



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

**ВСЕСОЮЗНАЯ
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА**

- 1
- (21) 4010148/23-04
(22) 10.01.86
(31) 8500377
(32) 11.01.85
(33) FR
(46) 30.01.90. Бюл. № 4
(71) Рон-Пуленк Санте (FR)
(72) Жан-Клод Баррьер, Клод Котрель
и Жан-Марк Пари (FR)
(53) 547.898(088.8)
(56) Сьютер И. Химия органических со-
единений серы. Ч. 3, 1951.

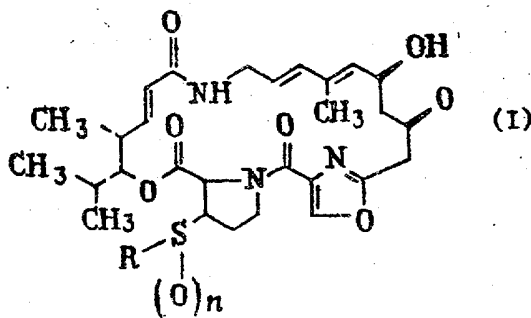
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ПРИСТИНАМИЦИНА P_6 В ФОРМЕ ИЗОМЕРОВ
ИЛИ ИХ СМЕСЕЙ, ИЛИ АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ
С КИСЛОТАМИ

(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению замещенных в положении
26 группой SR пристинамицина P_6 , где
R - метилпиперидинил, (1-метил-2-пир-

2

ролидинил)метил, 2-пиперидиноэтил,
(4-метил-1-пиперазинил) карбонилокси-
этил или группа C_2-C_4 -алкил- NR_2R_3
(она может быть замещена метилом,
этилом или бензилом); R_2 и R_3 - (оди-
наковые или разные) H, C_1-C_{10} -алкил,
циклопентил, циклогексил или NR_2R_3 -
пирролидиновое, имидазольное или
морфолиновое кольцо, $p = 1$ или 2, в
виде изомеров или их смесей, или ад-
дитивных солей с кислотами, которые
могут найти применение в медицине.
Цель - создание новых активных соеди-
нений указанного класса. Синтез ве-
дут окислением сульфидпроизводных
пристинамицина P_6 м-хлорбензойной
кислотой или диоксидом селена с по-
следующим выделением целевого продук-
та в свободном виде, в случае необхо-
димости разделением на изомеры или
выделением в виде кислотно-аддитивных
солей. 1 табл.

Изобретение относится к способу
получения новых производных пристин-
амицина P_6 общей формулы



где R - метилпиперидинил, (1-метил-
-2-пирролидинил)метил,
2-пиперидиноэтил, (4-метил-
-1-пиперазинил)карбонилокси-
этил, или группа alk -
- N $\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$,

alk - C_2-C_4 -алкил, незамещенный
или замещенный метилом или
бензилом;

R_2 и R_3 - одинаковые или разные и оз-
начают водород; C_1-C_{10} -ал-
кил, циклопентил, циклогек-
сил или R_2 и R_3 вместе с

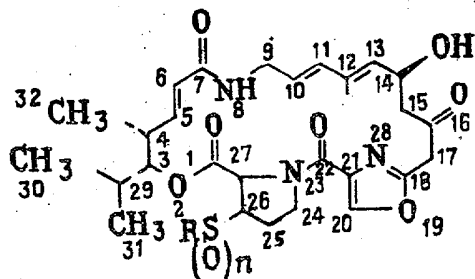
соседним атомом азота образуют пирролидиновое, имидазольное или морфолиновое кольцо;

$n = 1$ или 2 ,

в форме изомеров или их смесей, или аддитивных солей с кислотами, которые могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - получение новых производных пристицинамина P_6 , растворимых в воде, как правило, в виде солей, что позволяет вводить их человеку парентеральным путем.

Следующие примеры иллюстрируют практическое применение изобретения. ЯМР-спектры иллюстрированных продуктов в этих примерах и в ссылочных примерах представляют общие характеристики, которые являются общими для всех продуктов общей формулы (I), и частные характеристики, свойственные каждому из продуктов в зависимости от заместителей. В примерах или в ссылочных примерах приведены только частные характеристики, зависящие от разных радикалов. Для продуктов общей формулы (I) все протоны обозначены в соответствии со следующей нумерацией



За исключением специальных указаний все спектры получены при 250 МГц в дейтерохлороформе; химические сдвиги выражены в м.д. от тетраметилсилана. Применены следующие сокращения:

s - синглет; d - дублет; t - триплет; mt - мультиплет; m - массивный; dd - дублет дублета; dt - дублет триплета; ddd - дублет дублета дублета; $dddd$ - дублет дублета дублета дублета.

Различные изомеры классифицированы произвольно согласно химическим сдвигам, наблюдавшимся в ЯМР. Называют изомером A_1 и изомером A_2 продуктов общей формулы (I), в которой $n=1$, изомеры со следующими характеристиками: приблизительно 1,7 (s , $-CH_3$ в 33); приблизительно 3,8 (s , $>CH_2$ в 17); 5 (d , $-H_{27}$) изомер A_2

или >5 (d , $-H_{27}$) изомер A_1 ; приблизительно 5,50 (d , широкий, $-H_{13}$); приблизительно 6,20 (d , $-H_{11}$); приблизительно 6,6 ($>NH$ в 8); >8 (s , $-H_{27}$).

Называют изомером B_1 и изомером B_2 продуктов общей формулы (I), в которой $n=1$, изомеры со следующими характеристиками: приблизительно 1,5 (s , $-CH_3$ в 33); приблизительно 3,7 и 3,9 ($2d$, $>CH_2$ в 17); приблизительно 4,8 (mt , $-H_{13}$); 5 (d , $-H_{27}$) изомер B_2 или >5 (d , $-H_{27}$) изомер B_1 ; приблизительно 5,70 (предел АВ, $-H_{11}$ и $-H_{10}$); приблизительно 7,7 ($>NH$ в 8); приблизительно 7,8 (s , $-H_{20}$).

Называют изомером А продукта общей формулы (II) изомер, обладающий характеристиками ЯМР, идентичными характеристикам, указанным выше для изомеров A_1 и A_2 продуктов общей формулы (I), причем следует иметь в виду, что Н в 27 имеет характеристику: 4,7 (d , $J \leq 1$ Гц).

Называют изомером В продукта общей формулы (II) изомер с характеристиками ЯМР, идентичными характеристикам, указанным выше для изомеров B_1 и B_2 продуктов общей формулы (I), имея в виду, что Н в 27 имеет характеристику: 4,6 (d , $J \approx 2,5$ Гц).

В примерах под термином флэш-хроматография понимают способ очистки, отличающийся тем, что применяют короткую хроматографическую колонку и работают при среднем давлении (50 кПа) с применением кремнезема с гранулометрией 40-53 мкм.

В примерах из всех продуктов, за исключением особо оговоренных случаев, могут быть приготовлены растворы 2%-ной концентрации в виде хлоргидрата.

Пример 1. К раствору 3,59 г 26-(2-диизопропиламиноэтил)тиопристицинамина P_6 (изомер А) в 40 см³ дихлорметана добавляют при 0°C в атмосфере азота 0,4 см³ трифторуксусной кислоты, затем 1,06 г 85%-ной м-хлорпербензойной кислоты, поддерживая температуру 0°C. После перемешивания в течение 20 ч при 25°C реакционную смесь добавляют к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия. Органическую фазу декантируют, затем водную фазу промывают трижды по 100 см³ метиленхлорида. Органические фазы соединяют, сушат над сульфатом магния,

фильтруют, потом концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C, получают 4,2 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают импульсной хроматографией (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбирая фракции 20 см³. Фракции 22-28 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C, получают твердое вещество светло-желтого цвета, которое перемешивают в 10 см³ этилового эфира. Полученное твердое вещество отделяют фильтрованием и получают 0,62 г 26-(2-диизопропиламиноэтил)сульфинилпристинамина П_B (изомер А) в виде желтого порошка с Т.пл. около 155°C.

Спектр ЯМР: 0,90-1,15 (mt, -CH₃)

в 32, 31, 30 >N - (CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)₂; 1,76 (s, -CH₃ в 33); 2,75-3,15 (mt, >CH₂ в 15, -H₄ и $\begin{matrix} \text{CH} \\ | \\ \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ | \\ \text{CH} \end{matrix}$); 3,81 (s, >CH₂ в 17); 4,76 (d, -H₂₇); 5,51 (d, -H₁₃); 6,20 (d, -H₁₁); 6,48 (m, >NH в 8); 8,13 (s, -H₂₀).

Фракции 35-45 объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C и получают твердое вещество светло-желтого цвета, которое перемешивают в 15 см³ этилового эфира. Полученное твердое вещество отделяют фильтрованием и получают 1,07 г 26-(2-диизопропиламиноэтил)сульфинилпристинамина П_B (изомер А₁ 80%, изомер А₂ 20%) в виде порошка светло-желтого цвета с Т.пл. около 145°C.

ЯМР-спектр (изомер А₁): 1,72 (s, -CH₃ в 33); 2,70-3,15 (mt, >CH₂ в 15, -H₄, $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{S}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH} \\ | \\ \text{CH} \end{matrix}$); 3,81 (s, >CH₂ в 17); 5,26 (d, -H₂₇); 6,46 (d, -H₁₃); 6,15 (d, -H₁₁); 8,11 (s, -H₂₀).

26-(2-Диизопропиламиноэтил)тиопристинамина П_B может быть получен следующим образом.

К раствору 52 г пристинамина П_A в смеси 260 см³ дихлорметана и 520 см³ метанола добавляют по каплям в атмосфере азота при температуре -30°C 16 г 2-диизопропиламиноэтантола, растворенного в 30 см³ дихлорметана. Раствор перемешивают в течение 20 ч

при температуре -20°C, затем концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C. Полученное твердое вещество перемешивают дважды с 1000 см³ этилового эфира, отделяют фильтрованием, затем кристаллизуют из 100 см³ ацетонитрила. Кристаллы отделяют фильтрованием, потом сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 40°C. Получают таким образом 33,6 г 26-(2-диизопропиламиноэтил)тиопристинамина П_B (изомер А) в виде белых кристаллов с Т.пл. около 122°C.

ЯМР-спектр: 1-1,15 (mt, -CH₃ изопропил); 1,72 (s, -CH₃ в 33); 1,80-2,20 (mt, -H₂₅, -H₂₉); 2,50-3 (mt, -SCH₂CH₂-N $\begin{matrix} \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH} \end{matrix}$); 3,4 (d широкий, -H₂₆); 4,74 (s широкий, -H₂₇); 6,32 (m, -NH₈); 8,15 (s, -H₂₀).

2-Диизопропиламиноэтанолтиол может быть получен по известному методу.

Пример 2. К раствору 10 г 26-(2-диизопропиламиноэтил)тиопристинамина П_B (изомер А) в 300 см³ хлороформа добавляют 1,22 г бикарбоната натрия. Охлаждают до -50°C и добавляют по каплям раствор 2,98 г 98%-ной м-хлорпербензойной кислоты в 100 см³ хлороформа. Смесь перемешивают в течение 2 ч 15 мин при -50°C, потом добавляют к ней насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После перемешивания в течение 15 мин при 25°C смесь декантируют, затем водную фазу промывают трижды по 200 см³ дихлорметана. Органические фазы соединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, потом концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C и получают 10,62 г продукта в виде беловатого безе. Его растворяют в 400 см³ этилацетата, потом обрабатывают 140 см³ 0,1 н. водного раствора соляной кислоты. После этого pH водного раствора доводят до 4,2 путем добавления 400 см³ буферного раствора с pH 4,2. Водную фазу декантируют, органическую фазу промывают 400 см³ буферного раствора с pH 4,2. Водные фазы соединяют и промывают дважды 150 см³ этилацетата. После декантации pH водной фазы доводят до 7-8 путем добавления бикарбоната натрия, потом промывают трижды 300 см³ дихлорметана. Органические фазы соединяют, промывают дважды

200 см³ буферного раствора с pH 7,5. Водную фазу промывают 50 см³ дихлорметана, потом органические фазы соединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C, получают 8,04 г светло-желтого твердого вещества, которое перемешивают в 100 см³ этилового эфира, отделяют фильтрованием, потом сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 40°C. Получают таким образом 7,5 г 26-(2-диизопропиламиноэтил)сульфинилпристинамина П_B (изомер А) в виде желтого порошка с Т.пл. около 158°C; ЯМР характеристики идентичны характеристикам, приведенным в примере 1.

Пример 3. Реакцию проводят по методике, описанной в примере 1, но исходя из 53,2 г 26-(2-диэтиламиноэтил)тиопристинамина П_B, 6,25 см³ трифторуксусной кислоты, 16,4 г м-хлорбензойной кислоты. Выполняют три последовательные очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему) и отбирают фракции 40 см³ по следующей схеме.

Схема очистки

Часть А (68 г)

Импульсная хроматография	
часть В 55 г (фракции 21-60)	
импульсная хроматография	
часть С ₁	часть С ₂
(фракции 25-35)	(фракции 36-60)
10 г	18,8 г
импульсная хроматография	импульсная хроматография
часть D	часть E
(5,58 г)	(11,5 г)
(фракции 18-30)	(фракции 18-45)

Во всех случаях полученные фракции концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C.

Часть D перемешивают в 60 см³ этилового эфира. Полученное твердое вещество отделяют фильтрованием. Получают 5 г 26-(2-диэтиламиноэтил)сульфинилпристинамина П_B (изомер А₂) в виде желтого порошка с Т.пл. около 172°C.

Спектр ЯМР: 1,00-1,14 (mt, -CH₃ в 32 + CH₃ цепи); 1,75 (s, -CH₃ в 33); 2,55-3,20 (mf, >CH₂ в 15, -H₄,

-SCH₂CH₂N< $\begin{matrix} \text{CH}_2^- \\ \text{CH}_2^- \end{matrix}$); 3,82 (s, >CH₂ в 17);

0
5 4,81 (d, -H₂₇); 5,51 (d, -H₁₃); 6,19 (d, -H₁₁); 6,46 (dd, >NH в 8); 8,13 (s, -H₂₀).

Часть E перемешивают в 10 см³ этилового эфира. Полученное твердое вещество отделяют фильтрованием. Получают 10,9 г 26-(2-диэтиламиноэтил)сульфинилпристинамина П_B (изомер А₂ 60%, изомер А₁ 15%, изомер В₁ 12%, изомер В₂ 13%).

Спектр ЯМР: 1,00-1,14 (mt, -CH₃ в 32 и -N(CH₂CH₃)А₁ и А₂); 1,54 (s, -CH₃ в 33 В₁ и В₂); 1,68 (s, -CH₃ в 33 А₁); 1,75 (s, -CH₃ в 33 А₂); 2,65-2,95 (mt, -S(O)CH₂CH₂N< и -H₄А₁); 20 2,55-3,20 (mt, >CH₂ в 15, -H₄ и

-S(O)CH₂CH₂N< А₂); 3,77 (AB предел, >CH₂ в 17 А₁); 3,82 (s, >CH₂ в 17 А₂); 4,81 (d, -H₂₇ А₂); 5,24 и 5,25 (2d, -H₂₇ А₁ и В₁); 5,41 (d -H₁₃ А₁); 5,51 (d, -H₁₃ А₂); 5,99 и 6 (2d, -H₆ В₁ и H₆ В₂); 6,11 (d, -H₁₁ А₁); 6,19 (d, H₁₁ А₂); 6,46 (dd, >NH в 8 А₂); 6,79 (dd, >NH в 8 А₁); 7,82 (s, -H₂₀ В₁ и В₂); 8,12 (s, -H₂₀ А₁); 8,13 (s, -H₂₀ А₂).

26-(2-Диэтиламиноэтил)тиопристинамина П_B может быть получен следующим образом.

35 К суспензии 13,1 г пристинамина П_A в 150 см³ метанола добавляют раствор 3,7 г диэтиламиноэтантдиола в 15 см³ метилхлорида. Полученный раствор перемешивают в течение 18 ч при температуре около 20°C, затем выливают в 1500 см³ дистиллированной воды; полученную смесь экстрагируют трижды 1000 см³ (общее количество) метилхлорида. Органические фазы соединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C. Полученный остаток очищают методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему); фракции 5-23 концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C и получают 12,4 г 26-(2-диэтиламиноэтил)тиопристинамина П_B в виде желтого порошка с Т.пл. около 105°C.

55 Спектр ЯМР: 1,05 (m, -N(CH₂CH₃)₂ + -H₂₂); 1,70 (s, -H₃₃); 1,85-2,15 (m, -H₂₅, -H₂₉); 2,60 (q, -N(CH₂CH₃)₂);

2,75 (s, $-S-CH_2CH_2-$); 2,9 (dd, система АВХ, $-H_{15}$); 3,10 (dd, система АВХ, $-H_{15}$); 3,40 (ddd, $-H_{26}$); 3,80 (s, $-H_{17}$); 4,75 (d, $-H_{27}$); 5,50 (d, $-H_{13}$); 5,6,15 (d, $-H_{11}$); 6,60 (s широкий, $>NH$ в 8); 8,10 (s, $-H_{20}$).

Пример 4. По методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 5,5 г 26-(2-диметиламиноэтил)тиопристинамицина P_B , 0,67 см³ трифторуксусной кислоты, 1,8 г *m*-хлорпербензойной кислоты, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 30 см³ и концентрирования досуха фракций 23-40 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 0,4 г 26-(2-метиламиноэтил)сульфинилпристинамицина P_B (изомер A_2 70%, изомер A_1 15%, изомер B_1 7%, изомер B_2 8%) в виде желтого порошка с т.пл. около 150°С.

Спектр ЯМР (изомер A_2): 1,77 (s, $-CH_3$ в 33); 2,41 (s, $-N(CH_3)_2$); 2,70-3,20 (mf, $-SCH_2CH_2N<$, $>CH_2$ в 15 и $-H_4$); 3,82 (s, $>CH_2$ в 17); 4,84 (mt, $-H_3$ и $-H_{27}$); 5,52 (d, $-H_{13}$); 6,19 (d, $-H_{11}$); 6,42 (m, $>NH$ в 8); 8,14 (s, $-H_{20}$).

26-(2-Диметиламиноэтил)тиопристинамицин P_B может быть получен следующим образом.

По методике, аналогичной методике, описанной в примере 3, но исходя из 2,7 г пристинамицина P_A и 0,58 г 2-диметиламиноэтанолтиола после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему) и концентрации досуха фракций 11-17 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 1,1 г 26-(2-диметиламиноэтил)тиопристинамицина P_B в виде желтого порошка с т.пл. около 100°С.

Спектр ЯМР: 2,35 (s, 6H: $-N(CH_3)_2$); 2,80 (m, 4H: $-S-CH_2CH_2-N<$); 3,40 (ddd, 1H: $-H_{26}$); 4,75 (d, 1H: $-H_{27}$); 8,10 (s, 1H: $-H_{20}$).

Пример 5 По методике, аналогичной методике, описанной в примере 2, но исходя из 4,7 г 26-(*N*-метил-*N*-этил-2-аминоэтил)тиопристинамицина P_B (изомеры A 90%, B 10%), 1,22 г бикарбоната натрия, 1,41 г *m*-хлорпербензойной кислоты (98%),

после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: дихлорметан-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 20 см³ и концентрации досуха фракций 44-52 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 2,47 г твердого вещества желтого цвета, которое перемешивают в 50 см³ этилового эфира, отделяют фильтрованием, сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 40°С. Таким образом, получают 2,3 г 26-(*N*-метил-*N*-этил-2-аминоэтил)сульфинилпристинамицина P_B (изомер A_2) в виде желтого порошка с т.пл. около 145°С.

Спектр ЯМР: 1,09 (t, $>N-CH_2-CH_3$); 1,76 (s, $-CH_3$ в 33); 2,31 (s, $>N-CH_3$); 2,54 (mf, $>N-CH_2CH_3$); 2,80 (mf, $-H_4$); 2,70-3,10 (mf, $-S-CH_2-CH_2N<$);

2,92-3,12 (2dd, $=CH_2$ в 15); 3,24 (mf, $-H_{26}$); 3,82 (s, $>CH_2$ в 17); 4,82 (s, $-H_{27}$); 5,51 (d, $-H_{13}$); 6,40 (dd, $>NH$ в 8); 8,13 (s, $-H_{20}$).

26-(*N*-Метил-*N*-этил-2-аминоэтил)тиопристинамицин P_B (изомеры A 90%, B 10%) может быть получен по методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 14,11 г пристинамицина P_A и 3,2 г *N*-метил-*N*-этил-2-аминоэтантиола. После перемешивания в течение 4 сут при -20°С и очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 80 см³ и концентрации досуха фракций 25-48 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 4,75 г твердого вещества желтого цвета, которое сушат при пониженном давлении (90 кПа) и температуре 40°С. Получают таким образом 4,7 г 26-(*N*-метил-*N*-этил-2-аминоэтил)тиопристинамицина P_B (изомеры A 90%, B 10%) в виде желтого порошка с т.пл. около 140°С.

Спектр ЯМР: 1,1 (mf, CH_2CH_3); 1,73 (s, CH_3 в 33); 2,30 (s, $>N-CH_3$); 2,45-2,6 (mf, $>N-CH_2CH_3$); 2,68-2,78 (2mf, $-S-CH_2CH_2N<$); 2,78 (mf, $-H_4$); 2,90 и 3,12 (2dd, $-CH_2-$ в 15); 3,40 (d, $-H_{26}$); 3,83 (s, $-CH_2-$ в 17); 4,76 (s, $-H_{27}$); 5,48 (d, $-H_{13}$); 6,14 (d, $-H_{11}$); 6,34 (mf, $>NH$ в 8); 8,11 (s, $-H_{20}$).

N-Метил-*N*-этил-2-аминоэтантиол может быть получен по известному методу, исходя из 25 г *N*-метил-*N*-этиламина и 43,7 г этиленттиокарбоната. После

дистилляции получают 1,3 г N-метил-N-этил-2-аминоэтантиола в виде бесцветной жидкости, т.кип. (6,7 кПа) 52°C.

Пример 6. По методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 9,8 г 26-(3-диметиламинопропил)тиопрестинамицина П_А (изомеры А/В 50:50), 1,18 см³ трифторуксусной кислоты, 3,1 г м-хлорпербензойной кислоты, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 80-20 по объему), отбора фракций 15 см³ и концентрации досуха фракций 53-75 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 1,6 г 26-(3-диметиламинопропил)сульфинилпрестинамицина П_В (смесь изомеров) в виде желтого порошка с Т.пл. около 165°C.

Спектр ЯМР (смесь изомеров типа А₂ ≈ 45%, В₂ ≈ 35% и В₁ ≈ 15%): 1,53 (s, -CH₃ в 33 В₂ и В₁); 1,75 (s, -CH₃ в 33 А₂); 2,26, 2,28 и 2,32 (3 s, >NCH₃, 3 изомеров); 3,82 (s, >CH₂ в 17 А₂); 3,70 и 3,88 (2d, >CH₂ в 17 В₁); 3,69 и 3,91 (2 d, >CH₂ в 17 В₂); 4,76 (d, -H₂₇ В₂); 5,25 (d, -H₂₇ В₁); 5,50 (d, -H₁₃ А₂); 7,63 (mf, >NH в 8 В₂); 7,74 (mf, >NH в 8 В₁); 7,82 (s, -H₂₀ В₂ и В₁); 8,14 (s, -H₂₀ А₂).

26-(3-Диметиламинопропил)тиопрестинамицин П_В может быть получен следующим образом.

По методике, аналогичной методике, описанной в примере 3, но исходя из 5,25 г престинамицина П_А и 1,3 г 3-диметиламинопропантиола, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему) и концентрации досуха фракций 6-29 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 3,3 г 26-(3-диметиламинопропил)тиопрестинамицина П_В в виде желтого порошка с Т.пл. около 100°C.

Спектр ЯМР: 1,50 (s, 3Hx0,5: -H₃₃ 1-й изомер); 1,70 (s, 3Hx0,5: -H₃₃ 2-й изомер); 1,80 (m, 2H: -SCH₂-CH₂-CH₂N<); 2,20 (s, 6Hx0,5: -N(CH₃)₂ 1-й изомер); 2,25 (s, 6Hx0,5: -N(CH₃)₂ 2-й изомер); 2,40 (m, 2H:

-CH₂-CH₂-CH₂N<); 2,70 (m, 2H: -CH₂-CH₂-CH₂N<); 3,35 } (2 m, 1H: -H₂₆ каждого изомера); 3,45 }
4,60 } (2 d, 1H:
4,70 }

-H₂₇ каждого изомера); 7,80 } (2 s,
8,10 }

1H: -H₂₀ каждого изомера).

Пример 7. По методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 6,3 г (26-2-диэтиламинопропил)тиопрестинамицина П_В, 0,72 см³ трифторуксусной кислоты и 1,91 г м-хлорпербензойной кислоты после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 60 см³ и концентрации досуха фракций 7-9 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 0,99 г 26-(2-диэтиламинопропил)сульфинилпрестинамицина П_В (изомер А₂) в виде желтого порошка с Т.пл. около 150°C.

Спектр ЯМР: 1,03-1,20 (mf, -CH₂-CH(CH₃)N(CH₂CH₃) и CH₃ в 32); 1,76 (s, -CH₃ в 33); 3,82 (s, >CH₂ в 17); 4,79 (m, -H₂₇); 5,53 (d, -H₁₃); 6,20 (d, -H₁₁); 6,42 (m, >NH в 8); 8,13 (s, -H₂₀).

После концентрации досуха фракций 23-25 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 0,64 г 26-(2-диэтиламинопропил)сульфинилпрестинамицина П_В (изомер А₁) в виде желтого порошка с Т.пл. около 160-170°C.

Спектр ЯМР: 1,14 (mf, -N(CH₂CH₃)₂); 1,24 (d широкий, CH₃-CH-N<); 1,73 (s, -CH₃ в 33); 3,81 (AR предел, >CH₂ в 17); 5,28 (d, -H₂₇); 5,43 (d, -H₁₃); 6,15 (d, -H₁₁); 6,88 (m, >NH в 8); 8,10 (s, -H₂₀).

26-(2-Диэтиламинопропил)тиопрестинамицин П_В может быть получен следующим образом.

По методике, аналогичной методике, приведенной в примере 3, но исходя из 3,15 г престинамицина П_А и 1,8 г 2-диэтиламинопропантиола, после очистки импульсной хроматографией (элюент: метилхлорид-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 20 см³ и концентрации досуха фракций 3-5 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 1,4 г 26-(2-диэтиламинопропил)тиопрестинамицина П_В в виде желтого порошка с Т.пл. около 160°C.

Спектр ЯМР: 1 (m, 9H; -H₃₂ + -N(CH₂CH₃)₂); 2,50 (m, 6H: -S-CH₂-CH-N(CH₂CH₃)₂); 3,30 (m, 1H:

-N₂₆); 4,70 (d, 1H: -N₂₇); 8,12 (s, 1H: -N₂₀).

2-Диэтиламинопропантиол может быть получен следующим образом.

К раствору 29,5 г дихлоргидрата s-3-изотиоуреидо-2-диэтиламинопропана в 150 см³ дистиллированной воды добавляют 25 см³ 10 н.водного раствора едкого натра. Смесь нагревают при 100°С в течение 1 ч, охлаждают до 20°С, доводят pH до 9 путем добавления 8 см³ 12 н.водного раствора соляной кислоты, затем экстрагируют трижды 100 см³ этилового эфира. Эфирные фазы соединяют, сушат над карбонатом калия, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С. Смесь очищают дистилляцией. Получают 5,8 г 2-диэтиламино-1-пропантиола в виде бесцветной жидкости. Т.кип. (2,7 кПа) 78°С.

Дихлоргидрат s-1-изотиоуреидо-2-диэтиламинопропана может быть получен следующим образом.

К раствору 41 г хлоргидрата 1-хлор-2-диэтиламинопропана в 200 см³ диметилформаида прибавляют 16,7 г тиомочевины. Смесь нагревают при 100°С в течение 30 мин, затем охлаждают до 20°С. Образовавшийся белый осадок отделяют фильтрованием, промывают трижды 20 см³ диметилформаида, потом трижды 20 см³ этилового эфира. Получают 29,6 г дихлоргидрата s-1-изотиоуреидо-2-диэтиламинопропана в виде белых кристаллов с Т.пл. 247 - 249°С.

Хлоргидрат 1-хлор-2-диэтиламинопропана может быть получен следующим образом.

К 100 см³ тионилхлорида добавляют в течение 15 мин 45,2 г хлоргидрата 2-диэтиламинопропанола, затем нагревают до 80°С. После перемешивания в течение 2 ч избыток тионилхлорида отгоняют и остаток растворяют в 200 см³ этилового эфира. Кристаллизуется хлоргидрат 1-хлор-2-диэтиламинопропана. После фильтрования получают 48,2 г белых кристаллов с Т.пл. 112°С.

Хлоргидрат 2-диэтиламинопропанола может быть получен следующим образом.

В атмосфере азота к суспензии 10,6 г литийалюминиевого гидрата в 1 л этилового эфира медленно добавля-

ют при 200°С раствор 66 г этил-2-диэтиламинопропионата в 330 см³ этилового эфира. Реакцию поддерживают при 35°С в течение 5 ч, затем температуру понижают до 0°С. После этого добавляют по каплям при 0°С 12,4 см³ воды, перемешивают в течение 30 мин, затем смесь фильтруют через пористое стекло и промывают этиловым эфиром. Эфирную фазу сушат над карбонатом калия, фильтруют, потом концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С. Получают 43,8 г желтой жидкости, которую растворяют в 200 см³ ацетона, потом добавляют 78 см³ 4,5 н.раствора газообразного хлористого водорода в этиловом эфире. Кристаллизуется хлоргидрат 2-диэтиламинопропанола. После фильтрования получают 45,2 г белых кристаллов с Т.пл. 97-100°С.

Пример 8. По методике, аналогичной методике, описанной в примере 2, но исходя из 4 г 26-(2-диэтиламинопропил)тиопристинамицина П₈ (изомер А), 1,16 г 98%-ной M-хлорпербензойной кислоты и 1 г твердого бикарбоната натрия, после очистки методом импульсной хроматографии (элемент: хлороформ-метанол, 93-7 по объему), концентрации досуха фракций 21-48 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С и отбора фракций 25 см³ получают 2,69 г 26-(2-диэтиламинопропил)сульфинилпристинамицина П₈ (изомеры А₂) в виде желтого порошка с характеристиками, идентичными характеристикам продукта, полученного в примере 7.

26-(2-Диэтиламинопропил)тиопристинамицин П₈ (изомер А) может быть получен по методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 15 г пристинамицина Н₄ и 4,62 г 2-диэтиламинопропантиола. После очистки методом импульсной хроматографии (элемент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), концентрации досуха фракций 27-52 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С и отбора фракций 40 см³ получают 60 см³ этилового эфира, фильтруют, затем сушат. Получают 8,2 г 26-(2-диэтиламинопропил)тиопристинамицина П₈ (изомер А) в виде светло-желтого порошка с Т.пл. около 122°С.

Спектр ЯМР: 1-1,15 (mf, -CH₂ этил + + CH₂-CH-N(C₂H₅)₂); 1,70 (s, -CH₃ в

33); 2,35-2,60 (mf, -N $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$); 2,50-3,10 (mf, -SCH₂CH-); 2,75 (mf, -H₄); 2,89 и 3,05 (2¹ dd) } >CH₂ в 15); 2,92 и 3,08 (2 dd) } >CH₂ в 15); 3,30 (mf) } -H₂₆); 3,37 (mf) } -H₂₆); 3,80 (s, -CH₂ в 17); 4,69 (d) } -H₂₇); 4,71 (d) } -H₂₇); 5,45 (d, -H₁₃); 6,13 (d) } -H₁₁); 6,4-6,0 (mf, >NH в 8); 6,14 (d) } -H₁₁); 6,51 (dd) } -H₅); 6,53 (dd) } -H₅); 8,09 (s, -H₂₀).

2-Диэтиламинопропантиол может быть получен по способу, описанному в примере 7.

Пример 9. По методике, аналогичной методике, описанной в примере 2, исходя из 4,58 г 26-(1-диэтиламино-2-пропил)тиопристинамицина П_б (изомеры А), 1,29 г *m*-хлорпербензойной кислоты (98%-ная) и 1,14 г твердого бикарбоната натрия, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 97-3 по объему), отбора фракций 20 см³ и концентрации досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С соответственно фракций 59-77 и 79-97 получают из фракций 79-97 1,47 г 26-(1-диэтиламино-2-пропил)сульфинилпристимицина П_б (первый изомер) в виде твердого вещества светло-желтого цвета с Т.пл. около 132°С.

Спектр ЯМР: 1,02 (t, -CH₃ этил); 1,34 (d, CH₃-CH-CH₂N(C₂H₅)₂); 1,72 (s, -CH₃ в 33); 2,5-2,7 (mf, -CH₂-N $\begin{matrix} \text{CH}_2^- \\ \text{CH}_2^- \end{matrix}$); 2,77 (mf, -H₄); 2,87 и 3,09 (2 dd, >CH₂ в 15); 2,97 (mf, -S-CH $\begin{matrix} \text{CH}_2^- \\ \text{O} \end{matrix}$); 3,72 (mf, -H₂₆); 3,80 (s, >CH₂ в 17); 4,92 (mf, -H₂₇); 5,43 (d, -H₁₃); 6,15 (d, -H₁₁); 6,72 (dd, >NH в 8); 8,06 (s, -H₂₀).

Из фракций 59-77 получают 1,07 г 26-(1-диэтиламино-2-пропил)сульфинилпристимицина П_б (второй изомер) в виде светло-желтого твердого вещества с Т.пл. 128°С.

Спектр ЯМР: 1,72 (s, CH₃ в 33); 3,4 (mf, -H₂₆); 3,79 (s, >CH₂ в 17); 4,74 (mf, -H₂₇); 5,48 (d, -H₁₃); 6,18 (d, -H₁₁); 6,80 (mf, >NH в 8); 8,09 (s, -H₂₀).

26-(1-Диэтиламино-2-пропил)тиопристинамицин П_б (изомеры А) может быть получен по методике, аналогичной методике, приведенной в примере 1, но исходя из 13 г пристимицина П_а и 4 г 1-диэтиламино-2-пропантиола. После очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему) и концентрации досуха фракций 46-55 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С с отбором фракций 50 см³ получают 8 г бледно-желтого твердого вещества, которое кристаллизуют из 30 см³ ацетонитрила. После фильтрования и сушки получают 5,91 г 26-(1-диэтиламино-2-пропил)тиопристинамицина П_б (изомеры А) в виде белых кристаллов с Т.пл. 136°С.

Спектр ЯМР: 0,9-1,10 (mf, -N(CH₂CH₃)₂); 1,33-1,37 (2 d, CH₃-CH-CH₂N $\begin{matrix} \text{CH}_2^- \\ \text{CH}_2^- \end{matrix}$); 1,7 (s, -CH₃ в 33); 2,4-2,65 (mf, -CH₂N $\begin{matrix} \text{CH}_2^- \\ \text{CH}_2^- \end{matrix}$); 2,76 (mf, -H₄); 3 (mf, -S-CH $\begin{matrix} \text{CH}_2^- \\ \text{CH}_2^- \end{matrix}$); 2,9 и 3,1 (2 dd, >CH₂ в 15); 3,52 (mf, -H₂₆); 3,81 (s, >CH₂ в 17); 4,78 (d, -H₂₇); 5,46 (d, -H₂₃); 6,14 (d, -H₁₁); 6,40 (mf, >NH в 8); 8,09 и 8,10 (2 s, -H₂₀).

1-Диэтиламино-2-пропантиол может быть получен по известной методике.

Пример 10. По методике, аналогичной методике, описанной в примере 2, но исходя из 1,7 г 26-[2-диметиламинобутил-2 (R)]тиопристинамицина П_б (изомер А), 0,50 г бикарбоната натрия и 0,45 г 98%-ной *m*-хлорпербензойной кислоты, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: этилацетат-метанол, 85-15 по объему) и концентрации досуха фракций 35-58 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 1,1 г твердого вещества белого цвета, которое перемешивают в 30 см³ этилового эфира. После фильтрования и сушки получают 0,95 г 26-[2-диметиламинобутил-2 (R)]сульфинилпристимицина П_б (изомер А₂) в виде твердого вещества белого цвета с Т.пл. около 126°С.

Спектр ЯМР: 1 (mf, $\geq N-CH-CH_2-CH_3$);
1,45-1,75 (mf, $\geq N-CH-CH_2-CH_3$); 1,78
(s, $-CH_3$ в 33); 2,50-3,05 (mf,
 $-S-CH_2-CH<$ и $-H_4$); 2,93 и 3,14

↓
0

(2 dd, $\geq CH_2$ в 15); 3,31 (mf, $-H_{26}$);
3,84 (s, $\geq CH_2$ в 17); 4,84 (d, $-H_{27}$);
5,51 (d, $-H_{13}$); 6,19 (d, $-H_{11}$); 6,30
(dd, $\geq NH$ в 8); 8,15 (s, $-H_{20}$).

26-[2-Диметиламинобутил-2-(R)] тио-
пристинамина P_B (изомер А) может
быть получен по методике, аналогичной
методике, описанной в примере 1, но
исходя из 8 г пристинамина P_A и
2,3 г 2-диметиламинобутантиола-2(R).
После очистки методом импульсной хро-
матографии (элюент: дихлорметан-метанол,
90-10 по объему) и концентрации
досуха фракций 36-55 при пониженном
давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C
получают 3 г 26-[2-диметиламинобутил-
-2(R)] тиопристинамина P_B (изомер А)
в виде светло-желтого вещества с Т.пл.
около 120°C.

После кристаллизации 0,9 г этого
продукта из 5 см³ ацетонитрила полу-
чают, после отделения фильтрованием,
0,2 г 26-[2-диметиламинобутил-2(R)]
тиопристинамина P_B (изомер А) в ви-
де белых кристаллов с Т.пл. 122°C.

Спектр ЯМР: 1 (mf, $\geq N-CH-CH_2-CH_3$);
1,4-1,7 (mf, $\geq N-CH-CH_2-CH_3$); 1,72
(s, $-CH_3$ в 33); 3,20 (s, $-N(CH_3)_2$);
2,5-2,85 (mf, $-S-CH_2-CH<$ и $-H_4$);
2,93 и 3,10 (2 dd, $\geq CH_2$ в 15); 3,34
(d широкий, $-H_{26}$); 3,83 (s, $\geq CH_2$ в
17); 4,76 (s широкий, $-H_{27}$); 5,48
(d, $-H_{13}$); 6,14 (d, $-H_{11}$); 6,26 (dd,
 $\geq NH$ в 8); 8,13 (s, $-H_{20}$).

2-Диметиламинобутантиол-(R) может
быть получен по методике, аналогичной
методике, описанной ниже в примере 11,
исходя из 52,4 г трифенилфосфина,
40 см³ диизопропилзодикарбоксилата,
12 г 2-диметиламинобутанола (R) и
15,2 см³ тиолуксусной кислоты (в этом
случае промежуточный триэфир гидроли-
зуется непосредственно во время хро-
матографии на силикагеле).

После очистки методом импульсной
хроматографии (элюент: дихлорметан -
1000 см³, затем дихлорметан-метанол,
85-15 по объему, - 2000 см³, потом
дихлорметан-метанол, 80-20 по объему,
4000 см³), отбора фракций 100 см³ и
концентрации досуха при пониженном
давлении фракций 42-60 получают 14 г

желтого масла, которое очищают дис-
тилляцией. Получают таким образом
2,4 г 2-диметиламинобутантиола (R) в
виде бесцветной жидкости. Т.кип.
(4 кПа) 70-75°C.

Пример 11. По методике, ана-
логичной методике, описанной в приме-
ре 2, но с применением 2,67 г 26-[2-
диметиламино-3-фенилпропил-2-(s)] тио-
пристинамина P_B (изомер А), 0,7 г
бикарбоната натрия и 0,7 г 98%-ной
m-хлорпербензойной кислоты, после
очистки методом импульсной хроматогра-
фии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10
по объему), отбора фракций 20 см³ и
концентрации досуха фракций 19-23 при
пониженном давлении (2,7 кПа) и тем-
пературе 30°C получают 1,3 г светло-
желтого твердого вещества, которое
перемешивают в 50 см³ этилового эфи-
ра, отделяют фильтрованием и получают
1,18 г 26-[2-диметиламино-3-фенилпро-
пил-2(s)] сульфенилпристинамина P_B
(изомер А₂) в виде светло-желтого
твердого вещества с Т.пл. около 150°C.

Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,73
(s, $-CH_3$ в 33); 2,4-2,6 (mf) }
2,8-3,15 (mf) }

- S - CH₂-C $\begin{matrix} \nearrow H \\ \searrow CH_2 \end{matrix}$); 2,44 (s, $-N(CH_3)_2$);
↓
0
2,77 (mf, $-H_4$); 2,89 и 3,1 (2 dd,
 $\geq CH_2$ в 15); 3,18 (mf, $-H_{26}$); 3,82
(s, $\geq CH_2$ в 17); 4,68 (d, $-H_{27}$); 5,51
(d, $-H_{13}$); 6,19 (d, $-H_{11}$); 6,50 (dd,
 $\geq NH$ в 8); 7,18 (d, $-H$ в o-фенила);
7,23 (t, $-H$ в m-фенила); 7,31 (t, $-H$
в p-фенила); 8,13 (s, $-H_{20}$).

Получают 1%-ный водный раствор
26-[2-диметиламино-3-фенилпропил-2(s)]
сульфенилпристинамина P_B (изомер А₂)
из следующих ингредиентов: продукт
30 мг; 0,1 н. соляная кислота 0,45 см³;
дистиллированная вода до 3 см³.

26-[2-Диметиламино-3-фенилпропил-
-2(s)] тиопристинамина P_B (изомер А)
может быть получен по методике, ана-
логичной методике, описанной в приме-
ре 1 для получения исходного вещества,
но из 7,13 г пристинамина P_A и
2,65 г 2-диметиламино-3-фенилпропан-
тиола (s), и после очистки методом
импульсной хроматографии (элюент: этил-
ацетат-метанол, 80-20 по объему),
отбора фракций 60 см³ и концентрации
досуха фракций 33-43 при пониженном
давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C

получают 4,6 г светло-желтого твердого вещества, которое перемешивают в 50 см³ этилового эфира, фильтруют, потом сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 45°С. Получают таким образом 3,6 г 26-[2-диметиламино-3-фенилпропан-2(s)] тиопристинамицина П₈ (изомер А) в виде бледно-желтого порошка с Т.пл. около 110°С.

Спектр ЯМР: 1,69 (s, -CH₃ в 33); 2,38 (s, -N(CH₃)₂); 2,35-3,05 (mf,

$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{-SCH}_2\text{-C-CH}_2 \\ | \\ \text{N} \end{array}$); 2,73 (mt, -H₄); 2,89

и 3,10 (2 dd, >CH₂ в 15); 3,26 (о широкий, -H₂₆); 3,81 (d, >CH₂ в 17); 4,68 (s широкий, -H₂₇); 5,47 (d, -H₁₃); 6,12 (d, -H₄₁); 6,27 (mf, >NH в 8); 7,18 (d, -H в о-фенила); 7,21 (t, -H в п-фенила); 7,30 (t, -H в м-фенила); 8,11 (s, -H₂₀).

2-Диметиламино-2-фенилпропантиол (s) может быть получен следующим образом.

К раствору 20 г 2-диметиламино-3-фенилпропантиолацетата (s) (неочищенного) в 50 см³ метанола добавляют в атмосфере азота 0,2 г метилата натрия и нагревают с рефлюксом в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С и получают жидкость, которую очищают дистилляцией. Получают 2,4 г 2-диметиламино-3-фенилпропантиола (s) в виде бесцветной жидкости, т.кип. (14 Па) 95°С, которую используют как таковую для следующей реакции.

2-Диметиламино-3-фенилпропантиолацетат (s) может быть получен следующим образом.

В атмосфере азота при 0°С добавляют 41,97 г трифенилфосфина к 310 см³ тетрагидрофурана, затем добавляют по каплям 31,5 см³ диизопропилазодикарбоксилата и перемешивают в течение 30 мин при 0°С. К полученной белой суспензии добавляют по каплям смесь 15 г 2-диметиламино-3-фенилпропанола (s) и 11,44 см³ тиолуксусной кислоты, растворенной в 160 см³ тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 1 ч при 0°С и в течение 1 ч 30 мин при 25°С смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и

температуре 30°С. К полученному маслу добавляют 190 см³ метанола, выпадающее в осадок твердое вещество белого цвета отделяют фильтрованием и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С. Затем остаток перемешивают с 200 см³ изопропидококсида, выпадающее в осадок твердое вещество белого цвета снова отделяют фильтрованием и фильтрат концентрируют, получают 45 г желтого масла, которое очищают методом импульсной хроматографии (элюент: дихлорметан-метанол, 90-10 по объему), и собирают фракции 100 см³. После концентрации досуха фракций 37-55 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 10,4 г 2-диметиламино-3-фенилпропантиолацетата (s) в виде масла желто-оранжевого цвета (содержащего трифенилфосфиноксид).

Пример 12. Применяя методику, аналогичную методике, описанной в примере 1, но исходя из 12,5 г 26-[2-(1-пирролидинил)этил] тиопристинамицина П₈ (изомер А 90%), 1,47 см³ трифторуксусной кислоты, 3,86 г м-хлорпербензойной кислоты, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 85-15 по объему), отбора фракций 30 см³ и концентрации досуха фракций 18-25 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 3,9 г 26-[2-(1-пирролидинил)этил] сульфенилпристинамицина П₈ (изомеры А₁ 60%, А₂ 25%, В₁ 15%) в виде желтого порошка с Т.пл. около 175°С.

Спектр ЯМР (изомер А₁): 1,74 (s, -CH₃ в 33); 2,62 (mf, -N $\begin{array}{l} \text{CH}_2^- \\ | \\ \text{CH}_2^- \end{array}$);

2,70-3,20 (mf, >CH₂ в 15, -S-CH₂CH₂N $\begin{array}{l} \text{CH}_2^- \\ | \\ \text{O} \end{array}$, -H₄); 3,81 (s, >CH₂ в 17); 5,28 (s широкий, -H₂₇); 5,45 (d, -H₁₃); 6,14 (d, -H₄₁); 6,58 (mf, >NH в 8); 8,12 (s, -H₂₀).

После концентрации досуха фракций 26-43 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 4,36 г 26-[2-(1-пирролидинил)этил] сульфенилпристинамицина П₈ (изомер А₂ 75%, изомер А₁ 5%, изомер В₁ 10%, изомер В₂ 10%) в виде желтого порошка с Т.пл. около 145°С.

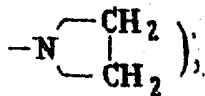
Спектр ЯМР (изомер A_2): 1,76 (s, $-CH_3$ в 33); 1,82 (m, $\geq CH_2$ в -3 и -4 пирролидинила); 3,63 (mf $-N-CH_2-$);

2,85-3,20 (mt, $-S-CH_2-CH_2-$ и $\geq CH_2$ в 15); 3,82 (s, $\geq CH_2$ в 17); 4,84 (dd, $-H_3 + d, -H_{27}$); 5,51 (d, $-H_{13}$); 6,18 (d, $-H_{11}$); 6,47 (mf, $\geq NH$ в 8); 8,13 (s, $-H_{20}$).

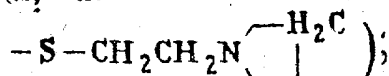
26-[2-(1-Пирролидинил)этил]тиопристинамицин P_8 может быть получен следующим образом.

Применяя методику, аналогичную методике, описанной в примере 3, но исходя из 5,25 г пристинамицина P_A и 1,7 г 2-(1-пирролидинил)этантантиола, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 95-5 по объему) и концентрации досуха фракций 19-60 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 3,9 г 26-[2-(1-пирролидинил)этил]тиопристинамицина P_8 в виде желтого порошка с Т.пл. около 115°C.

Спектр ЯМР: 1,90 (mf, 4H:



2,50-2,80 (m, 6H:



3,40 (d, 1H: $-H_{26}$); 4,75 (d, 1H: $-H_{27}$); 8,10 (s, 1H: $-H_{20}$).

Пример 13. Применяя методику, аналогичную методике, описанной в примере 1, но исходя из 6 г 26-(2-пиперидиноэтил)тиопристинамицина P_8 (изомер A), 0,69 см³ трифторуксусной кислоты и 1,82 г 85%-ной m -хлорпербензойной кислоты, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 85-15 по объему), отбора фракций 20 см³ и концентрации досуха фракций 52-105 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 4,7 г твердого вещества желтого цвета, которое снова очищают методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформметанол, 85-15 по объему) и отбирают фракции 5 см³. После концентрации фракций 9299 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 1,83 г твердого вещества желтого цвета, которое перемешивают в 20 см³ этилового

эфира, отделяют фильтрованием, затем сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 30°C. Получают таким образом 1,51 г 26-(2-пиперидиноэтил)тиопристинамицина P_8 (изомеры A_2 90%, A_1 10%) в виде желтого порошка с Т.пл. около 162°C.

Спектр ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1,52

(mf, $-N \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array})$; 1,70 (mf,

$-N \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array})$ 1,78 (s, $-CH_3$ в 33);

2,64 (mf, $-N \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array})$; 2,80 (mf,

$-H_4$); 2,85-3,25 (mf: $-S-CH_2-CH_2-N \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array})$;

2,94 и 3,15 (2 dd, $\geq CH_2$ в 15); 3,20 (mf, $-H_{26}$); 3,83 (s, $\geq CH_2$ в 17); 4,92 (d, $-H_{27}$); 5,54 (d, $-H_{13}$); 6,24 (d, $-H_{11}$); 6,70 (mf, $\geq NH$ в 8); 8,14 (s, $-H_{20}$).

После концентрации досуха фракций 100-140 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 2,11 г твердого вещества желтого цвета, которое перемешивают в 20 см³ этилового эфира, отделяют фильтрованием, затем сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 30°C. Получают 1,75 г 26-(2-пиперидиноэтил)тиопристинамицина P_8 (изомеры A_1 50%, A_2 50%) в виде желтого порошка с Т.пл. около 152°C.


Спектр ЯМР: 1,74 (s, $-CH_3$ в 33 изомер A_1); 1,78 (s, $-CH_3$ в 33 изомер A_2); 3,20 (mf, $-H_{26}$ изомер A_2); 3,46 (mf, $-H_{26}$ изомер A_1); 3,82 (AB предел, $\geq CH_2$ в 17 изомер A_1); 3,83 (s, $\geq CH_2$ в 17 изомер A_2); 4,90 (d, $-H_{27}$ изомер A_2); 5,30 (s, $-H_{27}$ изомер A_1); 5,52 (d, $-H_{13}$ изомер A_1); 5,54 (d, $-H_{13}$ изомер A_2); 6,60 (dd, $-H_5$ изомер A_2); 6,70 (dd, $-H_5$ изомер A_1); 8,14 (s, $-H_{20}$ изомеров A_2 и A_1).

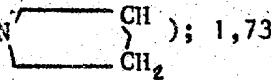
26-(2-Пиперидиноэтил)тиопристинамицин P_8 (изомер A) может быть получен следующим образом.

Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 11,8 г пристинамицина P_A и 3,58 г 2-пиперидиноэтантантиола, после очистки методом импульсной хрома-

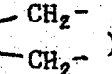
тографии (элюент: хлороформ-метанол, 85-15 по объему), отбора фракций 60 см³ и концентрации досуха фракций 24-31 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 8,3 г 26-[2-(1-пиперидиноэтил)тиопристинамицина П₈ (изомер А) в виде светло-желтого порошка с Т.пл. около 120°С.

Спектр ЯМР: 1,08 (d, -CH₃ в 32);

1,40-1,60 (mf, -N ); 1,60-

1,80 (mf, N ); 1,73 (s, -CH₃,

в 33); 2,45-2,90 (mf, -S-CH₂-CH₂-

-N ); 3,43 (mf, -H₂₆);

3,82 (s, >CH₂ в 17); 4,71 (s широкий, -H₂₇); 5,50 (d, -H₁₃); 8,13 (d, -H₂₀).

Пример 14. Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 2, но исходя из 3,2 г 26-[2-(1-имидазоллил)этил]тиопристинамицина П₈ (изомеры А 85%, В 15%), 1 г бикарбоната натрия и 0,93 г м-хлорпербензойной кислоты (98%-ной), после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 25 см³ и концентрации досуха фракций 29-49 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 1,4 г желтого твердого вещества. Полученное твердое вещество снова очищают методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбирая фракции по 10 см³. После концентрации досуха фракций 47-55 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 0,62 г светло-желтого твердого вещества, которое перемешивают в 20 см³ этилового эфира, отделяют фильтрованием, затем сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 40°С. Получают таким образом 0,6 г 26-[2-(1-имидазоллил)этил]сульфинилпристинамицина П₈ (изомер А₂) в виде твердого вещества желтого цвета с Т.пл. около 170°С.

Спектр ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,80 (s, -CH₃ в 33); 2,72 (mf, -H₄); 2,97-3,09 (2 dd, >CH₂ в 15); 3,0 (mf, -H₂₆ и один Н -S-CH₂-); 3,48 (mf,

другой Н -S-CH₂-); 3,82 (предел АВ,

>CH₂ в 17); 4,53 (dd, >N-CH₂-);

4,77 (d, -H₂₇); 5,52 (d, -H₁₃); 6,16

(d, -H₁₁); 6,46 (dd, >NH в 8); 7,12

(s, -N-CH=CH-N-); 7,69 (s, >N-CH=N-); 8,16 (s, -H₂₀).

26-[2-(1-Имидазоллил)этил]тиопри-

стинамицин П₈ может быть получен спо-

собом, аналогичным способу, описанно-

му в примере 3, но исходя из 14,35 г

пристинамицина П₈ и 3,5 г 2-(1-имида-

золил)этантиола. После перемешивания

в течение 18 ч при 20°С, очистки ме-

тодом импульсной хроматографии (элю-

ент: этилацетат-метанол, 80-20 по объ-

ему) и концентрации досуха фракций

34-59 при пониженном давлении

(2,7 кПа) и температуре 30°С получают

твердое вещество желтого цвета, кото-

рое перемешивают в 60 см³ этилового

эфира, затем отделяют фильтрованием

и получают 10,9 г 26-[2-(1-имидазо-

лил)этил]тиопристинамицина П₈ (изомер

А 85%, В 15%) в виде твердого веществ-

ва желтого цвета с Т.пл. около 160°С.

Спектр ЯМР: 1,53 (s, -CH₃ в 33 В);

1,73 (s, -CH₃ в 33 А); 2,74 (mf,

-H₄ А); 2,86 и 3,14 (2 dd >CH₂ в 15 А);

2,85-3,05 (mf, -CH₂-); 3,11 (mf,

-H₂₆ А); 3,32 (mf, -H₂₆ В); 3,82 (предел

АВ, >CH₂ в 17 А); 4,15 - 4,30 (mf,

-CH₂N<); 4,58 (d, -H₂₇ В); 4,68 (d

обуженный, -H₂₇ А); 5,44 (d, -H₁₃ А);

6,16 (d, -H₁₁ А); 6,83 (dd, >NH в

8 А); 6,97 и 7,08 (2 s, >N-CH=CHN< В);

7,01 и 7,10 (2 s, >N-CH=CNH< А); 7,54

(s, N-CH=N-В); 7,61 (s, >N-CH=N-А);

7,64 (mf, >NH в 8 В); 7,82 (s,

-H₂₀ В); 8,09 (s, -H₂₀ А).

2-(1-Имидазоллил)этантиол может

быть получен способом, аналогичным

способу, описанному в примере 11

для получения исходного вещества, но

исходя из 21 г 2-(1-имидазоллил)этан-

диолацетата и 0,5 г метилата натрия.

После очистки дистилляцией получают

2,3 г 2-(1-имидазоллил)этантиола в ви-

де масла (т.кип. (20 Па) 99,5°С).

2-(1-Имидазоллил)этантиолацетат мо-

жет быть получен по способу, анало-

гичному способу, описанному в приме-

ре 11 для получения полупродукта,

но исходя из 15 г 2-(1-имидазоллил)

этантола, 70,2 г трифенилфосфина,

55,8 см³ диизопропилазодикарбоксила-

та и 21 см³ тиолуксусной кислоты.

После очистки методом импульсной хро-

матографии (элюент: метилхлорид

1500 см³, затем этилацетат-метанол, 80-20 по объему), отбора фракций 100 см³ и концентрации досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С фракций 21-35 получают 21,14 г 2-(1-имидазоллил)этилтиоацетата в виде желто-оранжевого масла, которое применяют далее без дополнительной очистки.

Пример 15. Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 2, но исходя из 5,5 г 26-(2-морфолиноэтил)тиопристинамицина П₆ (изомер А), 1,3 г бикарбоната натрия, 1,4 г μ-хлорпербензойной кислоты (98%-ной) получают после экстракции реакционной смеси, сушки органической фазы над сульфатом магния, фильтрования и концентрации досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С твердое вещество светло-желтого цвета, которое перемешивают в 100 см³ изопропилоксида, отделяют фильтрованием, затем сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 35°С. Получают таким образом 4,8 г 26-(2-морфолиноэтил)сульфинилпристинамицина П₆ (изомер А₂) в виде твердого вещества светло-желтого цвета с Т.пл. около 126°С.

Спектр ЯМР: 1,77 (s, -CH₃ в 33);

2,6-3,1 (mf, $\begin{matrix} \text{CH}_2- \\ | \\ -S-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N} \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$); 2,85 и 3,13 (2 dd >CH₂ в 15); 3,20 (mf, -H₂₆); 3,78 (mf, -CH₂-O-CH₂-); 3,81 (s, >CH₂ в 17); 4,85 (mf, -H₂₇); 5,53 (d, -H₁₃); 6,20 (d, -H₁₁); 6,53 (mf, >NH в 8); 8,14 (s, -H₂₀).

26-(2-Морфолиноэтил)тиопристинамицин П₆ (изомер А) может быть получен способом, аналогичным способу, описанному в примере 1, но исходя из 15 г пристинамицина П₄ и 6,3 г 2-морфолиноэтантола. После очистки методом импульсной хроматографии (элюент: этилацетат-метанол, 75-25 по объему) с отбором фракций 30 см³ и концентрации досуха фракций 35-49 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 11 г твердого вещества бежевого цвета, которое кристаллизуют из 120 см³ ацетонитрила. Получают таким образом 5,7 г 26-(2-морфолиноэтил)тиопристинамицина П₆ (изомер А) в виде белых кристаллов с Т.пл. 132°С.

Спектр ЯМР: 1,73 (s, -CH₃ в 33);

2,50 (mf, $\begin{matrix} \text{CH}_2- \\ | \\ -N \\ | \\ \text{CH}_2- \end{matrix}$); 2,6-2,9 (mf, -H₄); 2,64 (mf, N-CH₂-); 2,79 (mf, -SCH₂-); 2,91 и 3,11 (2 dd, >CH₂ в 15); 3,37 (d широкий, -H₂₆); 3,74

10 (mf, $\begin{matrix} \text{CH}_2- \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{CH}_2- \end{matrix}$); 3,83 (s, >CH₂ в 17); 4,74 (s широкий, -H₂₇); 5,45 (d -H₁₃); 6,13 (d, -H₁₁); 6,28 (mf, >NH в 8); 8,13 (s, -H₂₀).

Пример 16. Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 5,8 г 26-(2-бутиламиноэтил)тиопристинамицина П₆ (изомер А 80%, изомер В 20%), 0,68 см³ трифторуксусной кислоты, 1,8 г μ-хлорпербензойной кислоты, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 15 см³ и концентрации досуха фракций 9-15 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 1,7 г 26-(2-бутиламиноэтил)сульфинилпристинамицина П₆ (изомер А₂ 70%, изомер В₁ 15%, изомер В₂ 15%) в виде желтого порошка с Т.пл. около 140°С.

Спектр ЯМР (изомер А): 0,85-1,00

(mf, -CH₃ в 31 и 30 + -CH₃ цепи); 1,34 (mf, -CH₂CH₃); 1,48 (mf, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 1,75 (s, -CH₃ в 33); 2,50-3,30 (mf, -H₂₆, >CH₂ в 2, -S-CH₂-CH₂-N-CH₂, -H₄); 3,80 (s, >CH₂ в 17); 4,80 (d, -H₂₇); 5,50 (d, -H₁₃); 6,17 (d, -H₁₁); 6,40 (dd, >NH в 8); 8,12 (s, -H₂₀).

После концентрации досуха фракций 18-24 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 0,5 г 26-(2-бутиламиноэтил)сульфинилпристинамицина П₆ (изомер А₁ 85%, изомер В₁ 15%) в виде желтого порошка с Т.пл. около 170°С.

50 Спектр ЯМР (изомер А₁): 0,85-1,00 (mf, -CH₃ в 31, 30 и -CH₃ цепи); 1,33 (mf, -CH₂CH₃); 1,47 (mf, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 1,71 (s, -CH₃ в 33); 2,50-3,25 (mf, -S-CH₂CH₂N- и -H₄), 3,79 (AB предел, >CH₂ в 17); 5,26 (d, -H₂₇); 5,44 (d, -H₁₃); 6,13 (d, -H₁₁); 6,62 (mf, >NH в 8); 8,10 (s, -H₂₀).

26-(2-Бутиламиноэтил)тиопристина-
мицин P_B (изомер А 80%, изомер В 20%)
может быть получен так, как описано
ниже в примере 17.

Пример 17. Действуя по ме-
тодике, аналогичной методике, описан-
ной в примере 1, но исходя из 3,15 г
26-(2-бутиламиноэтил)тиопристинамици-
на P_B (изомер В), 0,37 см³ трифторук- 10
сусной кислоты, после очистки методом
импульсной хроматографии (элюент: хло-
роформ-метанол, 90-10 по объему), от-
бора фракций 15 см³ и концентрации
досуха фракций 18-35 при пониженном 15
давлении (2,7 кПа) и температуре
30°С получают 1,18 г 26-(2-бутилами-
ноэтил)сульфинилпристинамицина P_B
(изомер В₁ 65%, изомер В₂ 35%) в виде
желтого порошка с Т.пл. около 140°С. 20

Спектр ЯМР: 0,90-1,05 (mf, -CH₃ в 30 и 31 и -CH₃ цепи В₁ и В₂); 1,40 (mf, -CH₂CH₂ В₁ и В₂); 1,50 (mf, -CH₂CH₂CH₂CH₂ В₁ и В₂); 1,57 (s, -CH₃ в 33 В₁ и В₂); 2,63 (t, >NCH₂CH₂CH₂CH₂ В₁ и В₂); 2,65-3,30 (mf, -S-CH₂CH₂N-
O
CH₂ в 15, -H₄ В₁ и В₂); 3,74 и 3,92 (2 d, >CH₂ в 17 В₁); 3,73 и 3,94 (2 d, >CH₂ в 17 В₂); 4,78 (d, -H₂₇H₂); 30
4,75-4,90 (mf, -H₁₃ и -H₁₄ В₁ и В₂); 5,27 (mf, -H₂₇ В₁); 5,70 (2 d, -H₁₁ В₁ и В₂); 7,69 (dd, >NH в 8 В₂); 7,69 (dd, >NH в 8 В₁); 7,84 (s, -H₂₀ В₂); 6,85 (s, -H₂₀ В₁).

Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 3, но исходя из 25 г пристинамицина P_A и 6,34 г 2-бутиламиноэтантиола, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 60 см³ и концентрации досуха фракций 12-15 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 3,15 г 26-(2-бутиламиноэтил)тиопристинамицина P_B в виде желтого порошка с Т.пл. около 110°С. После концентрации досуха фракций 15-25 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 5,89 г 26-(2-бутиламиноэтил)тиопристинамицина P_B (изомер А 80%, изомер В 20%).

Пример 18. Действуя по методике, аналогичной описанной в примере 1, но исходя из 8,6 г 26-(2-дециламиноэтил)тиопристинамицина P_B , 0,9 см³ трифторуксусной кислоты,

2,35 г м-хлорпербензойной кислоты, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему); отбора фракций 40 см³ и концентрации досуха фракций 12-15 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 1,5 г 26-(2-дециламиноэтил)сульфинилпристинамицина P_B (изомер А₂ 80%) в виде желтого порошка с Т.пл. около 128°С.

Спектр ЯМР: 0,88 (t, -(CH₂)₉-CH₃); 1,30 (m, >CH₂); 1,50 (m, >CH₂); 1,77 (d, -CH₃ в 33); 4,81 (d, -H₂₇); 5,51 (d, -H₁₃); 6,19 (d, -H₁₁); 6,53 (mf, >NH в 8); 8,13 (s, -H₂₀).

После концентрации досуха фракций 15-19 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 2,51 г 26-(2-дециламиноэтил)сульфинилпристинамицина P_2 (смесь изомеров) в виде желтого порошка с Т.пл. около 124°С.

Спектр ЯМР (смесь изомеров типа А₂ 50%, А₁ 15%, В₁ 20% и В₂ 15%); 1,54 (s, -CH₃ в 33 В₁ и В₂); 3,72 и 3,88 (2 d, >CH₂ в 17 В₁); 3,70 и 3,92 (2 d, >CH₂ в 17 В₂); 4,75 (o, -H₂₇ В₂); 5,25 (o, -H₂₇ В₁); 7,67 (dd, >NH в 8 В₂); 7,77 (dd, >NH в 8 В₁); 7,81 (s, -H₂₀ В₁ и В₂) (характеристические пики изомеров А₂ и А₁ идентичны пикам, упомянутым выше и ниже).

Получают 1%-ный водный раствор 26-(2-дециламиноэтил)сульфинилпристинамицина P_B в виде хлоргидрата из следующих ингредиентов: 26-(2-дециламиноэтил)сульфинилпристинамицин P_B 15 мг; 0,1 н. соляная кислота 0,20 см³; дистиллированная вода до 1,5 см³.

После концентрации досуха фракций 20-24 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 1,12 г 26-(2-дециламиноэтил)сульфинилпристинамицина P_B (изомеры А₁ 60%, А₂ 20%, В₁ 20%) в виде желтого порошка с Т.пл. около 136°С.

Спектр ЯМР (изомер А) : 2,50-3,20 (mf, >CH₂ в 15, -H₄ и S-CH₂CH₂-N-CH₂-);
O
3,82 (предел АВ, >CH₂ в 17); 5,27 (d, -H₂₇); 5,46 (d, -H₁₃); 6,15 (d, -H₁₁); 6,62 (mf, >NH в 8); 8,12 (s, -H₂₀).

26-(2-Дециламиноэтил)тиопристинамицин P_B может быть получен следующим образом.

Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 3, но исходя из 5,25 г пристинамицина P_A и 3,26 г 2-дециламиноэтантиола после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: метилхлорид-метанол, 95-5 по объему) и концентрации досуха фракций 20-43 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 1,2 г 26-(2-дециламиноэтил)тиопристинамицина P_B в виде желтого порошка с Т.пл. около 80°C.

Спектр ЯМР (смесь изомеров 70-30 А и В): 0,88 (t, $-\text{CH}_3$); 1,30 (mf, $-(\text{CH}_2)_8$); 1,54 (s, $-\text{CH}_3$ в 33 В); 1,72 (s, $-\text{CH}_3$ в 33 А); 2,6-3 (mf, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 3,38 (d широкий, $-\text{H}_{26}$ А); 3,50 (mf, $-\text{H}_{20}$ В); 4,64 (d, J = 3,5 Гц, $-\text{H}_{27}$ В); 4,72 (s широкий, $-\text{H}_{27}$ А); 7,80 (s, $-\text{H}_{20}$ В); 8,12 (s, $-\text{H}_{20}$ А).

Пример 19. Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 4,4 г 26-(2-циклогексиламиноэтил)сульфинилпристинамицина P_B (изомеры А 80%, В 20%), 0,5 см³ трифторуксусной кислоты, 1,15 г μ -пербензойной кислоты после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему) и отбора фракций 40 см³ и концентрации досуха фракций 24-29 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 0,39 г 26-(2-циклогексиламиноэтил)сульфинилпристинамицина P_A (изомер А₂ 90%) в виде светло-желтого порошка с Т.пл. около 166°C.

Спектр ЯМР: 1,05-1,35 (mf, $\geq\text{CH}_2$ циклогексила (частично)); 1,77 (s, $-\text{CH}_3$ в 33); 1,55-2,25 (mf, $\geq\text{CH}_2$ в 25, $-\text{H}_{29}$ и $\geq\text{CH}_2$ циклогексила (частично)); 2,45-3,35 (mf, $-\text{H}_{26}$, $\geq\text{CH}_2$ в 15, $-\text{H}_4$ и $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$); 3,82 (s, $\geq\text{CH}_2$ в 17); 4,82 (d, $-\text{H}_{27}$); 5,52 (d, $-\text{H}_{13}$); 6,19 (d, $-\text{H}_{11}$); 6,38 (dd, $\geq\text{NH}$ в 8); 8,14 (s, $-\text{H}_{20}$).

26-(2-Циклогексиламиноэтил)тиопристинамицин P_B может быть получен следующим образом.

Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 3, но исходя из 5,25 г пристинамицина P_A и 3,6 г 2-циклогексиламиноэтантиола после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол,

93-7 по объему) и концентрации досуха фракций 7-18 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 1,7 г 26-(2-циклогексиламиноэтил)тиопристинамицина P_B в виде порошка бежевого цвета с Т.пл. около 120°C.

Спектр ЯМР: 1-1,4 (mf, $\geq\text{CH}_2$ циклогексила (частично)); 1,54 (s, $-\text{CH}_3$ в 33 изомера В); 1,73 (s, $-\text{CH}_3$ в 33 изомера А); 1,6-2 (mf, $\geq\text{CH}_2$ циклогексила (частично)); 2,80 (mf, $\geq\text{NCH}_2-$); 2,93 (t, $-\text{SCH}_2-$); 3,36 (d, $-\text{H}_{26}$ изомера В); 4,64 (d, J = 3 Гц, $-\text{H}_{27}$ изомера В); 4,72 (s широкий, $-\text{H}_{27}$ изомера А); 6,50 (mf, $-\text{NH}_2$ изомера А); 7,75 (mf, $-\text{NH}_2$ изомера В); 7,80 (s, $-\text{H}_{20}$ изомера В); 8,12 (s, $-\text{H}_{20}$ изомера А).

Пример 20. Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 2, но исходя из 5 г 26-(N-циклогексил-N-метил-2-аминоэтил)тиопристинамицина P_B (изомеры А 80%, В 20%), 1,17 г бикарбоната натрия, 1,2 г μ -хлорпербензойной кислоты (98%-ной) после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: дихлорметан-метанол, 80-20 по объему) и отбора фракций 30 см³ и концентрации досуха фракций 40-60 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 3,5 г твердого вещества желтого цвета, которое снова очищают методом импульсной хроматографии (элюент: этилацетат-метанол, 80-20 по объему) и отбирают фракции 25 см³. После концентрации досуха фракций 11-18 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 1,2 г твердого вещества желтого цвета, которое перемешивают в 30 см³ этилового эфира, отделяют фильтрованием, затем сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 35°C. Получают таким образом 1,1 г 26-(N-циклогексил-N-метил-2-аминоэтил)сульфинилпристинамицина P_B (изомер А) в виде желтого порошка с Т.пл. около 126°C.

Спектр ЯМР: 1,10-2 (mf, $\geq\text{CH}_2$ циклогексила); 1,76 (s, $-\text{CH}_3$ в 33); 2,34 (s, $\geq\text{N}-\text{CH}_3$); 2,45 (mf, $\geq\text{N}-\text{CH}_2$); 2,7-3,15 (mf, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$); 2,93 и 3,14 (2 dd, $\geq\text{CH}_2$ в 15); 3,25 (ddd, $\geq\text{CH}_2$ в 17); 4,82 (d, $-\text{H}_{27}$); 5,52 (d, $-\text{H}_{13}$); 6,18 (d, $-\text{H}_{11}$); 6,43 (dd, $\geq\text{NH}$ в 8); 8,13 (s, $-\text{H}_{20}$).

26-(N-Циклогексил-N-метил-2-аминоэтил)тиопристинамицин P_8 (изомер А 80%, В 20%) может быть получен способом, аналогичным способу, описанному в примере 3 для получения полупродукта, но исходя из 10,5 г пристинамицина P_8 и 4 г N-циклогексил-N-метил-2-аминоэтантола. После очистки методом импульсной хроматографии (элюент: этилацетат-метанол, 80-20 по объему), отбора фракций 30 см³ и концентрации досуха фракций 42-96 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают твердое вещество желтого цвета, которое перемешивают в 80 см³ изопропилоксида, отделяют фильтрованием, затем сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 35°C. Получают таким образом 7,9 г 26-(N-циклогексил-N-метил-2-аминоэтил)тиопристинамицина P_8 (изомеры А 80% и В 20%) в виде желтого порошка с Т.пл. около 116°C.

Спектр ЯМР (смесь 80/20 двух изомеров А и В); 1,25 и 1,6-1,9 (mf, >CH₂ циклогексила для А и В); 1,56 (s, -CH в 33 В); 1,73 (s, -CH₃ в 33 А); 2,25-2,5 (mf, >CH- циклогексила для А и В); 2,32 (s, >N-CH₃ В); 2,35 (s, >N-CH₃ А); 2,6-2,8 (mf, -H₄ А и В); 2,78 (предел АВ, -SCH₂CH₂N < А и В); 2,9 и 3,14 (2 dd, >CH₂ в 15 А); 3,41 (d широкий, -H₂₆ А); 3,73 и 3,91 (2 d, >CH₂ в 15 А); 3,83 (s, >CH₂ в 17 А); 4,65 (d, -H₂₇ В); 4,76 (s широкий, -H₂₇ А); 5,49 (d, -H₁₃ А); 6,16 (d, -H₁₁ А); 6,36 (mf, >NH в 8 А); 7,73 (mf, >NH в 8 В); 7,82 (s, -H₂₀ В); 8,13 (s, -H₂₀ А).

N-Циклогексил-N-метил-2-аминоэтантол может быть получен следующим образом.

К 20 г дихлоргидрата s-(N-циклогексил-N-метил-2-аминоэтил) изотиоурония добавляют в атмосфере азота 23 см³ 6 н.водного раствора едкого натра. После перемешивания в течение 2 ч при 100°C смесь охлаждают до 25°C, затем к ней добавляют концентрированный раствор соляной кислоты до pH 9. Раствор промывают трижды 50 см³ дихлорметана, затем органические фазы соединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, потом концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C и получают масло, которое очищают дистилляцией при пониженном давлении (130 Па).

Получают 4,3 г N-циклогексил-N-метил-2-аминоэтантола в виде бесцветной жидкости, Т.кип. (130 Па) 68°C.

Дихлоргидрат N-циклогексил-N-метил-2-аминоэтантоурония может быть получен следующим образом.

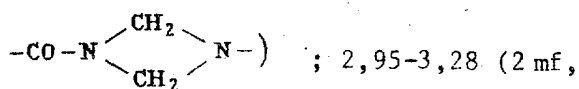
К 30 г хлоргидрата N-циклогексил-N-метил-2-амино-1-хлорэтана в 300 см³ этанола добавляют 10,7 г тиомочевины. Полученный раствор нагревают при 78°C в течение 18 ч. После охлаждения фильтруют полученное белое вещество, затем промывают его этанолом. Получают таким образом 21,5 г дихлоргидрата N-циклогексил-N-метил-2-аминоэтантоурония в виде белого твердого вещества с Т.пл. 248°C.

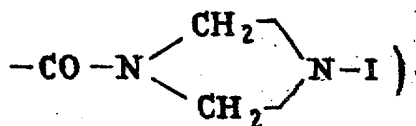
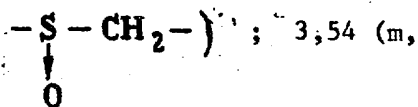
Хлоргидрат 2-(N-циклогексил-N-метиламино)-1-хлорэтана может быть получен следующим образом.

К 120 г тионилхлорида добавляют по каплям 25 г N-циклогексил-N-метил-2-аминоэтанола, затем смесь нагревают при 70°C в течение 24 ч. После дистилляции избытка тионилхлорида полученное оранжевое масло перемешивают в 200 см³ этилового эфира и получают твердое вещество белого цвета, которое отделяют фильтрованием, затем промывают эфиром. Получают 30 г хлоргидрата 2-(N-циклогексил-N-метиламино)-1-хлорэтана) в виде твердого вещества белого цвета с Т.пл. 154°C.

Пример 21. Действуя по методике, аналогичной методике, приведенной в примере 1, но исходя из 4,3 г 26-[(4-метил-1-пиперазинил)-2-карбонилоксиэтил]тиопристинамицина P_8 (изомер А), 0,45 см³ трифторуксусной кислоты, 1,2 г α -хлорпербензойной кислоты после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 30 см³ и концентрации досуха фракций 42-56 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 1,2 г 26-[(4-метил-1-пиперазинил)-2-карбонилоксиэтил]сульфинилпристинамицина P_8 (изомер А₂) в виде светло-желтого порошка с Т.пл. около 135°C.

Спектр ЯМР: 1,78 (s, -CH₃ в 33); 2,32 (s, >N-CH₃); 2,42 (m,



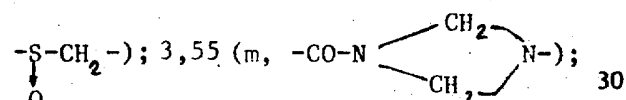
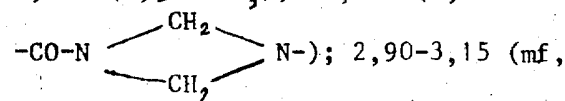


3,82 (s, >CH₂ в 17); 4,58 (mf, -CH₂-O-C-N<); 4,82 (d, -H₂₇); 5,50

(d, -H₁₃); 6,20 (d, -H₁₁); 6,39 (dd, >NH в 8); 8,14 (s, -H₂₀).

После концентрации досуха фракций 65-95 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 0,65 г 26-[2-(4-метил-1-пиперазинил)карбонилоксиэтил]сульфинилпристинамина П₆ (изомер А₁) в виде светло-желтого порошка с Т.пл. около 140°С.

Спектр ЯМР: 1,75 (s, -CH₃ в 33); 2,34 (s, >N-CH₃); 2,44 (m,



3,83 (s, >CH₂ в 17); 4,51-4,65 (2 ddd, -CH₂-O-C-N<); 5,28 (d, -H₂₇); 6,19 (d,

-H₁₁); 6,55 (dd, >NH в 8); 8,14 (s, -H₂₀).

26-[2-(4-Метил-1-пиперазинил)карбонилоксиэтил]тиопристинамин П₆ может быть получен следующим образом.

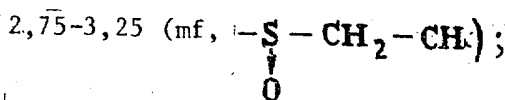
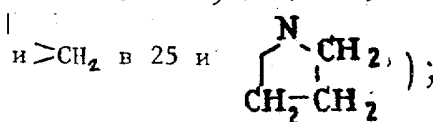
Действуя способом, аналогичным способу, описанному в примере 3, но исходя из 5,25 г пристинамина П_А и из 3,76 г 2-(4-метил-1-пиперазинил)карбонилоксиэтантола, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему) и концентрации досуха фракций 10-18 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 2,55 г 26-[2-(4-метил-1-пиперазинил)карбонилокси]тиопристинамина П₆ в виде порошка бежевого цвета с Т.пл. около 100°С.

Спектр ЯМР: 1,54 (s, -CH₃ в 33 изомера В); 1,73 (s, -CH₃ в 33 изомера А); 2,3 (s, >N-CH₃); 2,4 (m, -CH₂-N-); 3,55 (m, -COC-N<CH₂-);

3,98 (mf, -CH₂-OCO-); 4,59 (d, J' = 4 Гц, -H₂₇ изомера В); 4,69 (s широким, -H₂₇ изомера А); 7,05 (t, >NH в 8 изомера А); 7,7 (m, >NH в 8 изомера В); 7,80 (s, -H₂₀ изомера В); 8,10 (s, -H₂₀ изомера А).

Пример 22. По методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 7,8 г 26-[1-метил-2(S)пирролидинил]метилтиопристинамина П₆ (изомер А), 0,91 см³ трифторуксусной кислоты и 2,4 г М-хлорпербензойной кислоты, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 60 см³ и концентрации досуха фракций 26-36 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 2,3 г 26-[1-метил-2(S)пирролидинил]метилсульфинилпристинамина П₆ (изомер А₂) в виде светло-желтого порошка с Т.пл. около 140°С.

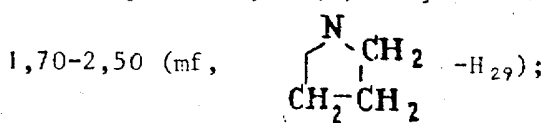
Спектр ЯМР: 1,76 (s, -CH₃ в 33); 2,48 (s, >NCH₃); 1,70-2,60 (mf, -H₂₉



3,82 (s, >CH₂ в 17); 4,81 (d, -H₂₇); 5,52 (d, -H₁₃); 6,20 (d, -H₁₁); 6,42 (dd, >NH в 8); 8,14 (s, -H₂₀).

После концентрации досуха фракций 46-59 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С получают 1,1 г 26-[1-метил-2(S)пирролидинил]метилсульфинилпристинамина П₆ (изомер А₁) в виде светло-желтого порошка с Т.пл. около 148°С.

Спектр ЯМР: 1,73 (s, -CH₃ в 33);



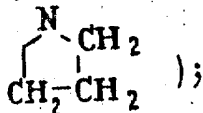
2,41 (s, >N-CH₃); 2,65-3,25 (mf, >CH₂ в 15, -H в 4, -S-CH₂-CH<);

3,82 (предел АВ, >CH₂ в 17); 5,45 (d, -H₁₃); 6,17 (d, -H₁₁); 8,11 (s, -H₂₀).

26-(1-Метил-2-пирролидинил)метилтиопристинамин П₆ может быть получен следующим образом.

Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 3, но исходя из 10,5 г пристинамицина Па и 3,14 г [1-метил-2-(S)пирролидинил]метантиола после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему) и концентрации досуха фракций 20-35 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 7,8 г изомера А в виде желтого порошка с Т.пл. приблизительно 120°C.

Спектр ЯМР: 1,70 (s, -CH₃ в 33); 2,38 (s, >N-CH₃); 1,70-2,50 (mf, -H₂₉, >CH₂ в 25 и



2,6-3,20 (mf, -S-CH₂-CH₂); 3,82 (s, >CH₂ в 17); 4,73 (d, -H₂₇); 5,45 (d, -H₁₃); 6,15 (d, -H₁₁); 6,41 (dd, >NH в 8); 8,11 (s, -H₂₀).

К 25 г неочищенного дихлоргидрата s-[1-метил-2(S)пирролидинилметил]изоуруния, растворенного в 100 см³ дистиллированной воды, добавляют 100 см³ 4 н.водного раствора едкого натра, затем смесь перемешивают при 90°C и атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, добавляют к ней 25 см³ 12 н.водного раствора соляной кислоты, затем экстрагируют дважды 200 см³ метиленхлорида. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C. Получают таким образом 5,9 г [1-метил-2(S)пирролидинил]метантиола в виде светло-желтого масла, которое применяют для следующей реакции без дополнительной очистки.

Rf = 0,15, хроматографическая пластинка с силикагелем; элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему.

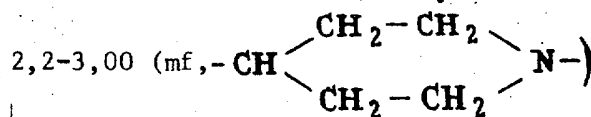
К 11,9 г хлоргидрата [1-метил-2(S)пирролидинил]хлорметана, растворенного в 50 см³ этанола, добавляют 10,7 г тиомочевины, затем перемешивают с рефлюксом в течение 48 ч. Смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 40°C. Остаток растворяют в 100 см³ горячего этанола, затем фильтруют через активированный древесный уголь. После концентрации фильтрата досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и темпе-

ратуре 40°C получают 25 г светло-желтого масла, состоящего из дихлоргидрата s-[1-метил-2(S)пирролидинилметил]изоуруния и избытка мочевины.

Rf = 0,1; хроматографическая пластинка с силикагелем; элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему.

Пример 23. Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 1, но исходя из 2,6 г 26-(1-метил-4-пиперидин)тиопристинамицина II₈, 0,3 см³ трифторуксусной кислоты и 0,8 г m-хлорпербензойной кислоты, после очистки методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему), отбора фракций 40 см³ и концентрации досуха фракции 20-35 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 0,33 г 26-(1-метил-4-пиперидинил)сульфинилпристинамицина II₈ (изомер А₂) в виде желтого порошка с Т.пл. около 170°C.

Спектр ЯМР: 1,76 (s, -CH₃ в 33);

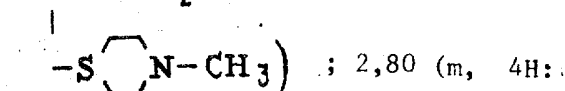
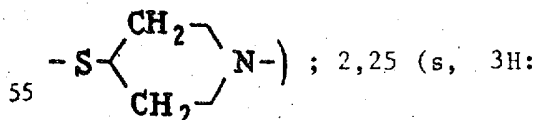


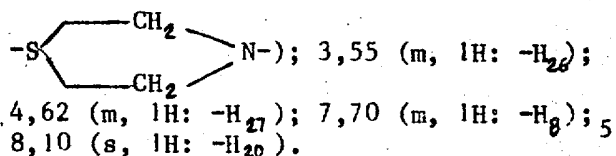
2,32 (s, >N-CH₃); 3,82 (s, >CH₂ в 17); 4,85 (d, -H₂₇); 5,50 (d, -H₁₃); 6,19 (d, -H₁₁); 6,37 (dd, >NH в 8); 8,15 (s, -H₂₀).

26-(1-Метил-4-пиперидинил)тиопристинамицин II₈ может быть получен следующим образом.

Действуя по методике, аналогичной методике, описанной в примере 3, но исходя из 3,15 г пристинамицина Па и 1,6 г 2-метил-4-пиперидинтиола, после добавления к реакционной смеси 0,6 г триэтиламина, очистки методом импульсной хроматографии (элюент: метиленхлорид-метанол, 92-8 по объему) и концентрации досуха фракций 4-20 при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°C получают 0,9 г 26-(1-метил-4-пиперидинил)тиопристинамицина II₈ в виде желтого порошка с Т.пл. около 180°C.

Спектр ЯМР: 2,10 (m, 4H:





Пример 24. К 7,8 г 26-(2-диэтиламиноэтил)тиопристинамицина П₈, растворенного в 60 см³ метанола, добавляют при 0°С в атмосфере азота 0,92 см³ трифторуксусной кислоты. После выдержки при 0°С в течение 15 мин температуру повышают до 15°С, затем добавляют 1,7 г диоксида селена. По окончании растворения всего диоксида селена медленно добавляют при температуре ниже 25°С 7 см³ 30%-ного водного раствора перекиси водорода. После перемешивания в течение 1 ч при 25°С реакционную смесь охлаждают до 10°С, добавляют 50 см³ насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, затем экстрагируют четыре раза 50 см³ метилхлорида. Органические фазы соединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, потом концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С. Полученное твердое вещество желтого цвета очищают методом импульсной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол, 90-10 по объему) с отбором фракций 40 см³. После концентрации досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре 30°С фракций 31-38 получают желтое твердое вещество, которое очищают методом импульсной хроматографии (элюент: этилацетат-метанол, 80-20 по объему) с отбором фракций 40 см³. После концентрации досуха при пониженном давлении фракций 27-33 получают твердое вещество белого цвета, которое перемешивают в 50 см³ этилового эфира, отделяют фильтрованием, затем сушат при пониженном давлении (90 Па) и температуре 30°С. Получают таким образом 0,5 г 26-(2-диэтиламиноэтил)сульфинилпристинамина П₈ (изомер А) в виде твердого вещества белого цвета с Т.пл. около 150°С.

Спектр ЯМР: 0,97 (d, -CH₃ в 30 и 31 и -CH₃ этила); 1,75 (s, -CH₃ в 33); 2,62 (d, -N $\begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$); 3,00 - 3,40 (mt, -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 3,82 (s, >CH₂ в 17); 5,34 (d, -H₁₃); 5,43 (d, -H₁₃);

6,16 (d, -H₁₁); 6,54 (dd, >NH в 8); 8,10 (s, -H₂₀).

Поступая таким же образом, как в примере 24, получают следующие соединения:

26-(2-Диметиламиноэтил)сульфинилпристинамина П₈, Т.пл. 120-122°С.

Спектр ЯМР: 2,7 - 3,4 (mt -H₁₅ и -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 5,40 (d, -H₁₁); 5,46 (d, -H₁₃); 6,15 (d, -H₁₁); 6,45 (dd широкий, -H₈); 8,12 (s, -H₂₀).

26-(2-Дипропиламиноэтил)сульфинилпристинамина П₈, Т.пл. 129-131°С.

Спектр ЯМР: 1,50 (секстет, >NCH₂CH₂CH₃); 1,75 (s, -CH₃ в позиции 33); 2,46 (t, >NCH₂CH₂CH₃); 3,07 (mt, -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 3,27 (t, -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 3,57 (mt, -H₇); 5,31 (d, -H₂₇); 5,47 (d, -H₁₃); 6,16 (d, -H₁₁); 6,47 (t, широкий, -H₈); 8,12 (s, -H₂₀).

26-(2-Дибутиламиноэтил)сульфинилпристинамина П₈, Т.пл. около 90°С.

Спектр ЯМР: 0,96 (t, -N[(CH₂)₃CH₃]₂); 1,2 - 1,6 (mt, -N[(CH₂)₃CH₃]₂); 1,76 (s, -CH₃ в положении 33); 2,48 (t, -N[(CH₂)₃CH₃]₂); 3,08 (mt, -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 3,14 (mt, -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 5,31 (d, -H₂₇); 6,16 (d, -H₁₁); 6,47 (dd широкий, -H₈); 8,10 (s, -H₂₀).

26-[2-(N-Метил-N-бутиламино)этил]сульфинилпристинамина П₈, Т.пл. около 118°С.

Спектр ЯМР: 0,98 (t, >N(CH₂)₃CH₃); 1,35 (mt, >N(CH₂)₂CH₂CH₃); 1,47 (mt, >NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1,78 (s, -CH₃ в положении 33); 2,31 (s, >NCH₃); 2,44 (t, >NCH₂(CH₂)CH₃); 2,98 (t, -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 3,31 (t, -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 5,37 (d, -H₂₇); 5,45 (d, -H₁₃); 6,17 (d, -H₁₁); 6,62 (t, широкий, -H₈); 8,10 (s, -H₂₀).

26-[2-(N-Этил-N-изопропиламино)этил]сульфинилпристинамина П₈, Т.пл. 108-110°С.

Спектр ЯМР: 0,9 - 1,1 (d, t, -CH₃ в положении 30, CH₃ в положении 31, >N(CH₃)₂>NCH₂CH₃); 1,73 (s, CH₃ в положении 33); 2,54 (q, >NCH₂CH₃); 2,98 (t, -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 3,23 (t, -SO₂CH₂CH₂N \leftarrow); 5,32 (d, -H₂₇); 5,44 (d, -H₁₃); 6,16 (d, -H₁₁); 6,58 (t, широкий, -H₈); 8,08 (s, -H₂₀).

26-(2-Морфолиноэтил)сульфинилпристинамина П₈, Т.пл. около 108°С.

Спектр ЯМР: 1,77 (s, $-\text{CH}_2$ в поло-

жении 33); 2,57 (m, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{O}$); 5

2,97 (t, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,37 (t,

$-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,74 (m, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{O}$); 10

5,38 (d, $-\text{H}_{27}$); 5,43 (d, $-\text{H}_{13}$);
6,16 (d, $-\text{H}_{11}$); 6,60 (t, широкий, $-\text{H}_8$)
8,11 (s, $-\text{H}_{20}$).

26-(2-Пиперидинилэтил)сульфинил-
пристинамицин P_8 , Т.пл. 125-127°C.

Спектр ЯМР: 1,48 и 1,61 (mt,

$-\text{H}_2\text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}$); 1,75 (s, $-\text{CH}_3$ в 20

положении 33); 2,48 (mt,

$-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$); 2,94 (t, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 25

3,34 (t, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,36 (d, $-\text{H}_{27}$);
5,44 (d, $-\text{H}_{13}$); 6,17 (d, $-\text{H}_{11}$);
6,60 (t, широкий, $-\text{H}_8$); 8,10 (s, $-\text{H}_{20}$). 30

26-[2-(1-Пирролидинил)этил]суль-
финилпристинамицин P_8 , Т.пл. 117°C.

Спектр ЯМР: 1,73 (s, $-\text{CH}_3$ в поло-
жении 33); 1,82 (mt широкий,

$-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$); 2,60 (mt широкий, 35

$-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$); 3,06 (t, 40

$-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,33 (t, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 45
5,38 (d, $-\text{H}_{27}$); 5,45 (d, $-\text{H}_{13}$);
6,16 (d, $-\text{H}_{11}$); 6,58 (t, широкий, $-\text{H}_8$)
6,08 (s, $-\text{H}_{20}$).

26-(2-Диэтиламиноэтил)сульфинил-
пристинамицин P_8 (изомер В), Т.пл.
около 98°C.

Спектр ЯМР: 1,07 (t, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 50

1,56 (s, $-\text{CH}_3$ в положении 33); 2,4 -

2,8 (mt, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$);

3,14 (mt, $-\text{SO}_2\text{CH}_2$); 4,07 (mt, $-\text{H}_{26}$);

4,87 (d, $-\text{H}_{26}$); 4,87 (d, $-\text{H}_{13}$);

5,28 (d, $-\text{H}_{27}$); 5,68 (d, $-\text{H}_{11}$);

7,71 (t, широкий, $-\text{H}_8$); 7,89 (s, $-\text{H}_{20}$). 55

Пример 25. Действуют по ме-
тодике, аналогичной методике, описан-

ной в примере 24, но исходя из
6,86 г 26-(2-диэтиламиноэтил)
тиопристинамицина P_8 (изомер А),
0,77 см³ трифторуксусной кислоты,
1,15 г диоксида селена и 6,33 см³
30%-ного водного раствора перекиси
водорода. После очистки методом им-
пульсной хроматографии (элюент:этил-
ацетат-метанол, 85-15 по объему) с
отбором фракций 30 см³, концентрации
досуха при пониженном давлении фрак-
ций 26-33 получают твердое вещество
желтоватого цвета, которое перемешива-
ют в 30 см³ этилового эфира, отде-
ляют фильтрованием, затем сушат при
пониженном давлении (90 Па) и темпе-
ратуре 30°C. Получают 0,7 г 26-(2-ди-
этиламиноэтил)сульфинилпристина-
мицина P_8 (изомер А) в виде твердого
вещества желтого цвета с Т.пл. около
140°C.

Спектр ЯМР: 1,06 (d, $-\text{CH}_3$ изопр-
пил); 1,75 (s, $-\text{CH}_3$ в 33); 2,79
(mf, $-\text{H}_4$); 2,92 и 3,10 (2 dd, $>\text{CH}_2$
в 15); 2,7-3,30 (mf, $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$);

3,52 (d широкий, $-\text{H}_{26}$); 3,82 (s, $>\text{CH}_2$
в 17); 5,27 (d обуженный, $-\text{H}_{27}$);
5,47 (d, $-\text{H}_{13}$); 6,17 (d, $-\text{H}_{11}$);
6,42 (mf, $>\text{NH}$ в 8); 8,12 (s, $-\text{H}_{20}$).

Пример 26. Осуществляют по
способу, описанному в примере 2, но
исходя из 2,9 г (2-циклопентиламино-
этил)-26-тиопристинамицина P_8 (изо-
мер А), 0,72 г бикарбоната натрия и
0,75 г 98%-ной μ -хлорнадбензойной
кислоты, при -30°C. После очистки с
помощью импульсной хроматографии
(элюирующее средство: метиленхлорид-
метанол, 90:10 по объему) собирают
фракции по 30 см³ и концентрируют до-
суха фракции 25-31 при пониженном
давлении (2,7 кПа) при 30°C, получают
0,7 г твердого вещества желтого цве-
та, которое снова очищают с помощью
импульсной хроматографии (элюирующее
средство: метиленхлорид-метанол в со-
отношении 95:5 по объему), собирая
фракции по 20 см³. После концентри-
рования досуха фракции 78-95 при по-
ниженном давлении (2,7 кПа) при 30°C
получают 0,4 г (2-циклопентиламино-
этил)-26-сульфинилпристинамицина P_8
(изомер А₂) в виде твердого веществ-
ва светло-желтого цвета, плавящегося
при 114°C.

ЯМР-спектр: $\delta = 1,76$ (s, CH_3 в положении 33); 1,30-2,25 (mt, >CH_2 циклопентила); 2,80 (mt, $-\text{H}_4$); 2,85-3,25 (mt, $-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}<$; >CH_2 в положении 15; $-\text{H}_{20}$); 3,82 (s, >CH_2 в положении 17); 4,81 (d, $-\text{H}_{27}$); 5,53 (d, $-\text{H}_{13}$); 6,19 (d, $-\text{H}_{11}$); 6,30 (mt, >NH в положении 8); 8,15 (s, $-\text{H}_{20}$).

(2-Циклопентиламиноэтил)-26-тио-пристинамицин P_6 (изомер А) может быть получен способом, аналогичным описанному в примере 1 для получения исходного продукта, но исходя из 15 г пристинамицина P_6 и 4,3 г 2-циклопентиламиноэтантола. После выдержки в течение 3 дней при -20°C , очистки с помощью импульсной хроматографии (элюирующее средство; метилхлорид-метанол в соотношении 90:10 по объему), собирая фракции по 30 см³, а также после концентрирования досуха фракций 69-91 при пониженном давлении (2,7 кПа) при 30°C , получают 5,2 г твердого вещества желтого цвета, которое растворяют в смеси 45 см³ ацетона и 30 см³ диэтилового эфира. Полученный осадок отделяют путем фильтрации, затем высушивают при пониженном давлении (90 Па) при 35°C с получением 2,9 г (2-циклопентиламиноэтил)-26-тиопристинамицина P_6 (изомер А) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, плавящегося при 144°C .

ЯМР-спектр: $\delta = 1,73$ (s, $-\text{CH}_3$ в положении 33); 1,50-2 (mt, >CH_2 циклопентила); 2,78 (мультиплет, $-\text{H}_4$); 2,88 и 3,18 (2 d, >CH_2 в положении 15); 2,85-3,85 (mt, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$); 3,26 (mt, $\text{>N}-\text{CH}<$); 3,42 (mt, H_{26}); 3,82 (s, >CH_2 в положении 17); 4,70 (d, $-\text{H}_{27}$); 5,48 (d, $-\text{H}_{13}$); 6,18 (d, $-\text{H}_{11}$); 6,82 (mt, >NH в положении 8); 8,15 (s, $-\text{H}_{20}$).

Если применяют производное пристинамицина P_6 общей формулы (II) в виде соли, применяют соли, образованные органическими или минеральными кислотами, предпочтительно кислотами трифторуксусной, винной, уксусной, бензойной или соляной.

Если продукт общей формулы (II) применяют в виде соли или защищенного производного, реакцию целесообразно осуществлять при температуре от -40 до 50°C .

Если хотят получить продукт общей формулы (I), в которой $n = 1$, то не-

обходимо проводить реакцию исходя из производного пристинамицина P_6 общей формулы (II) в присутствии бикарбоната щелочного металла (например, бикарбоната натрия) при температуре от -60 до -40°C .

Если R содержит заместитель алкиламино- или циклоалкиламино-, можно также применять защищенное производное продукта общей формулы (II), причем последнее может быть защищено любой защищающей амин группой, применение и удаление которой не оказывает действия на остальную часть молекулы; целесообразно применять группу трифторацетил, которая после проведения реакции может быть удалена путем обработки бикарбонатом щелочного металла (бикарбонатом натрия или калия) в водном растворе.

В качестве фармацевтически приемлемых солей для продуктов общей формулы (I) можно привести кислотно-аддитивные соли, полученные с минеральными кислотами, например хлоргидраты, бромгидраты, сульфаты, нитраты, фосфаты, или с органическими кислотами, например ацетаты, пропионаты, сукцинаты, малеаты, фумараты, метансульфонаты, n -толуолсульфонаты, изотионаты или замещенные производные этих соединений. В качестве фармацевтически приемлемых солей можно указать также соли с щелочными металлами (например, натриевые и калиевые), с щелочноземельными металлами (например, соли магния), соль аммония и аддитивные соли с азотированными органическими основаниями (этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, триэтиламин, метиламин, триэтиламин, диизопропиламин, NN -диметиламиноэтаноламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексилбензиламин, N -бензил- β -фенетиламин, NN -добензилэтилендиамин, бензгидридамин, аргинин, лейцин, лизин или N -метилглутамин).

Предлагаемые производные пристинамицина P_6 и их фармацевтически приемлемые соли проявляют противомикробные свойства, представляющие особый интерес *in vitro* и *in vivo*.

In vitro продукты общей формулы (I) проявили активность по отношению к *Staphylococcus aureus* Smith в дозах 4 - 100 мкг/см³, кроме того, они оказывают синергическое действие на про-

тивомикробное действие пристинамицина I_A в дозах 0,1 ~ 10 мкг/см³.

In vivo предлагаемые продукты проявили активность по отношению к экспериментальным инфекциям у мышей, вызванным *Staphylococcus aureus* Smith в дозах от 40 мг/кг до доз выше 3000 мг/кг при подкожном введении. В дозах 8 - 200 мг/кг при подкожном введении они синергизируют противомикробное действие при сочетании с пристинамицином I_A в интервале соотношений (10-90) - (90-10).

Острая токсичность продуктов общей формулы (I), выраженная в DL₅₀, находится обычно в интервале от 300 мг/кг до доз более 1 г/кг при подкожном введении мышам.

Бактериостатическая активность.

В серию плоских емкостей с объемом 20 см³, содержащих соответствующую культуральную среду (агар Муллера-Хинтона), вводят порции объемом 1/10 этого объема методом нескольких разбавлений в геометрической прогрессии (каждый раз в 2 раза) испытываемого вещества. Емкости инокулируют во множественном инокуляторе, где образуется пятно 10⁴ единиц микроорганизмов, образующих колонию, трипсиновом соевом бульоне, инкубируемых в течение 18 ч при 37°С и разбавляемых в отношении 1/100 той же средой.

После инокуляции пластины инкубируют в течение 24 ч при 37°С.

Минимальная ингибиторная концентрация (МИК) была самой низкой концентрацией, при которой ингибировалось развитие микроорганизмов.

Активность против внутрибрюшинных инфекций у мышей.

Мышам вводили внутрибрюшинно 0,5 см³ соответствующей культуры в возрасте 18 ч испытываемого микроорганизма в среде "экстракта мозга и сердца" (Дифко), соответственно разбавленной 5%-ным муцином борова. Испытываемое вещество вводили подкожно дважды с интервалом 5 ч в день инокуляции, при этом первую дозу вводили 1 ч спустя после инокуляции микроорганизма. Использовали единичные дозы, содержащиеся в объеме 50 см³/кг.

50%-ной лечебной дозой (CD₅₀) была доза испытываемого вещества, которая при каждом вводе внутрь животного помогла половине подопытных жи-

вотных выжить в течение испытательного периода (8 дней).

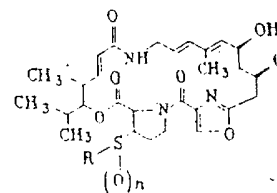
Результаты изложены в таблице.

5 Природный пристинамицин состоит из 5 компонентов, принадлежащих к двум разным группам. Группа I: пристинамицины I_A, I_B, I_C и группа II: пристинамицины II_A и II_B. Среди этих 10 пяти компонентов два являются преобладающими - пристинамицин I_A (15 - 22%) и пристинамицин II_A (45-60%), пропорции других компонентов составляют менее 10%. Особенностью этого 15 класса продуктов является синергизм действия двух групп компонентов.

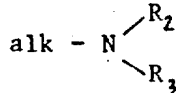
Предлагаемые продукты, которые являются производными пристинамицина II_B, принадлежат к группе II, вследствие этого продукт для сравнения 20 должен обязательно выбираться из группы II, поэтому продукты сравнивали с пристинамицином II_A, который является преобладающим продуктом 25 группы II. Кроме того, вследствие известного синергизма действия для продуктов этого типа все производные пристинамицина испытывали отдельно и в соединении (60/40 мас.) с пристинамицином I_A, являющимся преобладающим 30 продуктом группы I.

Из этих испытаний следует, что предлагаемые продукты, взятые отдельно или в соединении с пристинамицином 35 I_A, имеют уровень активности, равный уровню активности пристинамицина II_A или уровню активности его соединения с пристинамицином I_A. Кроме того, 40 значительным преимуществом предлагаемых продуктов является их растворимость и возможность введения человеку парентеральным путем, что не является свойственным для пристинамицина II_A, ни для его соединения с пристинамицином I_A, которые являются нерастворимыми. В лабораторных испытаниях эти продукты вводили мышам в виде 45 суспензии, но это ни в коем случае не может относиться к человеку.

50 Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я
Способ получения производных пристинамицина II_B общей формулы



где R - метилпиперидинил, (1-метил-2-пирролидинил)метил, 2-пиперидинозил, (4-метил-1-пиперазинил)карбонил-оксиэтил или группа



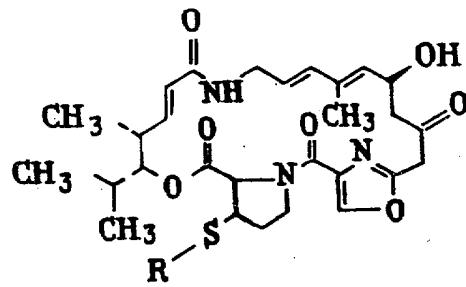
alk - C₂-C₄-алкил, незамещенный или замещенный метилом, этилом или бензилом,

R₂ и R₃ - одинаковые или разные и означают водород, C₁-C₁₀-алкил, циклопентил, циклогексил или R₂ и R₃ вместе с соседним атомом азота образуют пирролидиновое, имидазольное или морфолиновое кольцо;

n = 1 или 2,

в форме изомеров или их смесей, или аддитивных солей с кислотами, от

личающийся тем, что соединение общей формулы



где R имеет указанные значения, окисляют μ -хлорбензойной кислотой или диоксидом селена с последующим выделением целевого продукта в свободном виде, в случае необходимости разделением на изомеры или выделением в виде кислотно-аддитивных солей.

Соединение по примеру	Активность in vitro MKS. S. aureus Smith, (мг/мл)		Активность in vivo DC ₅₀ S. aureus Smith, мг/мл	
	одно	совместно с пристинамицином I _A	одно	совместно с пристинамицином I _A
1	4	0,25	65	8
		0,5	80	10
2	4	0,25	65	8
3	4	0,5	60	10
	4	0,25	70	12
4	4	0,25	90	15
5	4	0,12	22	6
6	15	1	140	30
7	4	0,25	44	9
	8	0,5	90	10
8	4	0,25	44	9
9	4	0,12	130	12
10	4	0,12	65	10
11	8	0,5	170	26
12	4	0,25	65	6,5
	4	0,12	85	20
13	4	0,12	70	18
	2	0,12	70	18
14	60	2	120	22
15	15	0,5	200	65
16	4	0,25	40	8
	4	0,12	120	20
17	8	0,5	>150	44
18	8	0,25	>300	60
	8	0,5	>300	28
19	8	0,5	95	16

Продолжение таблицы

Соединение по примеру	Активность in vitro M1KS. S. aureus Smith, (мг/мл)		Активность in vivo DC ₅₀ S. aureus Smith, мг/мл	
	одно	совместно с пристинами- цином I	одно	совместно с пристинами- цином I
20	4	0,25	65	12
21	30	1	>300	60
	60	4	>300	24
22	4	0,06	70	8,5
	4	0,12	90	6,5
23	30	1	>150	15
24	8	0,5	120	8,5
25	8	0,25	42	11
	4	0,12	200	10

Составитель Т. Раевская

Редактор Н. Киштулинец

Техред М. Дидык

Корректор С. Шекмар

Заказ 234

Тираж 316

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101