть получена согласно Р.А. Cruickshank и др., J. Amer. Chem. Soc., 83, 2891 (1961).

Пример 64. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[дис-4-(4-морфолинобутириламино)-1-циклогексанкарбонил]пристинамицин II_B.

Следуют аналогичной методике примера 60, но исходя из 3,2 г (16R)-16-дезоксо-16-

фторпристинамина П_В (полученного как описано в примере 1), 2,0 г цис-4-(4-морфолинобутириламино)-1-циклогексанкарбоновой кислоты, 0,40 г 4-диметиламинопиридина, 75 см³ диметилформамида и 1,50 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида.

После обработки сырой продукт очищают хроматографией на колонке с оксидом алюминия СВТ1 [элюент: градиент дихлорметан/метанол (100/0, затем 98/2, по объему)], затем флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол (100/0; 98/2; 95/5, затем 90/10, по объему)] и снова хроматографией на оксиде алюминия СВТ1 [элюент: этилацетат/метанол (99/1, по объему)]. Таким образом получают 0,40 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[цис-4-(4-морфолинобутириламино)-1-циклогексанкарбонил]пристинамина П_В в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (500 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,86 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,94 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,04 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,35-1,70 (м: 8H); 1,75-2,25 (м: 9H); 1,78 (с: 3H); 2,08 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,22 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,31 (массив: 4H); 2,48 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 3,15-3,30 (м: 2H); 3,56 (т, J=5 Гц: 4H); 3,62 (шир.д, J=15 Гц: 1H); 3,65-3,75 (м: 2H); 3,82 (м: 1H); 3,95 (м: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 5,09 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,42 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,62 (м: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,80 (шир.д, J=16 Гц: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,62 (дд, J=16 и 5 Гц: 1H); 7,65 (д, J=7,5 Гц: 1H); 8,12 (т, J=6 Гц: 1H); 8,51 (с: 1H).

цис-4-(4-Морфолинобутириламино)-1-циклогексанкарбоновая кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 1,30 г метил цис-4-(4-морфолинобутириламино)-1-циклогексанкарбоксилата в 20 см³ этанола добавляют 6,0 см³ 1н. водного раствора гидроксида натрия. После перемешивания в течение 1,5 ч при температуре 50°C реакцию смесь концентрируют почти досуха, затем разбавляют 20 см³ воды и значение pH устанавливают равным 5 добавлением 1н. водного раствора соляной кислоты. После концентрирования досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 1,5 г цис-4-(4-морфолинобутириламино)-1-циклогексанкарбоновой кислоты в виде не совсем белой пасты, которую без дальнейшей очистки используют в следующей стадии.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 1,50-1,75 (м: 6H); 1,85-2,00 (м: 4H); 2,25 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,44 (м: 1H); 2,61 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,72 (массив: 4H); 3,80 (м: 4H); 3,96 (м: 1H); 6,72 (д, J=8 Гц: 1H).

Метил цис-4-(4-морфолинобутириламино)-1-циклогексанкарбоксилат может быть получен следующим образом.

Следуют аналогичной методике примера 63, но исходя из 4,20 г гидрохлорида метил цис-4-аминоциклогексан-1-карбоксилата, 4,0 г 4-

морфолиномасляной кислоты, 50 мг гидрокси-безотриазолгидрата, 11,2 см³ триэтиламина, 200 см³ дихлорметана и 4,2 г гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида.

После аналогичной обработки по примеру 60 сырой продукт очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)], получая 5,0 г метил цис-4-(4-морфолинобутириламино)-1-циклогексанкарбоксилата в виде желтого масла.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 1,40-2,00 (м: 10H); 2,10 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,25 (т, J=7,5 Гц: 2H); 2,34 (массив: 4H); 2,45-2,60 (м: 1H); 3,59 (т, J=5 Гц: 4H); 3,65 (с: 3H); 3,72 (м: 1H); 7,68 (д, J=7 Гц: 1H).

Гидрохлорид метил цис-4-аминоциклогексан-1-карбоксилата может быть получен следующим образом.

К 50 см³ метанола, охлажденного до температуры -10°C, добавляют по каплям 5 см³ сульфонилхлорида. После перемешивания в течение 10 мин при температуре 20°C порциями медленно добавляют 5,0 г цис-4-аминоциклогексан-1-карбоновой кислоты. После перемешивания в течение 2 ч при температуре 20°C реакцию смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 7,5 г гидрохлорида метил цис-4-аминоциклогексан-1-карбоксилата в виде белого порошка.

¹H-ЯМР-спектр (500 МГц; (CD₃)₂SO-d₆ при температуре 373 К; δ в м.д.) (наблюдают смесь диастереоизомеров в соотношении 80/20): 1,46 и 1,60-1,70 (2 м: 4H в целом); 1,85 и 1,95-2,15 (2 м: 4H в целом); 2,30 и 2,60 (2 м: 1H в целом); 3,00 и 3,13 (2 м: 1H в целом); 3,00 и 3,13 (2 м: 1H в целом); 3,64 и 3,67 (2 с: 3H в целом); 8,12 (массив: 3H).

Пример 65. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[N-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)глицил]пристинамина П_В.

К раствору 3 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамина П_В (полученного как описано в примере 1), в 100 см³ дихлорметана при температуре 20°C добавляют 1,21 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 1,07 г N-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)глицина и 0,13 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 24 ч при температуре 20°C добавляют 0,6 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,065 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение дополнительных 24 ч при температуре 20°C реакцию смесь фильтруют и нерастворимую часть промывают 70 см³ дихлорметана. После двух других циклов промывание/фильтрация фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток растворяют в 50 см³ этанола и значение pH доводят до 2 добавлением метансульфокислоты. После концентрирования при пониженном давлении (2,7 кПа) остаток обрабатывают

50 см³ воды и экстрагируют 2 раза 50 см³ этилацетата. Водную фазу декантируют, значение pH доводят до 8-9 добавлением 1н. водного раствора гидроксида натрия, затем экстрагируют 3 раза 60 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, промывают 50 см³ воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 2 г масла красного цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: градиент дихлорметан/метанол/ацетонитрил (от 90/5/5 до 80/10/10, по объему)]. Таким образом получают 0,222 г твердого вещества желтого цвета, которое перемешивают в течение 2 ч в 20 см³ диэтилового эфира, получая после фильтрования, промывания 2 раза 10 см³ диэтилового эфира и высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа), 0,181 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[N-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)глицинил]пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 140°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,60-2,05 (м: 5H); 1,89 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,20-2,35 (м: 1H); 2,31 (с: 3H); 2,40 (м: 4H); 2,76 (м: 1H); 2,99 (дт, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,23 (м: 1H); 3,43 (м: 4H); 3,49 (м: 1H); 3,85 (м: 1H); 3,94 (дд, J=18 и 5 Гц: 1H); 4,00-4,10 (м: 2H); 4,54 (м: 1H); 4,78 (шир.д, J=10 Гц: 1H); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 4,91 (м: 1H); 5,13 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,32 (д, J=9 Гц: 1H); 5,77 (м: 1H); 5,82 (шир.д, J=17 Гц: 1H); 5,86 (м: 1H); 5,95 (м: 1H); 6,19 (д, J=16 Гц: 1H); 6,51 (дд, J=17 и 4 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

N-(4-Метилпиперазин-1-илкарбонил)глицин может быть получен следующим образом.

К суспензии 0,15 г 5%-ного палладия-на угле в 100 см³ метанола при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 2,36 г бензил N-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)глицината. После перемешивания в течение 2,5 ч при температуре 22°C и при давлении водорода 1,6 бар добавляют 50 см³ воды и фильтруют через Cargel. Осадок на фильтре промывают 3 раза 70 см³ воды при температуре 60°C. Фильтрат затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 50°C. Остаток сушат при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 50°C, получая 1,5 г N-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)глицина.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆ с добавлением нескольких капель CD₃COOD-d₄; δ в м.д.): 2,65 (с: 3H); 2,98 (м: 4H); 3,51 (м: 4H); 3,68 (с: 2H).

Бензил N-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)глицинат может быть получен следующим образом.

К раствору 3 г гидрохлорида 4-метилпиперазин-1-илкарбонилхлорида в 150 см³ тетрагидрофурана при температуре 20°C добавля-

ют 4,2 см³ триэтиламина и 3,02 г гидрохлорида бензилглицината.

После перемешивания в течение 16 ч при температуре 60°C реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и остаток обрабатывают 70 см³ дихлорметана. Органическую фазу промывают последовательно 2 раза 100 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия и 70 см³ воды, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,9 г бензил N-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)глицината в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 2,18 (с: 3H); 2,25 (т, J=5 Гц: 4H); 3,30 (т, J=5 Гц: 4H); 3,80 (д, J=6 Гц: 2H); 5,13 (с: 2H); 7,02 (т, J=6 Гц: 1H); 7,30-7,45 (м: 5H).

Пример 66. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[(3-карбокси)пропилдисульфанил]бутирил}пристинамицин II_B.

К раствору 1,75 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_B (полученного как описано в примере 1), в 50 см³ дихлорметана при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 1,25 г 4,4'-дитиодибутановой кислоты, 1,03 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,06 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 18 ч в реакционную смесь добавляют 70 см³ дихлорметана, затем ее фильтруют для удаления нерастворимой части. Фильтрат после этого концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 3,3 г остатка, который очищают двумя последовательными операциями флэш-хроматографии [элюент: дихлорметан/метанол (96/4 и 97,5/2,5, по объему)]. Получают остаток, который обрабатывают 25 см³ дистиллированной воды, затем растворяют добавлением водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу (pH 7-8) промывают четыре раза 50 см³ этилацетата, затем подкисляют 1н. водным раствором соляной кислоты вплоть до pH 2-3. Выпадает пастообразный осадок, который растворяют добавлением 250 см³ дихлорметана. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 0,7 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[(3-карбокси)пропилдисульфанил]бутирил}пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,99 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,11 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,50-2,30 (м: 11H); 1,90 (с: 3H); 2,35-2,55 (м: 4H); 2,65-2,85 (м: 5H); 3,04 (м: 1H); 3,26 (дт, J=17 и 5 Гц: 1H); 3,56 (м: 1H); 3,85 (м: 1H); 4,07 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,75-4,85 (м: 2H); 5,08 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,29 (д, J=9 Гц: 1H); 5,75-5,90 (м: 1H); 5,79 (м: 1H); 5,88 (дд, J=16 и 1,5 Гц: 1H); 6,10-6,25 (м:

1Н); 6,17 (д, J=15,5 Гц: 1Н); 6,58 (дд, J=16 и 5 Гц: 1Н); 8,13 (с: 1Н).

Пример 67. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропилдисульфанил]бутирил}пристинамицин II_B.

К раствору 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[3-(4-карбокси)пропилдисульфанил]бутирил}пристинамицина II_B (полученного как описано в примере 70) в 93 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 0,97 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 0,5 см³ 1-метилпиперазина и 0,08 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 96 ч реакционную смесь фильтруют для удаления нерастворимой части.

Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 2 г остатка, который очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (96/4, по объему)]. Получают 0,5 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{4-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропилдисульфанил]бутирил}пристинамицина II_B в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,00 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,65-2,10 (м: 9Н); 1,88 (с: 3Н); 2,15 (м: 1Н); 2,24 (м: 1Н); 2,32 (с: 3Н); 2,35-2,50 (м: 8Н); 2,70-2,80 (м: 1Н); 2,71 (т, J=7,5 Гц: 2Н); 2,75 (т, J=7 Гц: 2Н); 3,00 (м: 1Н); 3,24 (м: 1Н); 3,40-3,55 (м: 3Н); 3,64 (т, J=5 Гц: 2Н); 3,86 (м: 1Н); 4,06 (м: 1Н); 4,55 (м: 1Н); 4,78 (дд, J=10 и 2 Гц: 1Н); 4,82 (дд, J=9 и 3 Гц: 1Н); 5,11 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1Н); 5,30 (д, J=9,5 Гц: 1Н); 5,75-5,85 (м: 1Н); 5,76 (м: 1Н); 5,81 (дд, J=16 и 2 Гц: 1Н); 6,01 (м: 1Н); 6,19 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,52 (дд, J=16 и 5 Гц: 1Н); 8,12 (с: 1Н).

Пример 68. (16R)-14-О-(3-Карбоксипропионил)-16-дезоксо-16-фторпристинамицин II_A.

В трехгорлую колбу помещают раствор 560 мг (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_A (полученного как описано в примере 8) в 3 см³ пиридина, затем при температуре 20°C добавляют 286 мг янтарного ангидрида, затем 120 мг 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь выливают в 50 см³ дистиллированной воды и 10 см³ дихлорметана. Затем добавляют достаточное количество 0,1н. соляной кислоты для доведения значения pH до 4. Смесь фильтруют через вату для удаления нерастворимой части, затем декантируют. Водную фазу промывают 2 раза 10 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, добавляют метанол для полноты растворения, сушат над сульфатом магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 670 мг твердого вещества, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (97/3, по объему)]. Таким образом получают 530 мг продукта, который снова очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)], получая твердое вещество белого цвета,

которое перемешивают в 5 см³ диэтилового эфира в течение 15 мин, отфильтровывают, затем сушат при температуре 50°C (90 Па). Получают 147 мг (16R)-14-О-(3-карбоксипропионил)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_A в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 156°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,99 (м: 6Н); 1,13 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,83 (с: 3Н); 1,90-2,10 (м: 2Н); 2,27 (м: 1Н); 2,50-2,90 (м: 7Н); 3,08 (м: 1Н); 3,28 (м: 1Н); 4,00 (шир.д, J=18 Гц: 1Н); 4,12 (м: 1Н); 4,20 (м: 1Н); 4,30 (м: 1Н); 4,72 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1Н); 4,85-5,00 (м: 2Н); 5,67 (м: 1Н); 5,71 (м: 1Н); 5,96 (д, J=16 Гц: 1Н); 5,98 (д, J=17 Гц: 1Н); 6,18 (шир.т, J=2 Гц: 1Н); 6,61 (дд, J=17 и 7 Гц: 1Н); 7,02 (м: 1Н); 7,96 (с: 1Н).

Пример 69. Гидрохлорид (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]пристинамицина II_A.

К раствору 355 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]пристинамицина II_A в 3,5 см³ абсолютного этанола добавляют 0,167 см³ 3М раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире, затем, медленно, 7 см³ диэтилового эфира вплоть до осаждения продукта. После перемешивания в течение 15 мин продукт отфильтровывают, промывают минимальным количеством смеси этанол/диэтиловый эфир (1/2), затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 305 мг гидрохлорида (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]пристинамицина II_A в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 192°C.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; (CD₃)₂SO-d₆; δ в м.д.): 0,87 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3Н); 1,78 (с: 3Н); 1,93 (м: 1Н); 2,02 (м: 1Н); 2,18 (м: 1Н); 2,50-2,80 (м: 7Н); 2,78 (с: 3Н); 2,80-3,55 (м: 8Н); 3,66 (шир.д, J=16 Гц: 1Н); 3,90-4,25 (м: 3Н); 4,14 (м: 1Н); 4,25-4,55 (массив: 1Н); 4,77 (дд, J=9 и 1,5 Гц: 1Н); 5,05 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1Н); 5,38 (д, J=9,5 Гц: 1Н); 5,71 (м: 2Н); 5,88 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,12 (д, J=16 Гц: 1Н); 6,36 (шир.т, J=2 Гц: 1Н); 6,62 (дд, J=16 и 5,5 Гц: 1Н); 8,03 (м: 1Н); 8,61 (с: 1Н); 10,58 (массив: 1Н).

(16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]пристинамицин II_A может быть получен следующим образом.

В колбу в атмосфере азота вводят 848 мг (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_A (полученного как описано в примере 8), 24 см³ дихлорметана и 352 мг 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксомасляной кислоты. Полученную смесь нагревают вплоть до образования раствора, затем добавляют при комнатной температуре 360 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида, затем 20 мг 4-диметиламинопиридина. После переме-

шивания в течение 18 ч при температуре 20°C добавляют дополнительные 36 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 20 мг 4-диметиламинопиридина.

Реакционную среду после этого перемешивают при температуре 20°C в течение 1 недели, затем фильтруют, промывают этилацетатом и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученное густое масло обрабатывают 15 см³ этилацетата и 30 см³ дихлорметана. Органическую фазу промывают 3 раза 30 см³ дистиллированной воды, декантируют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 1,05 г масла желтого цвета, которое очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. Таким образом получают 840 мг продукта, который перемешивают в 16 см³ диэтилового эфира в течение 18 ч, фильтруют, затем сушат при температуре 20°C (90 Па), получая 640 мг (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[3-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)пропионил]пристинамицина II_A в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 130°C.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-4-оксомасляная кислота может быть получена следующим образом.

К 20 см³ диоксана добавляют 1,17 г янтарного ангидрида, затем 1,19 см³ N-метилпиперазина. После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре выпавший осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством диоксана, затем, последовательно, 2 раза 10 см³ ацетона и 10 см³ диэтилового эфира. После высушивания при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C получают 1,09 г 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксомасляной кислоты в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре 114°C.

Пример 70. (16R)-14-О-(4-Карбоксибутирил)-16-дезоксо-16-фторпристинамицин II_A.

К раствору 1,05 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_A (полученного как описано в примере 8) в 5,5 см³ пиридина при температуре 20°C и в атмосфере аргона добавляют 0,68 г глутарового ангидрида и 0,24 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 24 ч реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая остаток, который обрабатывают 110 см³ этилацетата и 55 см³ дистиллированной воды. Органическую фазу декантируют, промывают последовательно два раза 55 см³ дистиллированной воды, 55 см³ 0,1н. водного раствора соляной кислоты, два раза 55 см³ дистиллированной воды и два раза 55 см³ водного насыщенного раствора хлорида натрия. После сушки над сульфатом магния и фильтрования органическую фазу концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 0,95 г

остатка, который растворяют в 100 см³ дихлорметана и экстрагируют 100 см³ 1%-ного водного раствора гидрокарбоната натрия. К полученной эмульсии добавляют 500 см³ этилацетата для того, чтобы можно было осуществить декантацию. Водную фазу после этого отделяют, снова промывают три раза по 100 см³ этилацетата, подкисляют 1н. водным раствором соляной кислоты вплоть до достижения значения pH, близкого к 2, затем экстрагируют три раза дихлорметаном (200, 100 и 100 см³). Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Таким образом получают 0,33 г (16R)-14-О-(4-карбоксибутирил)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_A в виде твердого вещества бежевого цвета, плавящегося при температуре 116°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,98 (м: 6H); 1,12 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,80-2,10 (м: 4H); 1,82 (с: 3H); 2,15-2,45 (м: 5H); 2,65-2,90 (м: 3H); 3,08 (м: 1H); 3,26 (дт, J=16 и 3,5 Гц: 1H); 3,99 (шир.д, J=18 Гц: 1H); 4,05-4,35 (м: 3H); 4,71 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 4,85-5,00 (м: 2H); 5,60-5,75 (м: 2H); 5,96 (д, J=16 Гц: 1H); 5,98 (шир.д, J=16 Гц: 1H); 6,18 (т, J=3 Гц: 1H); 6,61 (дд, J=16 и 7 Гц: 1H); 7,09 (т, J=5, 5Гц: 1H); 7,95 (с: 1H).

Пример 71. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицин II_A.

К раствору 1 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина II_A (полученного как описано в примере 8) в 30 см³ дихлорметана, при температуре 20°C и в атмосфере аргона, добавляют 0,48 г 4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)масляной кислоты, 0,48 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида и 0,14 г 4-диметиламинопиридина. После перемешивания в течение 20 ч при температуре 20°C реакционную смесь выливают в 50 см³ дистиллированной воды и 10 см³ дихлорметана. Полученную в результате смесь фильтруют для удаления нерастворимой части. Органическую фазу декантируют, затем водную фазу экстрагируют два раза 10 см³ дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), получая 1,6 г остатка, который очищают двумя последовательными операциями флэш-хроматографии [элюент: дихлорметан/метанол (95/5, по объему)]. После перемешивания в диэтиловом эфире, фильтрования и высушивания (2,7 кПа) получают 0,6 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-[4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)бутирил]пристинамицина II_A в виде пастообразного вещества, плавящегося при температуре около 120°C.

¹H-ЯМР-спектр (500 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,99 (м: 6H); 1,13 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,84 (с: 3H); 1,90-2,10 (м: 2H); 1,92 (м: 2H); 2,15-2,45 (м: 9H);

2,30 (с: 3H); 2,65-2,90 (м: 3H); 3,07 (м: 1H); 3,27 (дт, J=15 и 3,5 Гц: 1H); 3,46 (м: 2H); 3,63 (м: 2H); 3,99 (шир.д, J=17,5 Гц: 1H); 4,10-4,25 (м: 2H); 4,30 (м: 1H); 4,71 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 4,90 (д, J=9,5 Гц: 1H); 4,95 (дд, J=10 и 2 Гц: 1H); 5,65 (дт, J=9,5 и 4 Гц: 1H); 5,72 (м: 1H); 5,96 (д, J=16 Гц: 1H); 5,98 (шир.д, J=16,5 Гц: 1H); 6,17 (т, J=3 Гц: 1H); 6,60 (дд, J=16,5 и 7 Гц: 1H); 7,02 (т, J=5,5 Гц: 1H); 7,94 (с: 1H).

4-(4-Метилпиперазин-1-илкарбонил)масляная кислота может быть получена согласно патенту DE 78-2851953.

Пример 72. (16R)-16-Дезоксо-16-фтор-14-О-{(1R,2R)-[2-(4-метил-пиперазин-1-ил)карбонил]-1-циклогексанкарбонил}пристинамицин П_В.

Следуют аналогичной методике примера 60, но исходя из 0,83 г (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицина П_В (полученного как описано в примере 1), 0,40 г (1R,2R)-2-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-циклогексанкарбонной кислоты, 0,10 г 4-диметиламинопиридина, 30 см³ дихлорметана и 0,40 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида. После аналогичной обработки по примеру 60 сырой продукт очищают флэш-хроматографией [элюент: дихлорметан/ацетонитрил/метанол (90/5/5, по объему)], затем хроматографией на колонке с оксидом алюминия СВГ1 [элюент: этилацетат/метанол (98/2, по объему)], получая 0,40 г (16R)-16-дезоксо-16-фтор-14-О-{(1R,2R)-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-циклогексанкарбонил}пристинамицина П_В в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,95 (д, J=6,5 Гц: 3H); 0,99 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,09 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,20-1,45 (м: 4H); 1,55-2,45 (м: 17H); 1,83 (с: 3H); 2,50 (м: 1H); 2,70-2,85 (м: 3H); 3,00 (м: 1H); 3,22 (м: 1H); 3,44 (м: 1H); 3,45-3,65 (м: 4H); 3,88 (м: 1H); 4,04 (м: 1H); 4,53 (м: 1H); 4,70-4,85 (м: 2H); 5,10 (неразрешенный дублет, J_{HF}=48 Гц: 1H); 5,29 (д, J=10 Гц: 1H); 5,65-5,80 (м: 2H); 5,81 (шир.д, J=16 Гц: 1H); 6,02 (м: 1H); 6,18 (д, J=16 Гц: 1H); 6,50 (дд, J=16 и 4 Гц: 1H); 8,12 (с: 1H).

(1R,2R)-2-[(4-Метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-циклогексанкарбонная кислота может быть получена следующим образом.

К раствору 0,50 г ангидрида (-)-транс-1,2-циклогександикарбонной кислоты в 20 см³ диоксана при температуре -15°C и в атмосфере аргона добавляют раствор 0,37 см³ N-метилпиперазина в 5 см³ диоксана. После выдерживания в течение 1,25 ч при температуре 20°C реакционную смесь фильтруют, твердое вещество промывают 20 см³ диэтилового эфира, отфильтровывают под вакуумом, затем сушат при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре 20°C, получая 0,65 г (1R,2R)-2-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1-циклогексан-

карбонной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 1,20-1,60 (м: 4H); 1,65-1,90 (м: 3H); 2,05-2,35 (м: 3H); 2,37 (с: 3H); 2,70-2,95 (м: 5H); 3,43 (м: 1H); 3,84 (шир.д, J=13,5 Гц: 1H); 4,30 (д, J=12,5 Гц: 1H).

Пример 73. (16R)-16-Азидо-16-дезоксопристинамицин П_В.

Следует аналогичной методике примера 4, но исходя из тетра-н-бутиламмонийазида, получают (16R)-16-азидо-16-дезоксопристинамицин П_В в виде твердого вещества белого цвета, плавящегося при температуре около 135°C (разложение).

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; CDCl₃; δ в м.д.): 0,96 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,01 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,10 (д, J=6,5 Гц: 3H); 1,50-1,65 (м: 1H); 1,75-2,05 (м: 5H); 1,88 (с: 3H); 2,15 (м: 1H); 2,77 (м: 1H); 2,90 (дд, J=17 и 6 Гц: 1H); 3,15 (дд, J=17 и 7 Гц: 1H); 3,49 (м: 1H); 3,88 (м: 1H); 3,95-4,15 (м: 2H); 4,54 (м: 1H); 4,70-4,80 (м: 2H); 4,83 (дд, J=9 и 3 Гц: 1H); 5,37 (д, J=9,5 Гц: 1H); 5,75 (м: 1H); 5,82 (дд, J=17 и 1,5 Гц: 1H); 5,97 (м: 1H); 6,22 (д, J=16 Гц: 1H); 6,52 (дд, J=17 и 5 Гц: 1H); 8,15 (с: 1H).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно производное стрептограмина согласно изобретению как таковое, в виде ассоциации по меньшей мере с одним производным стрептограмина группы В, в случае необходимости, в виде соли и/или в виде ассоциации с одним или несколькими совместимыми и фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками.

Композиции по изобретению могут быть использованы перорально, парентерально, локально, ректально или в виде аэрозолей.

В качестве твердых композиций для введения перорально могут быть использованы таблетки, пилюли, желатиновые капсулы, порошки или гранулы. В таких композициях активный продукт по изобретению, обычно в виде ассоциации, смешан с одним или несколькими инертными разбавителями или добавками, такими как сахароза, лактоза или крахмал. Данные композиции могут включать вещества, другие, чем разбавители, например, смазочные агенты, такие как стеарат магния, или иметь покрытие, предназначенное для контролируемого высвобождения.

В качестве жидких композиций для введения перорально можно использовать фармацевтически приемлемые растворы, суспензии, эмульсии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, такие как вода или парафиновое масло. Данные композиции также могут включать вещества, другие, чем разбавители, например, смачиватели, подслащивающие вещества или ароматизаторы.

Композиции для парентерального введения могут представлять собой стерильные растворы или эмульсии. В качестве растворителя или носителя можно использовать пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, в особенности оливковое масло, органические сложные эфиры для инъекций, например, этилолеат. Данные композиции также могут содержать добавки, в частности, смачиватели, изотонизирующие средства, эмульгаторы, диспергаторы и стабилизаторы.

Стерилизацию можно осуществлять несколькими путями, например, с помощью бактериологического фильтра, облучением или нагреванием. Они также могут быть получены в форме твердых стерильных композиций, которые могут быть растворены в момент употребления в стерильной воде или любой другой стерильной среде для инъекций.

Композиции для локального применения могут представлять собой, например, кремы, мази, лосьоны или аэрозоли.

Композиции для введения ректально представляют собой суппозитории или ректальные капсулы, которые содержат, кроме действующего начала, эксципиенты, такие как масло какао, полусинтетические глицериды или полиэтиленгликоли.

Композиции также могут представлять собой аэрозоли. Для использования в форме жидких аэрозолей композиции могут быть стабильными стерильными растворами или твердыми композициями, растворяемыми в момент употребления в стерильной апиrogenной воде, в сыроворотке или в любом другом фармацевтически приемлемом носителе. Для использования в форме сухих аэрозолей, предназначенных непосредственно для ингаляции, действующее начало тонко измельчено и соединено с твердым водорастворимым разбавителем или носителем с гранулометрией 30-80 мкм, как, например, декстран, маннит или лактоза.

В терапии человека новые производные стрептограмина по изобретению особенно пригодны для лечения инфекций бактериального происхождения. Дозы зависят от желаемого эффекта и продолжительности лечения. Врач определяет дозу, которую он считает наиболее соответствующей в зависимости от лечения, возраста, массы, степени инфекции и других факторов, присущих излечиваемому субъекту. Обычно дозы составляют 0,5-3 г активного продукта путем введения 2 или 3 раза в день перорально или парентерально взрослому.

Следующий пример иллюстрирует композицию по изобретению.

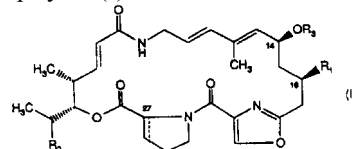
Пример.

Согласно обычной технологии готовят таблетки с дозой 250 мг активного продукта, имеющие следующий состав:

(16R)-16-Дезоксо-16-фторпристинацин II_B 175 мг
 Пристинацин I_B 75 мг
 Эксципиент: крахмал, гидратированный диоксид кремния, декстрин, желатина, стеарат магния: До общего количества 500 мг

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные стрептограмина группы А общей формулы (I)



в которой

R₁ означает атом галогена или азидо- или тиоцианогруппу;

R₂ означает атом водорода, или метил, или этил;

R₃ означает атом водорода или радикал R'₃-CO-, в котором R'₃ означает фенил или фенилалкил, незамещенный или замещенный на фенильном радикале [одним или несколькими радикалами, выбираемыми из алкила, возможно содержащего радикал NR'R'', в котором радикалы R' и R'', одинаковые или различные, могут быть атомами водорода или алкильными радикалами, которые вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный 3-8-членный гетероцикл, возможно включающий другой гетероатом, выбираемый из атомов кислорода, серы или азота, причем указанный выше гетероцикл может быть сам замещен одним или несколькими радикалами (алкилом, гидроксильным, алкилоксиалкилом, алкилоксикарбонилалкилом, фенилом, насыщенным или ненасыщенным 3-8-членным гетероциклом, или гетероциклизалкилом, или радикалом -CH₂-CO-NR'R''), или же R' и/или R'' могут представлять собой гидроксильный, фенил, гетероциклизалкил 3-8-членный, насыщенный или ненасыщенный; радикал -CO-NR'R'', в котором NR'R'' имеет указанное выше значение, или алкил, или ацил, замещенные NR'R'', указанным выше],

или же R'₃ может быть выбран из фенильных или фенилалкильных радикалов, замещенных на фенильном радикале одним или несколькими радикалами [выбираемыми из алкильных радикалов, которые могут быть замещены алкилокси- или алкилтиогруппой, которые сами возможно содержат карбоксил или радикал NR'R'', указанный выше, или выбираемыми из ацилокси групп, которые могут быть замещены NR'R'', указанным выше],

или же R'₃ может быть выбран из алкильных или циклоалкильных радикалов, возможно замещенных [карбоксил, карбоксиалкил, дисульфанилом или радикалом NR'R'', -CH₂-NR'R'', -CO-NR'R'', или алкилоксикарбонил, алкилоксигруппой или алкилдисульфанилом, возможно замещенными -NR'R'' или -CO-NR'R'',

в которых $NR'R''$ имеет указанное выше значение],

или же R'_3 может быть выбран из насыщенных или ненасыщенных 3-8-членных гетероциклических радикалов, возможно замещенных [алкилом или ацилом, которые сами также возможно замещены $NR'R''$]; при условии, что алкильные или ацильные радикалы или алкильные или ацильные части радикалов являются линейными или разветвленными и содержат 1-12 атомов углерода;

связь $- - -$ означает простую связь (стереохимия 27R) или двойную связь; и их соли, когда они существуют.

2. Производные стрептограмина группы А по п.1, в которых

R_1 означает атом фтора, хлора, брома или иода или азидо- или тиоцианатогруппу;

R_2 означает метил;

R_3 означает атом водорода или радикал R'_3-CO- , в котором R'_3 означает фенил или фенилалкил, незамещенные или замещенные на фенильном радикале [одним или несколькими радикалами, выбираемыми из алкила, возможно содержащего радикал $NR'R''$, в котором радикалы R' и R'' , одинаковые или различные, могут быть атомами водорода или алкильными радикалами, которые вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный 3-8-членный гетероцикл, возможно содержащий другой гетероатом, выбираемый из атомов кислорода, серы или азота, причем указанный выше гетероцикл сам может быть также замещен одним или несколькими радикалами (алкилом, гидроксилалкилом, алкилоксилалкилом, алкилоксикарбонилалкилом, фенилом, насыщенным или ненасыщенным 3-8-членным гетероциклом или гетероциклилалкилом или радикалом $-CH_2-CO-NR'R''$), или же R' и/или R'' могут означать гидроксилалкил, фенил, насыщенный или ненасыщенный 3-8-членный гетероциклилалкил, радикал $-CO-NR'R''$, в котором $NR'R''$ имеет указанное выше значение, или алкил или ацил, замещенные $NR'R''$, указанным выше], или же R'_3 может представлять собой фенил, замещенный одним или несколькими радикалами [выбираемыми из алкильных радикалов, которые могут быть замещены алкилокси- или алкилтиогруппой, которая сама возможно содержит карбоксил или радикал $NR'R''$, указанный выше, или выбираемыми из ацилоксигрупп, которые могут быть замещены $NR'R''$, указанной выше], или же R'_3 может быть выбран из алкильных или циклоалкильных радикалов, возможно замещенных [карбоксил, карбоксилалкилдисульфанилом или радикалом $NR'R''$, $-CH_2-NR'R''$, $-CO-NR'R''$ или алкилоксикарбонил, алкилоксигруппой или алкилдисульфанилом, возможно замещенными $NR'R''$ или $-CO-NR'R''$, в которых $NR'R''$ является таким, как указано выше], или же R'_3 может быть выбран из насыщенных или нена-

сыщенных 3-8-членных гетероциклических радикалов, возможно замещенных [алкилом или ацилом, которые сами возможно замещены $NR'R''$], причем гетероциклы выбирают из пирролидинила, имидазолила, пиридила, пиперидинила, пиперазинила или морфолинила; при условии, что алкильные или ацильные радикалы или алкильные или ацильные части радикалов являются линейными или разветвленными и содержат 1-12 атомов углерода;

связь $- - -$ означает простую связь (стереохимия 27R) или двойную связь; а также их соли, когда они существуют.

3. Производные стрептограмина группы А по любому из пп.1-2, представляющие собой (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицин II_B .

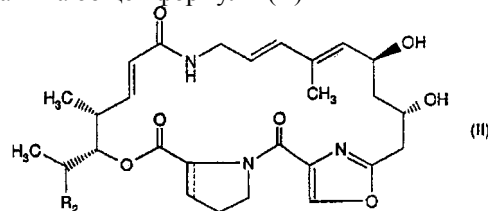
4. Производные стрептограмина группы А по любому из пп.1-2, представляющие собой (16R)-16-дезоксо-16-тиоцианатопристинамицин II_B .

5. Производные стрептограмина группы А по любому из пп.1-2, представляющие собой (16R)-16-дезоксо-16-хлорпристинамицин II_B .

6. Производные стрептограмина группы А по любому из пп.1-2, представляющие собой (16R)-16-азидо-16-дезоксопристинамицин II_B .

7. Производные стрептограмина группы А по любому из пп.1-2, представляющие собой (16R)-16-дезоксо-16-фторпристинамицин II_A .

8. Способ получения производных стрептограмина группы А по п.1, отличающийся тем, что галогенируют или превращают в азид, или превращают в тиоцианат производное стрептограмина общей формулы (II)



в которой R_2 имеет указанное выше значение; связь $- - -$ означает простую связь (стереохимия 27R) или двойную связь; и гидроксильная функциональная группа которого в положении 14 предварительно защищена, затем удаляют защитную группу и, в случае необходимости, для получения производного стрептограмина группы А, в котором R_3 является иным, чем атом водорода, вводят остаток алифатического, циклоалифатического, ароматического, арилифатического, гетероциклического или гетероциклилалифатического сложного эфира, который может быть замещен (R_3), и, в случае необходимости, превращают в соль.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что реакцию осуществляют в присутствии трифторида аминосульфида или в присутствии тетрафторида серы, при использовании реагента, такого как тетраалкиламмоний-, триалкилбензиламмоний- или триалкилфениламмонийгалогенид, -азид или -тиоцианат, или при использовании

галогенида, азида или тиоцианата щелочного металла с добавленным, в случае необходимости, краун-эфиром.

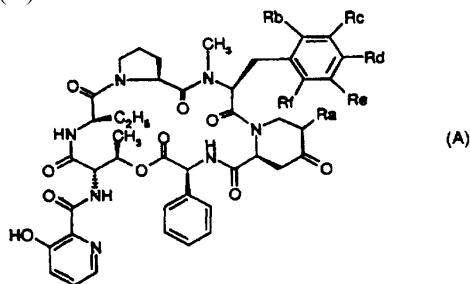
10. Способ по п.8, отличающийся тем, что реакцию фторирования осуществляют путем воздействия фторирующего агента, выбираемого из фторида серы, гексафторпропилдиэтиламина или N-(2-хлор-1,1,2-трифторэтил)диэтиламина.

11. Способ по любому из пп.8, 9 или 10, отличающийся тем, что, в случае необходимости, этерификацию осуществляют любым известным способом, который не затрагивает остальной части молекулы.

12. Способ по любому из пп.8, 9 или 10, отличающийся тем, что трифторид аминосульфида может быть выбран из трифторида диэтиламиносульфида, трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосульфида или трифторида морфолиносульфида.

13. Фармацевтическая композиция, включающая производное стрептограмина группы А по п.1, как таковое или в сочетании по меньшей мере с одним производным стрептограмина группы В, в случае необходимости, в форме соли и/или в сочетании с одним или несколькими совместимыми и фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что производное стрептограмина группы В выбирают из природных компонентов пристинамицина IА, пристинамицина IВ, пристинамицина IС, пристинамицина IД, пристинамицина IЕ, пристинамицина IФ, пристинамицина IГ, виргиниамицина S1, S3 или S4, вернамицина В или С, этамицина, или из полусинтетических производных общей формулы (А)



в которой

1. Rb, Rc, Re и Rf означают атомы водорода, Rd означает атом водорода или диметиламиногруппу и Ra означает радикал структуры $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$, в котором R'a означает 3-тиопирролидинильную, 3-(или 4)тиопиперидильную группу, которые могут быть замещены алкилом, алкилтиогруппой, замещенной 1 или 2 гидроксисульфонильной, алкиламино-, диалкиламиногруппой (которая сама может быть замещена меркапто- или диалкиламиногруппой), или замещенной 1 или 2 возможно замещенными пиперазиновыми циклами, морфолино-, тиоморфолино-, пиперидино-, 1-пирролидинильным, 2-,

3- или 4-пиперидильным или 2- или 3-пирролидинильным циклами (которые могут быть замещены алкилом), или же Ra означает радикал структуры $=\text{CHR}'\text{a}$, в котором R'a означает 3-аминопирролидинильную, 3-(или 4)аминопиперидильную, 3-оксипирролидинильную, 3-(или 4)оксипиперидильную, 3-тиопирролидинильную, 3-(или 4)тиопиперидильную группу, которые могут быть замещены алкилом; или R'a означает алкиламино-, алкилокси- или алкилтиогруппу, замещенные 1 или 2 гидроксисульфонильными, алкиламино-, диалкиламиногруппами (которые также могут быть замещены диалкиламиногруппой), или триалкиламмониевой группой, 4- или 5-имидазолильной группой, или 1 или 2 возможно замещенными пиперазиновыми циклами, морфолино-, тиоморфолино-, пиперидино-, 1-пирролидинильным, 2-, 3- или 4-пиперидильным или 2- или 3-пирролидинильным циклами (которые могут быть замещены алкилом), или Ra означает 3-(или 4)тиометилхинуклидинил; или же

2. Ra означает атом водорода и

а) либо Rb, Re и Rf означают атомы водорода, Rd означает радикал $-\text{NHCH}_3$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и Rc означает атом хлора или брома или означает алкенил, содержащий 3-5 атомов углерода [если Rd означает $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$];

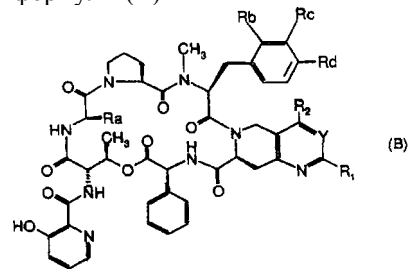
б) либо Rb, Rd, Re и Rf означают атом водорода и Rc означает атом галогена или аминомоноалкил, аминодиалкил, алкилоксигруппу, трифторметилоксигруппу, тиаалкил, алкил C1-C3 или тригалогенметил;

с) либо Rb, Rc, Re и Rf означают атом водорода и Rd означает атом галогена или этиламино-, диэтиламино- или метилэтиламино-, алкилокси- или трифторметилоксигруппу, тиаалкил, алкил C1-C6, арил или тригалогенметил;

д) либо Rb, Re и Rf означают атом водорода и Rc означает атом галогена или аминомоноалкил или аминодиалкил, алкилокси- или трифторметилоксигруппу, тиаалкил, алкил C1-C3 и Rd означает атом галогена или аминогруппу, аминомоноалкил или аминодиалкил, алкилокси- или трифторметилоксигруппу, тиаалкил, алкил C1-C6 или тригалогенметил;

е) либо Rc, Re и Rf означают атом водорода и Rb и Rd означают метил;

или же из полусинтетических производных общей формулы (В)



в которой

Y означает атом азота или радикал $=\text{CR}_3-$;

R_1 означает атом водорода, алкил (с 1-8 атомами углерода), алкенил (с 2-8 атомами углерода), циклоалкил (с 3-8 атомами углерода); насыщенный или ненасыщенный (3-8-членный) гетероцикл; фенил; замещенный [одним или несколькими атомами галогена или гидроксильными, алкильными, алкилокси-, алкилтио-, алкилсульфинильными, алкилсульфонильными радикалами, амино-, алкиламино- или диалкиламиногруппами] фенил или радикал $NR'R''$, где R' и R'' , одинаковые или различные, могут представлять собой атомы водорода или алкилы (с 1-3 атомами углерода) или вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать 3-8-членный гетероцикл, возможно содержащий другой гетероатом, выбираемый из атомов кислорода, серы или азота, возможно замещенного [алкилом, алкенилом (с 2-8 атомами углерода), циклоалкилом (с 3-6 атомами углерода); насыщенным или ненасыщенным (4-6-членным) гетероциклом; бензилом, фенилом или замещенным фенилом, таким как указано выше при определении R_1];

или же, когда Y означает радикал $=CR_3-$, R_1 также может означать галогенметил, гидроксиметил, алкилоксиметил, алкилтиометил, алкильная часть которого возможно замещена $NR'R''$, алкилсульфинилметилом, алкилсульфонилметилом, ацилоксиметилом, бензоилоксиметилом, циклопропиламинометилом или группой $-(CH_2)_nNR'R''$ (где n означает целое число 1-4 и R' и R'' имеют указанные выше значения),

или же, если R_3 означает атом водорода, R_1 также может означать формил, карбоксил, алкилоксикарбонил или $-CONR'R''$, в котором R' и R'' имеют указанные выше значения;

или же, когда Y означает атом азота, R_1 также может означать радикал $-XR^\circ$, в котором X означает атом кислорода или серы, сульфинил или сульфонил или радикал NH и R° означает алкил (с 1-8 атомами углерода), циклоалкил (с 3-6 атомами углерода); насыщенный или ненасыщенный (3-8-членный) гетероцикл; (3-8-членный) гетероциклметил, гетероциклическая часть которого связана с метильным радикалом через атом углерода; фенил; замещенный [одним или несколькими атомами галогена или гидроксильными, алкильными, алкилокси-, алкилтио-, алкилсульфинильными, алкилсульфонильными радикалами; амино-, алкиламино- или диалкиламиногруппами] фенил или радикал $-(CH_2)_nNR'R''$, в котором R' и R'' имеют указанные выше значения и n означает целое число 2-4, или же, если X означает NH , R° также может означать атом водорода;

R_2 означает атом водорода или алкил (с 1-3 атомами углерода);

R_3 означает атом водорода или алкил, карбоксил, алкилоксикарбонил или карбамоил структуры $-CO-NR'R''$, в которой R' и R'' имеют указанные выше значения;

Ra означает метил или этил и

Rb , Rc и Rd имеют указанные ниже значения

1) Rb и Rc означают атомы водорода и Rd означает атом водорода или метиламино- или диметиламиногруппу;

2) Rb означает атом водорода; Rc означает атом водорода, хлора или брома или означает алкенил ($C3-C5$); и Rd означает радикал $-NMe-R'''$, в котором R''' означает алкил, гидроксиалкил ($C2-C4$) или алкенил ($C2-C8$), возможно замещенный фенилом, циклоалкил(C_3-C_6) метилом, бензилом; замещенным [одним или несколькими атомами галогена или гидроксильным, алкильным, алкилокси-, алкилтио-, алкилсульфинильным, алкилсульфонильным радикалами; амино-, алкиламино- или диалкиламиногруппами] бензилом, гетероциклметилом или гетероциклметилом, гетероциклическая часть которого является насыщенной или ненасыщенной и 5-6-членной и содержит 1 или 2 гетероатома, выбираемых из атомов серы, кислорода или азота, возможно замещенного [алкилом, алкенилом (с 2-8 атомами углерода), циклоалкилом (с 3-6 атомами углерода); насыщенным или ненасыщенным (4-6-членным) гетероциклом, фенилом; замещенным фенилом, таким, как указано выше при определении R_1 , или бензилом],

или же R''' означает цианометил или радикал $-CH_2C(OR'e)Re$, в котором либо Re означает $-OR'e$, где $R'e$ представляет собой атом водорода, алкил (с 1-6 атомами углерода), алкенил (с 2-6 атомами углерода), бензил или гетероциклметил, гетероциклическая часть которого является 5-6-членной и содержит 1 или 2 гетероатома, выбираемых из атомов серы, кислорода или азота, либо Re означает алкиламино-, алкилметиламино-, гетероциклметиламино- или гетероциклметиламиногруппу, гетероциклическая часть которой является насыщенной и 5-6-членной и содержит 1 или 2 гетероатома, выбираемых из атомов серы, кислорода или азота, возможно замещенного алкилом, бензилом или алкилоксикарбонилем;

3) Rb означает атом водорода, Rd означает радикал $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$ и Rc означает атом хлора или брома или означает алкенил ($C3-C5$) [если Rd означает $-N(CH_3)_2$];

4) Rb и Rd означают атомы водорода и Rc означает атом галогена или алкиламино- или диалкиламино-, алкилокси-, трифторметоксигруппу; тиоалкил, алкил ($C1-C6$) или тригалогенметил;

5) Rb и Rc означают атомы водорода и Rd означает атом галогена или этиламино-, диэтиламино- или метилэтиламино-, алкилокси- или трифторметокси-, алкилтиогруппу; алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкил ($C1-C6$), фенил или тригалогенметил;

6) Rb означает атом водорода; Rc означает атом галогена, или алкиламино- или диалкиламино-, алкилокси- или трифторметоксигруппу;

тиоалкил, алкил (C1-C3) и Rd означает атом галогена или amino-, алкиламино- или диалкиламино-, алкилокси или трифторметоксигруппу; тιοалкил, алкил (C1-C6) или тригалогенметил;

7) Rс означает атом водорода и Rb и Rd означают метил;
а также их солей.

