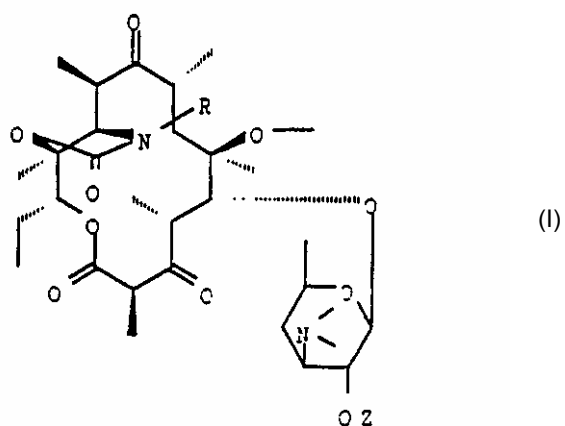
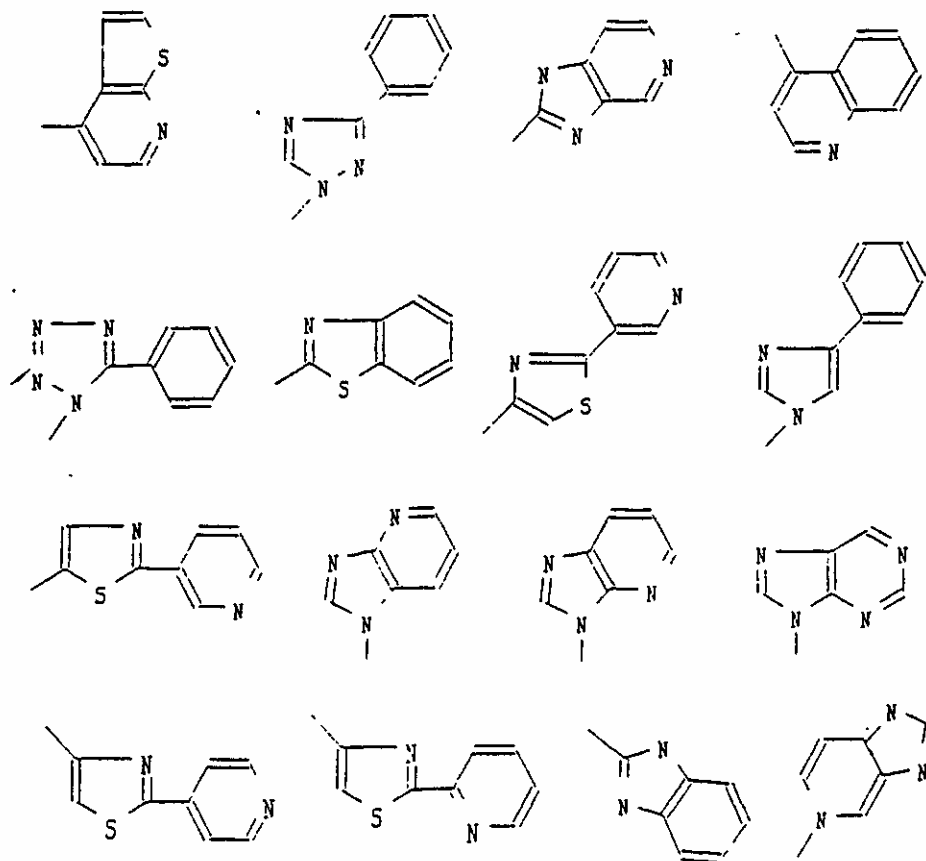


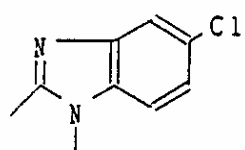
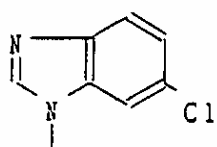
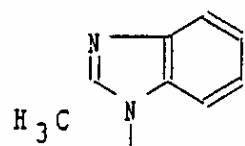
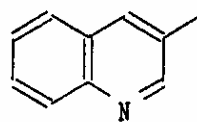
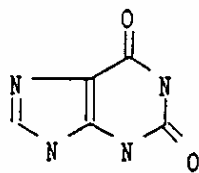
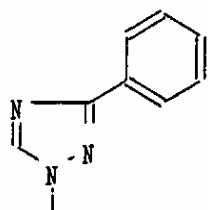
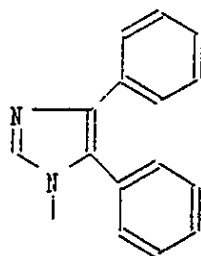
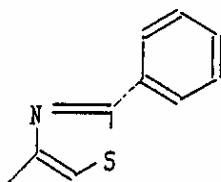
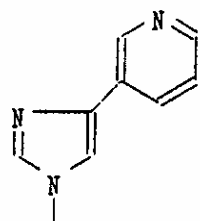
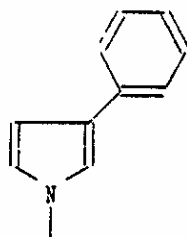
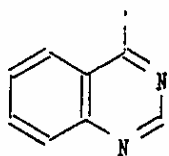
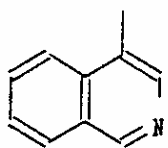
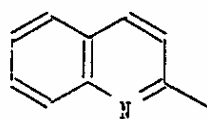
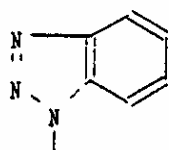
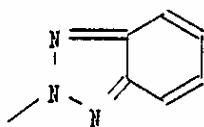
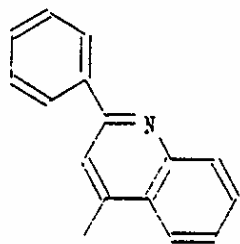
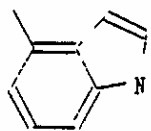
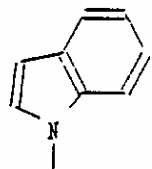
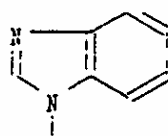
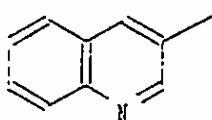
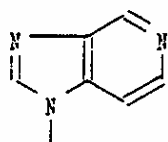
Изобретение относится к новым производным эритромицина, к способу их получения и к их применению в качестве медикаментов.

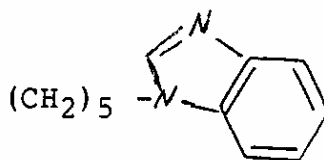
Изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I):



в которых R представляет радикал $-(CH_2)_nAr$, в котором n представляет число 3, 4 или 5 и Ar представляет радикал гетероциклический, несущий в случае необходимости один или несколько заместителей, выбираемый в группе радикалов:



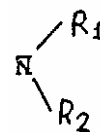




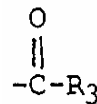
или R представляет собой радикал –

и Z представляет атом водорода или остаток кислоты, а также к их солям присоединения с кислотами.

В качестве примера солей присоединения производных формулы 1 с минеральными или органическими кислотами можно назвать соли, образованные с кислотами уксусной, пропионовой, трифторуксусной, малеиновой, винной, метансульфокиклотой, бензолсульфокиклотой, пара-толуолсульфокиклотой, соляной, бромистоводородной, йодистоводородной, серной, фосфорной и особенно с кислотами стеариновой, этилантарной или лаурилсерной. Гетероциклический радикал может быть замещен одним или несколькими радикалами, выбираемыми из группы, образованной карбоксилот свободным, превращенным в соль, этерифицированным или амидированным, гидроксилот, атомами галогена, радикалами NO₂, C=N, радикалами алкилот, линейным, разветвленным или циклическим, алкенилот и алкинилот, с прямой или разветвленной цепью, O-алкилот, O-алкенилот и O-алкинилот, S-алкилот, S-алкенилот или S-алкинилот и N-алкилот, N-алкенилот и N-алкинилот, содержащими до 12 атомов углерода, замещенных в случае



необходимости одним или несколькими атомами галогена; радикалот в котором R₁ и R₂, идентичные или различные, представляют атом водорода или радикал алкил, содержащий до 12 атомов углерода, карбоциклические радикалы арил, O-арил или S-арил или гетероциклические радикалы, арил, O-арил или S-арил, включающие один или несколько гетероатомов, замещенных в случае необходимости



одним или несколькими упомянутыми выше заместителями; и радикалот, где R₃ означает радикал алкил, содержащий до 12 атомов углерода, или радикал арил, карбоциклический или гетероциклический, в случае необходимости замещенный.

Когда гетероциклический радикал содержит несколько циклов (связанных между собой, или конденсированных), один или несколько заместителей могут находиться на одном и/или на другом из циклов, гетероциклических или карбоциклических; так, например, если гетероциклическое кольцо соединено или конденсировано с радикалот арила, то гетероциклическое кольцо и кольцо арила могут оба нести один или несколько заместителей.

Радикал арил предпочтительно представляет собой радикал фенила или нафтила,

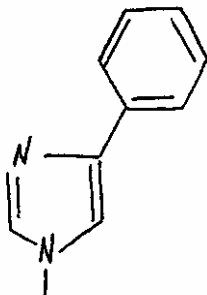
- радикал алкил, алкенил или алкинил представляет предпочтительно радикал метил, этил, пропил, изопропил, /n-бутил, изобутил, трет.-бутил, децил или додецил, винил, аллил, этинил, пропинил, пропаргил, циклобутил, циклопентил или циклогексил,

- галоген представляет предпочтительно фтор, хлор, или бром,

- радикал алкил, замещенный атом галогена, предпочтительно означает радикал CHCl₂, CHBr₂, CHF₂, CCl₃, CBr₃, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CCl₃, CH₂CH₂CF₃, остаток карбоновой кислоты представляет предпочтительно остаток ацетила, пропионила, бутирила, изобутирила, n-валерила, изовалерила, трет.-валерила и пивалила.

Изобретение касается особенно соединений формулы (I), в которой Z представляет собой атом водорода, и соединений формулы (I), в которой n равно числу 4.

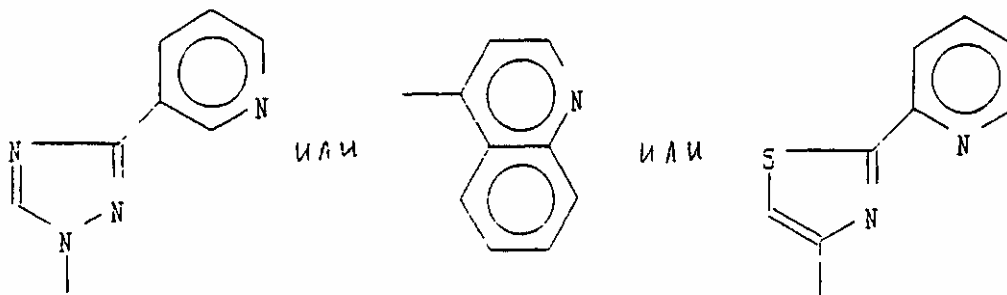
Более конкретно изобретение касается соединений формулы (I), в которой Ar представляет радикал:



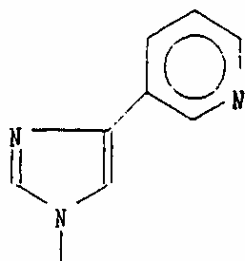
в случае необходимости замещенный, а также соединений формулы (I), в которых R представляет радикал:



в случае необходимости замещенный, а также соединений формулы (I), в которых Ag представляет радикал:



в случае необходимости замещенный, и особенно соединений формулы (1), в которых Ag представляет радикал:



в случае необходимости замещенный.

Изобретение относится особенно к соединениям формулы (I), получение которых описано ниже в экспериментальной части. Среди полученных соединений изобретения можно назвать следующие соединения:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(3Н-имидазо(4,5-в)пиридин-3-ил) бутил) имино)) эритромицин;

-11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(1Н-имидазо(4,5-в)пиридин-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

-11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(7-метокси-4-хинолинил) бутил) имино)) эритромицин;

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(2-(2-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин;

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(3-(3-пиридинил) 1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин;

особенно

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(окси-карбонил ((4-(4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

Продукты общей формулы (I) имеют очень высокую антибиотическую активность в отношении таких грамположительных бактерий, как стафилококки, стрептококки, пневмококки.

Соединения согласно изобретению можно, следовательно, использовать в качестве медикаментов при лечении инфекций чувствительными микробами, в частности, стафилококковых инфекций, таких как стафилококковый сепсис, злокачественные стафилококки лица или кожи, пиодермита, септические или гнойные раны, фурункулы, карбункулы, флегмоны, рожистые воспаления и утри, таких стафилококковых заболеваний, как первичные острые или полегриппозные ангины, бронхопневмония, гнойные легочные, и стрептококковых инфекций, таких как острые ангины, отиты, синуситы, скарлатина, пневмококковых, таких как пневмония, бронхит, бруцеллез, дифтерия, и гонококковых инфекций.

Соединения настоящего изобретения являются также активными против инфекций, вызванных микробами *Haemophilus influenzae*, *Rickettsias*, *Mycoblasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Zegionella*, *Ureplasma*, *Toxoplasma* или микробами типа *Mycobacterium*, *Zisteria*, *Mtningocoques* и *Campylobacter*. Настоящее изобретение касается также использования в качестве лекарственных средств, в частности, в качестве антибиотиков, соединений формулы (I), определенных выше, а также их солей присоединения с фармацевтически приемлемыми минеральными или органическими кислотами.

В частности, изобретение касается использования в качестве лекарственных средств, в частности, антибиотиков, предпочтительных соединений формулы (I), определенной выше, а именно соединений примеров 1,2,3 и 29-35, а также их фармацевтически приемлемых солей.

Изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих в качестве действующего начала, по меньшей мере, одно из определенных выше соединений.

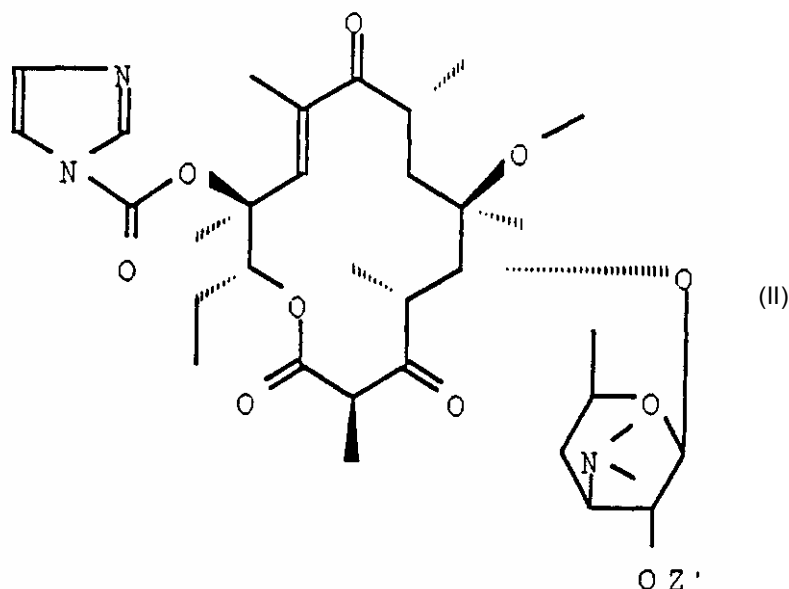
Эти композиции можно вводить оральным, ректальным, парентеральным путем или наносить локально на кожу и на слизистые оболочки, но предпочтительным методом введения является оральный путь.

Они могут быть твердыми или жидкими и иметь фармацевтические формы, используемые обычно в медицине, например, простые таблетки или драже, желатиновые капсулы, гранулы, свечи, препараты для инъекций, мази, кремы, гели; их готовят обычными методами. Действующее начало можно вводить в композиции вместе с эксципиентами, применяемыми обычно в этих фармацевтических составах, такими как тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло какао, водные или неводные носители, жирные вещества животного или растительного происхождения, парафиновые производные, гликоли, различные смачивающие агенты, диспергаторы или эмульгаторы и консерванты.

Эти композиции могут также выпускаться в форме порошка, годного для растворения по мере необходимости в соответствующем растворителе, например, в апиrogenной стерильной воде.

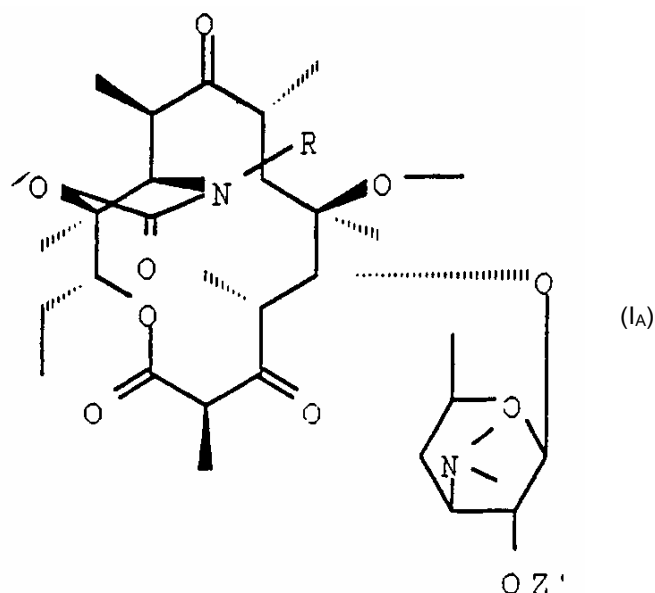
Вводимая доза изменяется в зависимости от вида заболевания, от пациента, от метода введения и от используемого соединения. Она может составлять, например, от 50мг до 300мг в день при оральном введении взрослому пациенту соединения примера 1 или примера 2.

Изобретение касается также способа получения соединений формулы (I), заключающегося в том, что соединение формулы (II):



в котором Z' представляет остаток кислоты, подвергают взаимодействию с соединением формулы (III): RNH_2 (III)

в которой R определен выше, с получением соединения формулы (I_A):



в которых R и Z' имеют указанное выше значение, затем полученное соединение формулы (1_A), в случае необходимости, подвергают действию агента высвобождения функции гидроксила в положении 2' и/или, в случае необходимости, действию кислоты для образования соли;

- причем реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) проводят в таком растворителе, как например, ацетонитрил, диметилформаид или тетрагидрофуран, диметоксиэтан или диметилсульфоксид;

- гидролиз функции сложного эфира в положении 2' осуществляют при помощи метанола или водной соляной кислоты;

- и солеобразование осуществляют с помощью кислот по классическим методам.

Соединения формулы (II), используемые как исходные продукты, описаны и заявлены в европейской заявке на патент O 596 802.

Соединения формулы RNH₂ представляют собой в общем известные продукты, однако конкретные соединения, используемые для получения соединений в примерах заявки, являются новыми и сами составляют объект изобретения, и их получение описано ниже.

Соединения формулы (III);

RNH₂ (III)

можно получать, например, способами, описанными в J. Med. Chem. (1982) том 25 стр. 947 и следующие, Tetrahedron Zettters том 32, №14, стр. 1699-1702, (1991); J. Org. Chem. 54 (18) 4298, 301 (1989); J. Org. Chem. 28 (101) 2589 91 (1963) или патент ФРГ 3 406 416; J. Org. Chem., 6-895-901 (1941) или Aynth. Commun. 17 (14) 1741-8 (1987).

Более конкретно изобретение касается аминов формулы (III), определенной выше, получение которых подробно изложено ниже.

В частности, изобретение относится к следующим аминам:

- 4-фенил-1H-имидазол-1-бутанамин,
- 3H-имидазо(4,5-b)-пиридин-3-бутанамин,
- 1H-имидазо(4,5-b)пиридин-1-бутанамин,
- 2-фенил-4-хинолинбутанамин,
- 1H-бензотриазол-1-бутанамин,
- 2H-бензотриазол-2-бутанамин,
- 1-метил-1H-имидазо(4,5-c)-пиридин-2-бутанамин,
- 3-метил-3H-имидазо(4,5-c)пиридин-2-бутанамин,
- 5-хлор-1H-бензимидазол-1-бутанамин,
- 7-метокси-4-хинолинбутанамин,
- 1H-имидазо(4,5-c) пиридин-1-бутанамин,
- 9H-пурин-9-бутанамин,
- 1-метил-1H-индол-4-бутанамин,
- 3-фенил-1H-1,2,4-триазол-1-бутанамин (хлоргидрат),
- 5-фенил-1H-тетразол-1-бутанамин (хлоргидрат),
- 2-бензотиазолбутанамин,
- 4-(тиено(2,3-c) пиридин-4-ил бутанамин,
- 5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-бутанамин,
- 3-хинолинбутанамин,
- 2-хинолинбутанамин,
- 5-имидазо [4,5-b] пиридин-5-бутанамин,
- 1-метил-1H-бензимидазол-2-бутанамин,
- 6-хлор-1H-бензимидазол-2-бутанамин,
- 2-метил-1H-бензимидазол-2-бутанамин,

- 4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин,
 - 2-(3-пиридинил) тиазол-5-бутанамин,
 - 7-метоксифенил-4-бутанамин,
 - 4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин,
 - 4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин,
 - 3-(3-пиридинил) 1Н-1,2,4-триазол-1-бутанамин,
 - 4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-бутанамин,
 - 2-(2-пиридинил) тиазол-4-бутанамин,
 - 2-фенилтиазол-4-бутанамин,
 - 4-(4-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин,
 - изохинолин-4-бутанамин,
 - хиनाзолин-4-бутанамин,
 - 4,5-дифенил-1Н-имидазол-1-бутанамин,
 - 4-(3-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин,
 - 4-(4-(трифторметокси) фенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин,
 - 1,2,3,6-тетрагидро-1Н-диметил-2,6-диоксо-7Н-пурин-7-бутанамин,
 - 2-(4-пиридинил) тиазол-4-бутанамин,
 - 1Н-индол-1-бутанамин,
 - 2-(3-пиридинил) тиазол-4-бутанамин,
- а также их соли присоединения с кислотами.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

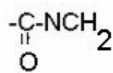
Пример 1: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-Щ-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают до 63°C смесь 0,705г продукта 2'-ацетат-11-деокси 10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси)-12-О-((1Н-имидазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксоэритромицина, (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) в 3 мл ацетонитрила, содержащего 10% воды, и 1,08г 4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутанамина. Поддерживают реакционную смесь при этой температуре в течение 5 часов. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают реакционную смесь в раствор кислого фосфата натрия, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы водой, сушат их, фильтруют и концентрируют. Получают 1,5г продукта, к которому добавляют 210мл метанола. Поддерживают при перемешивании в течение 16 часов в атмосфере азота при комнатной температуре. Концентрируют и получают 1,4г продукта, который очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюант CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH (93-7-0,4). Концентрируют и получают 0,305 г искомого сырого продукта, который перекристаллизовывают из простого изопропилового эфира, промывают, сушат при 50°C при пониженном давлении. Таким образом получают 0,267г искомого продукта с точкой плавления 222°C-231°C.

YMP CDCl₃ ppm.

$\alpha_D = +18^\circ (c=0,9 \text{CHCl}_3)$.

0,84 (t): CH₃-CH₂; 1,01 (d)-1,17 (d)-1,24 (d): CH₃-CH; 1,30 (d)-1,38 (d), 1,34-1,47; 6 и 12-Me; 2,27 (S)', N(Me)₂; 2,45 (-): H₄; 2,61 (m): H₈; 2,63 (S): 6-OMe; 3,04 (-): H₄; 3,13 (q): H₁₀; 3,18 (dd): H'₂; 3,53 (-): H'₅; 3,56 (S): H₁₁; 3,67



(-), 3,75 (-): 3,87 (q): H₂; 3,99 (t): CH₂NC; 4,23 (d): H₅; 4,27 (d): H'₁; 4,94 (dd): H₁₃; 7,26 (S): H''₅; 7,5 (S): H''₂; 7,20: H в пароположении; 7,35: H в метаположении; 7,76: H в ортоположении.

Приготовление 1: 4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутанамин.

Стадия А: 2-(4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) .бутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)дион.

Прикалывают в течение 1 часа 30 минут раствор, содержащий 5,05г 4-фенил-1Н-имидазола в 25см³ диметилформамида, в смесь 7см³ диметилформамида и 2,02г гидроксида натрия. Затем вводят 10,86 г И-4-бромбутилфталимида растворенного в 25см³ диметилформамида. Доводят полученный раствор до 70°C в течение приблизительно 1 часа 30 минут. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, концентрируют полученный раствор, поглощают водой, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы водой, сушат, фильтруют и концентрируют. Получают 15г продукта, который перекристаллизовывают из этилацетата. Осушают полученный продукт, промывают его этилацетатом и сушат при пониженном давлении при 50°C. Получают 5,5г искомого продукта, с точкой плавления 130-132°C.

YMP CDCl₃ ppm.

1,75 (m) (2H)-1,86 (m) (2H): CH₂ центральные; 3,74 (t); 2H; 4,03 : 2H; 7,22 (t) : 2H H₄; 7,26 (m): 1H H₃; 7,36 (t): 2H H₃ и H₅; 7,56 (d) : H'₅ около 7,73 (m) : 4H; около 7,86 (m): H₂ и H₆.

Стадия В: 4-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) бутанамин. Поддерживают при флегме в течение 8 часов смесь 3,45г полученного на стадии А продукта, 100мл этанола и 0,97мл гидразингидрата. Концентрируют реакционную смесь, добавляют приблизительно 50мл 2н гидроксида натрия, экстрагируют этилацетатом. Промывают органические фазы при помощи 2н гидроксида натрия, затем хлорида натрия. Сушат, фильтруют и концентрируют. Получают 2,21г искомого продукта. YMP CDCl₃ ppm.

1,47 (m) - 1,87 (m): CH₂ центральные; 2,73 (t), 3,97 : -CH₂-NH₂; 7,20 (d): H'₃; 7,50 (d): H'₅; 7,37 (t шир.): 2H: H₃ и H₅; 7,24 (it) 1H: H₄; 7,77 (m) 2H : H₂ и H₆.

Пример 2: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3Н-имидазо(4,5-б) пиридин-3-ил)бутил) имино)) эритромицин.

Растворяют 708,2мг 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси)-12-О-((1Н-имидазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина(полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) и 958мг

3Н-имидазо-(4,5-б)пиридин-3-бутанамина в 2,82см³ ацетонитрила и 0,28см³ воды. Доводят реакционную смесь до 80°С. Оставляют до возвращения к комнатной температуре и выливают в раствор кислого фосфата натрия. Экстрагируют хлористым метиленом и промывают водой. Собирают водные фазы и снова экстрагируют. Сушат, фильтруют, споласкивают и получают 826 мг продукта. Растворяют полученный продукт в 16,5см³ метанола. Поддерживают реакционный раствор при перемешивании при комнатной температуре в течение 20 часов. Получают 789мг искомого сырого продукта, который очищают хроматографией, элюант: смесь хлористого метилена, метанола, раствора аммиака (94-16-0,4). Получают 327мг искомого продукта с точкой плавления 200°С.

$\alpha D=+13^{\circ}C=1\%CHCl_3$

ЯМР $CDCl_3$ 400мгц ппм.

0,85 (t) : $CH_3 - CH_2$; 1,01 (d)-1,16 (d)-1,25 (d); CH_3-CH ; 1,30 (d) -1,26 (d), 1,35 и 1,47 : 6 и 12 Me; около 1,63 и около 1,98 : центральные CH_2 цепи; 2,27 (S): $N(CH_3)_2$; 2,46 (m): H'_3 ; ; около 2,59 (m) : H_8 2,61 (S) 6-OMe; 3,07



(m): H'_3 ; 3,12 (q шир. : H_{10} ; 3,18 (dd) : H'_2 ; 3,54 (m) : H'_5 ; 3,57 (S) : H_{11} ; 3,6-3,8: ; 3,85 (q): H_2 ; 4,24 (d): H_5 ; 4,29 (d): H'_1 ; около 4,35 (m); CH_2NC ; 4,93 (dd): H_{13} ; 7,21 (dd): H_6 ; 8,04 (dd): H_7 ароматические; 8,11 (S): N_2 ; 8,38 (dd): H_5 .

Пример 3: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-имидазо (4,5-б) пиридин-1-ил)бутил) имино)) эритромицин. Добавляют 708мг 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 12-О-((1Н-имидазол-1ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина, (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) в раствор, содержащий 953мг 1Н-имидазо (4,5-б) пиридин-1-бутанамина, 2,82см³ ацетонитрила и 0,28см³ воды. Доводят реакционную смесь до 55°С. Поддерживают при этой температуре в течение 44 часов и добавляют 0,5см³ ацетонитрила. Продолжают нагревание при 55°С в течение 20 часов. Оставляют до возвращения к комнатной температуре и выливают в насыщенный раствор кислого фосфата натрия. Экстрагируют водную фазу хлористым метиленом и промывают водой хлорметиленовую фазу. Сушат на сульфате натрия, фильтруют и выпаривают. Получают 806 мг продукта, к которому добавляют 16,1см³ метанола. Поддерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов и выпаривают досуха. Получают 656мг продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния; элюант: смесь CH_2Cl_2 -MeOH- NH_3 (94-6-0,4).

Получают сырой целевой продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью $CHCl_3$ -MeOH- NH_4OH (94-6-0,4). После растворения остатка в смеси этилацетат с простым изопропиловым эфиром, фильтрования и выпаривания досуха получают целевой продукт.

Т. пл.=203°С.

$\alpha D=17,6^{\circ}C=1\%CHCl_3$.

0,81 (t) : CH_3-CH_2 ; 1,00 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d)-1,38 (d): CH_3-CH ; 1,35 (S)-1,47 (S): 6 и 12- CH_3 ; 1,68 (m) и 1,93 (m): центральные CH_2 цепи; 2,27 (S): $H(CH_3)_2$; 2,61 (S): 6- OCH_3 ; 2,45 (m); H'_3 ; около 2,60 (m в замаскированной части): H_8 ; 3,07 (m): H_4 ; около 3,15 (q шир): H_{10} ; 3,18 (dd): H'_2 ; 3,56 (S): H_{11} ; 3,53 (m): H'_5 ; 3,60-3,80 (m): $CO-N-CH_2$; 3,87 (q): H_2 ; около 4,25 (m): CH_2-N-C ; 4,24 (d) : H_5 ; 4,28 (d): H'_1 ; 4,91 (dd): H_{13} ; 7,21 (dd, J=5 и 8): H_6 ; 7,80 (dd, J=8 и 1,5): H_7 ароматические; 8,56 (dd, J=5 и 1,5): H_5 ; 8,15 (S) : $H_2+CH_2Cl_2$.

Приготовление 2: Получение аминов, используемых в качестве исходных продуктов в примерах 2 и 3: 3Н-имидазо(4,5-б)пиридин-3-бутанамин и 1Н-имидазо(4,5-б)пиридин-1-бутанамин.

Стадия а:

В раствор 5,95г 4-азабензимидазола и 15,5г N-4 бромбутилфталимида в 30см³ диметилформамида добавляют /10,3г карбоната калия. Смесь перемешивают 20 часов при комнатной температуре. Нерастворенный продукт фильтруют, споласкивают хлористым метиленом. Органическую фазу промывают водой, затем сушат на сульфате магния и выпаривают; полученный маслянистый остаток промывают петролейным эфиром, затем изопропиловым эфиром. Получают 16,3г сырого продукта, который очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористого метилена с ацетоном, и получают 4,9г продукта (А), т. пл.=143°С и 3,9г продукта (В); т. пл.=172°С.

Стадия b1:

3Н-имидазо(4,5-б) пиридин-3-бутанамин (исходный продукт в примере 2).

Доводят до температуры кипения в течение 19 часов смесь 32,86г продукта (А), полученного выше, 697см³ этанола и 20см³ гидразина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре. Фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха. Поглощают хлористым метиленом, фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха. Получают 18,87г целевого продукта. ЯМР $CDCl_3$ - 250мгц.

1,52 (m) -2,00 (m): 2 CH_2 центральные; 1,63 (S-шир): подвижные 2H; 2,76 (t) : $CH_2-CH_2-NH_2$; 4,33 (t) : $=C-N-$



CH_2-CH_2 ; 7,24 (dd, j=8 и 5) : H_6 ; 8,08 (dd, J=8 и 1,5): H_7 ; 8,40 (dd, j=5 и 1,5): H_5 ; 8,08 (S) : H_2 .

Стадия b2:

1Н-имидазо(4,5-б) пиридин-1-бутанамин (исходный продукт в примере 3).

Доводят до температуры кипения в течение 21 часа смесь /32г продукта (В), полученного выше 640см³ этанола и 24,8см³ гидразина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре. Фильтруют, споласкивают этанолом и выпаривают при пониженном давлении. Поглощают хлористым метиленом, фильтруют, споласкивают и выпаривают досуха. Получают 19,5г целевого продукта. ЯМР $CDCl_3$.



1,45 (m)-1,96 (m): 2 центральные CH_2 ; 2,74 (t) : CH_2-NH_2 ; около 1,45 (m): подвижный; 4,23 (t): $-CH_2-CH_2$; 7,24 (dd, J=8 и 5): H_6 ; 7,75 (dd, J=8 и 1,5): H_7 ; 8,58 (dd, J= 5 и 1,5) : H_5 ; 8,13 (S): H_2+EtOH .

Работая как указано выше и используя соответствующие амины, получают следующие продукты:

Пример 4:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(тиено(2,3-*b*) пиридин-4-ил) бутил)имино)) эритромицин. Т. пл.=176-178°C.

$\alpha_D = +17^\circ \text{c} = 0,9\%$ в CHCl_3 .

Пример 5:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил)окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутил)имино)) эритромицин. Т. пл.=208-210°C.

$\alpha_D = +17^\circ \text{c} = 1\%$ в CHCl_3 .

Пример 6:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1-метил-1Н-имидазо(4,5-*b*)пиридин-2-ил) бутил) имино)) эритромицин.

$\alpha_D = +19^\circ \text{c} = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 7:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-метил-3Н-имидазо(4,5-*c*)пиридин-2-ил) бутил) имино)) эритромицин.

$\alpha_D = +16^\circ \text{c}$ $\text{CHCl}_3 = 1\%$

Пример 8:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(7-метокси-4-хиолинил) бутил) имино))эритромицин.

$\alpha_D = +15,8^\circ \text{c} = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 9:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(5-фенил-1Н-тетразол-1-ил) бутил)имино)) эритромицин. Т. пл.=132-134°C.

$\alpha_D = +25^\circ \text{c} = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 10:

11,12-дидеокси-3-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-бензотиазолил) бутил) имино))эритромицин. Т. пл.=179-181°C.

$\alpha_D = +18^\circ \text{c} = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 11:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(3-пиридинил) 4-тиазолил) бутил)имино)) эритромицин. Т. пл.=150-152°C.

$\alpha_D = +17^\circ \text{c} = 0,9\%$ CHCl_3 .

Пример 12:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(3-пиридинил) 5-тиазолил) бутил)имино)) эритромицин. Т. пл.=155-159°C.

$\alpha_D = 12^\circ \text{c} = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 13:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-*L*-альфа-1,-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(9Н-пурин-9-ил) бутил) имино))эритромицин.

Пример 14:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-имидазо(4,5-*b*) пиридин-1-ил)бутил) имино)) эритромицин.

$\eta_f = 0,42$ $\text{CHCl}_3 + 8\%$ MeOH с 8% NH_4OH .

Пример 15:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((5-(1Н-бензимидазол-1-ил) фенил) имино))эритромицин.

Получен из 2-(4-бромпентил) 1Н-изо-индол 1,3-(2Н)-диона.

Пример 16:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((5-хлор-1Н-бензимидазол-1-ил) бутил)имино) эритромицин. Т. пл.=145-148°C.

Пример 17:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-индол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

Пример 18:

11,12-дидеокси-3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1-метил-1Н-индол-4-ил) бутил) имино))эритромицин.

$\alpha_D = 20\%$, $c = 1\%$ CHCl_3 .

Пример 19:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(2-фенил-4-хиолинил) бутил) имино))эритромицин. Т. пл.=195-197°C.

Пример 20:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1Н-бензотриазол-1-ил) бутил) имино))эритромицин. Т. пл.=200-202°C.

Пример 21:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2Н-бензотриазол-2-ил) бутил) имино))эритромицин. Т. пл.=164-165°C.

Пример 22:

1,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-*L*-рибогексопиранозил) окси) 6-метил-3-

оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(5,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-ил)бутил) имино)) эритромицин. Т. пл.=174-176°C.

Пример 23:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-хинолинил) бутил) имино)) эритромицин. Т. пл.=195-197°C.

Пример 24:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-хинолинил) бутил) имино)) эритромицин. Т. пл.=179-181°C.

Пример 25:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин. Т. пл.=128-32°C.

Пример 26:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Д-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(6-хлор-1Н-бензимидазол-1-ил) бутил)имино)) эритромицин. Т. пл.=192-194°C.

Пример 27:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил) бутил)имино)) эритромицин.

Пример 28:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-Оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(5Н-имидазо)4,5-б)пиридин-5-ил)бутил)имино)) эритромицин.

$\alpha_D = 12,2$ c=1%CHCl₃.

Пример 29:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают 7 часов при 75°C 1г 2'-ацетат-11-деокси-10,11-дидегидро-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 12-О-((1Н-имидазол-1-ил) карбонил) 6-О-метил-3-оксо-эритромицина (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) в 4см³ ацетонитрила, содержащего 10% воды с 1,4г 4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом, сушат, выпаривают растворитель и получают 2,3г продукта, ацетилованного в положении 2'. Добавляют 60мл метанола и поддерживают 16 часов при перемешивании, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент: CH₂Cl₂ - MeOH-NH₄OH 95-5-0,4), концентрируют и кристаллизуют остаток из простого эфира. Сушат кристаллизованный продукт при пониженном давлении при 80°C и получают 381мг целевого продукта. Т. пл. 192-194°C.

ЯМР CDCl₃ ppm.

0,83 (t) : CH₃ - CH₂; 1,00 (d) - 1,16 (d) - 1,24 (d) - 1,30 (d) - 1,38 (d) : CH₃ - CH; 1,33 (S) -1,47 (S): 6 и 12 Me; 2,26 (S) : N(Me)₂; 2,44 (m): H'₃; 2,61 (S): 6-OMe; 2,60 (m): H₈; 3,00 - 3,21 : H₄, H₁₀ и H'₂; 3,55 (m): H'₅; 3,56 (S):

NC
||
H₁₁; 3,60 - 3,80 2H-3,99 (t) 2H: CH₂ ; 3,87 (q): H₂; 4,23 (d) : H₅; 4,28 (d) : H'₁; 4,93 (dd) : H₁₃; 7,26 (d),
H₅ имидазола; 7,50 (d): H₂ имидазола; 7,32 - 7,70: ароматические; 3,51 : OH.

Приготовление 4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 29.

Стадия А:

4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол.

Кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа 23,34г ω-бром-4-хлорацетофенона в 150мл формамида; оставляют охлаждаться, подщелачивают раствором гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0,04) и получают 13,4г целевого продукта. Т. пл. 146-148°C.

Стадия В:

2-(4-(4-(4-хлорфенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил)-1Н-изо-индол-1,3- (2Н)-дион.

Работают как на стадии А приготовления 1 примера 1, используя 12,2г продукта, полученного на предыдущей стадии, 4,96г гидрида натрия и 23,83г N-4-бромбутилфталимида. Получают 9,7г целевого продукта.

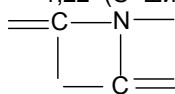
Стадия С:

4-(4-хлорфенил)1Н-имидазол-1-бутанамин.

Работают как на стадии В приготовления 1 примера 1, но используя 14,2г продукта, получаемого на стадии В, и 3,6мл гидразингидрата в 200мл этанола.

Получают 12г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюент: C₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 8-2-0,04) и получают продукт, используемый как таковой для синтеза. ЯМР (CDCl₃) ppm.

1,22 (S шир.): 2Н подвижные; 1,47 (m)-1,88 (m): центральные 2 CH₂; 2,74 (m):CH₂-CH₂-N; 3,98 (m):



CH₂-CH₂; 7,19 (d, J=1,5)-7,50 (d, J= 1,5) : H₂ и H₅; 7,33 и 7,70: ароматические.

Пример 30: 11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 80°C в течение 8 часов 706мг исходного соединения примера 29 в 3мл ацетонитрила и 908мг 4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в

раствор гидрофосфата натрия (0,5M), экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,6г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 50мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант AcOEt - TEA с 4%) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 194мг целевого продукта. Т. пл.=143-145°C.

ЯМР CDCl₃ ppm.

0,85 (t): CH₃-CH₂; 1,01 (d) - 1,16 (d) - 1,24 (d) - 1,30 (d) - 1,37 (d) : CH₃-CH; 1,34 (S) - 1,47 (S): 6 и 12 Me; 2,26 (S): N (Me)₂; 2,44 (m): H'₃; 2,60 (m) : H₈; 2,64 (S) : 6-OMe; 3,08 (m) : H₄; 3,12 (q шир.): H₁₀; 3,17(dd); H'₂; 3,54 (m):

H'₅; 3,57 (S): H₁₁; 3,66 (m) - 3,74 (m): CH₂ $\overset{\text{N}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}$; 3,85 (q): H₂; 3,95 (S): ф-OMe; 3,99 (q шир: CH₂-H-C=; 4,24 (d) : H₅; 4,27 (d) : H'₁; 4,93 (dd): H₁₃; 6,97 (d шир.: H₆; 7,51 (S): все Н имидазола; 7,02: H₆ фенил; 7,19 (ddd) H₄ и H₅ фенила; 8,19 (dd): H₂.

Приготовление 4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 30.

Стадия А:

4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол.

Кипятят с обратным холодильником 9,36г 2-бром-2'-метокси-ацетофенона в 50мл формамида, оставляют до возвращения к комнатной температуре, промывают 2н раствором соляной кислоты, фильтруют подщелачивают до pH8-9 при помощи 2н гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант : CH₂Cl₂ - MeOH -NH₄OH 95-5-0,4) и получают 6,15г целевого продукта.

Стадия В:

2-(4-(4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

Работают как на стадии А Приготовления 1 примера 1, но используя 6г продукта, полученного на стадии А, 1,99г гидрида натрия и 9,93г N-4-бромбутилфталимида. Получают 6,15г целевого продукта.

Стадия С:

4-(2-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин/(фумарат).

Работают как на стадии В приготовления 1 примера 1, но используя 5,65г продукта, полученного на стадии В, и 1,45мл гидразингидрата в 75мл этанола. Получают 3,8г сырого продукта, который растворяют в 4мл тетрагидрофурана, затем добавляют 1,87г фумаровой кислоты, растворенной в 20мл метанола. Прибавляют 10 мл простого эфира, осушают образованные кристаллы, сушат их при 80°C при пониженном давлении и рекуперируют 3,77г фумарата целевого продукта.

Т. пл.=160-162°C.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

1,48 (m) 2Н - 1,87 (m) 2Н: центральные CH₂; 3,46 : NH₂; 2,73 (t): CH₃N; 3,94 (S): ф-OMe; 3,97 (t): $\text{CH}_2\text{N}-\overset{\text{C}}{\parallel}$; 6,94 (dd): H₆; 7,04 (dt) - 7,21 (ddd): H₅ и H₄; 7,51 : H'₂ и H'₅; 8,19 (dd): H₂.

Пример 31:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил имино)) эритромицин.

Нагревают при 60°C в течение 4 часов 30 минут 2,11г исходного соединения примера 29 в 9мл ацетонитрила и 2,8г 4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамина. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 5,2г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 20мл метанола, перемешивают в течение 3 часов 30 минут, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,3) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 1,34г целевого продукта. Т. пл.=190-192°C. ЯМР CDCl₃ ppm.

1,33 (S)-1,47 (S): 6 и 12 Me; 2,27 (S): Н (Me)₂; 2,61 (S): 6-OMe; 3,0 - 3,18 : H₄ и H₁₀; 3,56 (S): H₁₁; 3,59- $\text{CH}_2-\text{N}-\overset{\text{C}}{\parallel}$ $\text{CH}_2-\text{N}-\overset{\text{C}}{\parallel}$; 3,81: O ; 3,98 (t): O ; 3,98 (t): O ; 3,98 (t): O ;

около 7,05 - около 7,73: фторфенил; 7,21 (d): H₅ имидазола; 7,49 (d): H₂ имидазола.

Приготовление 4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 31.

Стадия А:

4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол.

Нагревают 2 часа при рефлюксе 10,85г бромистого 4-фторфенацила в 60мл формамида, оставляют до возвращения к комнатной температуре, подкисляют до pH2 при помощи 1н соляной кислоты, фильтруют, нейтрализуют добавлением раствора аммиака, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4) и получают 5,8г целевого продукта. Т. пл.=130-132°C.

Стадия В:

2-(4-(4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

Работают как на стадии А Приготовления 1 примера 1, но используют 10г продукта, полученного на стадии А, 1,95г г гидрида натрия и 11,80г N-4-бромбутилфталимида.

Получают 7,53г целевого продукта. Т. пл.=138-140°C.

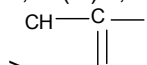
Стадия С:

4-(4-фторфенил) 1Н-имидазол-1-бутанамин.

Работают как на стадии В приготовления 1 примера 1, но используют 3,64г продукта, полученного выше на стадии В, и 1мл гидразингидрата в 80мл этанола. Получают 2,4г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ 8-2-0,03) и получают продукт, используемый как таковой для синтеза.

ЯМР (CDCl_3) ppm.

1,48 (m)-1,81 (m) : все центральные CH_2 ; 2,74 (t): N-CH_3 ; 3,98 (t): $>\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$; 7,06 (t): $>\text{CH-F}$; 7,22 (m):



; 7,49 (S): H_2 имидазола; 7,15 (S): H_5 имидазола.

Пример 32:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(7-метокси-4-хинолинил)-бутил)имино))эритромицин.

Нагревают до 50°C в течение 53 часов 706мг исходного соединения примера 29 в 4мл ацетонитрила и 1,43г 4-7-метоксихинолин-4-бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной -температуре, выливают в раствор гидрофосфата натрия (0,5М) , экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,09г продукта, ацелированного в положении 2'. Добавляют 10мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 95-5) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 295мг ожидаемого продукта. Т. пл. $\approx 110^\circ\text{C}$. ЯМР CDCl_3 ppm.

3,06 (m): $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}$; 3,70 (m): $-\text{N}-\text{CH}_2$; 3,95 (S): $-\text{OCH}_3$; 7,12 (d)-7,19 (dd)-7,42 (d)-7,94 (d)-8,70 (d) : пиридин.

Приготовление 7-метокси-хинолин-4-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 32.

Стадия А:

соль трифенилфосфония Н-(3-бромпропил)фталимида. Нагревают при температуре кипения в течение 44 часов 13,4г N-бромпропилфталимида и 13,15г трифенилфосфина, суспензированного в 75мл ксилола. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, осушают осадок, промывают его простым этиловым эфиром и сушат при пониженном давлении при 60°C . Рекуперируют 24,88г целевого продукта; Т. пл.= $220\text{-}222^\circ\text{C}$.

Стадия В:

(Z) 2-(4-(7-метокси-4-хинолинил) 3-бутенил)-1Н-изо-индол-1,3(2Н)-дион.

Добавляют 4г 7-метокси-4-хинолинилкарбоксальдегида в суспензию 12,47г соли трифенилфосфония 3-бромпропилфталимида в 200мл тетрагидрофурана. Охлаждают до -50°C , добавляют 2,72г трет.бутилата калия, оставляют до медленного повышения температуры до -6°C , фильтруют концентрируют фильтрат, поглощают остаток в этилацетате, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель и рекуперируют 9,26г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: $\text{CHCl}_3\text{-AcOEt}$ 80-20, затем 70-30). Рекуперируют 3,575г целевого продукта.

Стадия С:

2-(4-(7-метокси-4-хинолинил) бутил) 1Н-изоиндол 1,3(2Н)-дион.

Растворяют 3,50г продукта, полученного на стадии В, в 50мл метанола, добавляют 0,36г палладия на активированном угле и гидрируют 3 часа при 600мбар. Фильтруют, выпаривают растворитель и получают 3,48г ожидаемого продукта.

Стадия D:

7-метокси-хинолин-4-бутанамина.

Растворяют в горячем виде 3,46г продукта, полученного в стадии С, в 70мл этанола, добавляют 1,86мл гидразингидрата, поддерживают при рефлюксе в течение 17 часов, удаляют фильтрованием осадок, выпаривают растворитель, поглощают остаток в 70мл дихлорметана. фильтруют, выпаривают растворитель и отбирают 2,19г целевого продукта. ЯМР (CDCl_3) ppm.

1,6 (m)-1,79 (m): центральные CH_2 ; 2,75 (t): $>\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_3$; 3,05 (t): $\text{CH}_2\text{-NH}_2$; 3,95 (S) : O-CH_3 ; 7,10 (d,J=4,5)-7,21 (dd)-7,92 (d)-8,71 (d,J=4,5): хинолин.

Пример 33:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(2-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) имино))эритромицин.

Нагревают при 60°C в течение 5 часов 705мг исходного соединения примера 29 (полученного как указано в примере 1С европейской заявки на патент EP O 596 802) в 3мл ацетонитрила и 0,705г 2-(2-пиридинил)-тиазол-4-бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,8г продукта, ацелированного в положении 2'.

Добавляют 15мл метанола, нагревают до температуры кипения в течение 2 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ 95-5-0,3, затем AcOEt-TEA 9-1) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 194мг целевого продукта. Т. пл.= $157\text{-}159^\circ\text{C}$. ЯМР (CDCl_3) ppm.

1.33 и 1,47 : 6 и 12 Me; 2,26 (S): $\text{N(CH}_3)_2$; 2,86 (t): $\text{CH}_2 - \text{N} - \text{C} = \text{O}$; 3,12 (q шир.) : H_{10} ; 3,60 (S): H_{11} ; 3,66 (m): $\text{CH}_2 - \text{C} = \text{O}$; 7,03 (S): H_5 тиазола; 7,27 (ddd): H_6 ; пиридина; 7,77 (d,t); H_4 пиридина; 8,18 (dd) H_3 пиридина; 8,53 (ddd): H_6 пиридина. Приготовление 2-(2-пиридинил) тиазол-4-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 33. Стадия А:

2-аминокарбонилпиридин.

Прикалывают 50мл раствора диазометана (0,4М/л) в раствор, содержащий 2г пиколиновой кислоты, 20мл дихлорметана и 5мл метанола. После 30 минут перемешивания при комнатной температуре выпаривают растворитель при пониженном давлении, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (петролейный эфир (60-80)-AcOEt 5-5) и рекупируют 1,48г метилового эфира. Нагревают до 50°C в течение 4 часов 1,42г сложного эфира в 5мл гидрата окиси аммония, оставляют до возвращения к комнатной температуре, экстрагируют простым эфиром, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель и рекупируют 1,05г ожидаемого продукта. Т. пл.=105°C.

Стадия В:

2-пиридинкарботиоамид.

Медленно добавляют 43г петнасульфида фосфора к 46,8г амида, полученного на стадии А, в 700мл тетрагидрофурана. Перемешивают 4 часа при комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют простым эфиром, сушат и выпаривают растворитель при пониженном давлении. После хроматографии на двуокиси кремния (элюант : CH₂Cl₂-AcOEt 8-2) извлекают 10г ожидаемого продукта. Т. пл.=137°C.

Стадия С:

2-(2-пиридинил) 4-тиазолэтилкарбоксилат. Прикалывают 16,3мл этилбромпирувата к 15,9г продукта, полученного как на стадии В, в 250мл этанола и нагревают 5 часов при рефлюксе. Выпаривают растворитель при пониженном давлении, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: гексан-AcOEt 1-1) и получают 10,2г целевого продукта. Т. пл.=69,1°C.

Стадия D:

2-(2-пиридинил) 4-тиазолметанол.

Медленно добавляют 40мл метанола в смесь, содержащую 9,3г сложного эфира, полученного на стадии С, и 4,1г /боргидрида натрия в 100мл тетрагидрофурана и нагревают 2 часа при рефлюксе. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в воду, нейтрализуют при помощи 1 н соляной кислоты, экстрагируют дихлорметаном, сушат органическую фазу и выпаривают растворитель при пониженном давлении, хроматографируют остаток на двуокиси кремния 1 (элюант: AcOEt-CH₂Cl₂ 1-1) и получают 5,8г ожидаемого продукта. Т. пл.=100°C.

Стадия E:

2-(2-пиридинил) 4-тиазолкарбоксальдегид.

Поддерживают 2 часа при рефлюксе 5,8г продукта, полученного на стадии D, в 60мл толуола в присутствии 13г окиси марганца, фильтруют и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Получают 5г ожидаемого продукта. Т. пл.=131°C.

Стадия F:

(Z) 2-(4-(2-(2-пиридинил) тиазол)3-бутенил)1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

Работают как на стадии В приготовления примера 32, используя 5,70г альдегида, полученного на стадии E, и 15,9г соли трифенилфосфония 3-бромпропилфталимида и 3,70г третбутилата калия. Получают 8,73г целевого продукта. Т. пл.=139-141°C.

Стадия G:

2-(4-(2-(2-пиридинил) тиазол) бутил) 1Н-изоиндол 1,3(2Н)-дион.

Работают как на стадии С приготовления примера 32, используя в качестве исходного 7,22г продукта, полученного на стадии F, и 1,5г палладия на активированном угле, гидрогенируя 2 часа при 1800мбар. Получают 6,33г целевого продукта. Т. пл.=119-121°C.

Стадия H:

2-(2-пиридинил) тиазол-4-бутанамин.

Работают как на стадии D приготовления примера 32, используя 5,45г продукта полученного выше на предыдущей стадии и 1,6мл гидразингидрата, и нагревают 6 часов при флегме. Выпаривают растворитель, поглощают этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 9-1-0,03) и получают 1,65г ожидаемого продукта.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

1,50 (m)-1,82 (m): центральные CH₂; 2,76 (t)-2,85 (t), CH₂-C= и CH₂-NH₂; 7,85 (S): H₅ тиазола; 7,31 (m): H'₅, 7,78 (dt): H'₄; 8,18 ^^): H'₃; 3,61 (ddd): H'₆; 1,40(S), NH₂.

Пример 34:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 70°C в течение 20 часов 1г исходного соединения примера 29 в 4мл ацетонитрила и 936мг 4-(4-(3-пиридинил)-1Н-имидазол-1-ил)бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 1,34г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют туда 40мл метанола, перемешивают в течение 2 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 310мг целевого продукта. Т. пл.=187-188°C.

ЯМР (CDCl₃) ppm.

0,83 (t) : CH₃-CH₂; 1,01 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d) 1,38 (d) : CH₃-CH; 1,34 (S)-1,47 (S): 6 и 12 Me; 2,27 (S): N(Me)₂; 2,45 (m): H'₃; 2,62 (S): 6-OMe; 2,60 (m), H₈; 2,85-3,25 : H₄ и H₁₀, H'₂; 3,52 (m): H'₅; 3,56 (S): H₁₁; 3,60-3,85 (m): CH₂ ^{NC} || ; 4,23 (d) : H₅; 4,27 (d) : H'₁; 4,93 (dd) : H₁₃; 7,29 (ddd): H₃ пиридина; 8,08 (dt): H₄ пиридинила; 8,45 (dd): H₆ пиридина; 8,97 (dd): H₂ пиридина; 7,35 (d) и 7,53 (d): H₂ и H₅ имидазола. Приготовление 4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 34.

Стадия A:

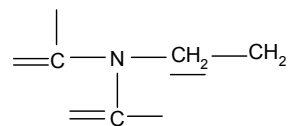
2-(4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

Работают как на стадии А приготовления примера 1, используя 290мг 3-пиридинил-1Н-имидазола, полученного как указано в J. Chem. Soc., 753-5 (1938), 115мг гидроксида натрия и 633мг N-4-бромбутилфталимида. Получают 277мг ожидаемого продукта. Т. пл.=150-152°C.

Стадия В:

4-(3-пиридинил) 1Н-имидазол-1-бутанамин.

Работают как на стадии В приготовления примера 1, используя 1,66г продукта, полученного на стадии А, и 0,46мл гидразингидрата в 30мл этанола. Получают 936мг продукта, используемого как таковой для синтеза. ЯМР(CDCI₃) ппм.



1,49 (m)-1,89 (m): центральные CH₂; 2,75 (t): CH₂—CH₂—N; 4,01 (t): ; 7,29 (d,J=1)-7,55 (d,J=1):H₂ и H₅; 7,30 (в замаскированной части) :H'₅; 8,09 (d,J=8 и 2) :H'₄; 8,47 (d,J=5 и 2) : H'₆; 8,96 (d,j=2):H'₂; 1,49 (S шир):≈2H подвижные.

Пример 35:

11,12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-(3-пиридинил) 1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин.

Нагревают при 75°C в течение 8 часов 1г исходного соединения примера 29 в 4мл ацетонитрила и 1,21г 4-(3-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутанамина. Оставляют до возвращения к комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат, выпаривают растворитель, получают 2г продукта, ацетилированного в положении 2'. Добавляют 40мл метанола, перемешивают в течение 16 часов, выпаривают растворитель, хроматографируют остаток на двуокиси кремния (элюант: CH₂ Cl₂-MeOH-NH₄OH 90-10-0,04) и кристаллизуют из простого эфира. Получают 292мг ожидаемого продукта. Т. пл.=190-192°C. ЯМР (CDCl₃) ппм.

0,84 (t): CH₃-CH₂; 1,01 (d): OMe; 1,16 (d): 8 Me; 1,25 (d): 5 Me; 1,30 (d): 4 Me; 1,34 (d) : 2 Me; 1,33 (S) и 1,47 (S): 6 и 12 Me; 1,67 (m)-1,99 (m): центральные CH₂; 2,26 (S) : N (Me)₂; 2,44 (m) : H'₃; 2,58 (m) : H₈; 2,61 (S): 6-CH₂NC

OMe; 3,06 (m) : H₄; 3,12 (q) : H₁₀; 3,17 (dd): H'₂; 3,52 (m) : H'₅; 3,56 (S): H₁₁; 3,64 - 3,75(-) : $\begin{array}{c} || \\ O \end{array}$; 3,85 (q): H₂ ;

около 4,25 : H'₁ , H₅ и $\begin{array}{c} || \\ CH_2NC \end{array}$; 4,91 (dd); H₁₃; 8,15 (S): Н триазола: 7,35 (dd):H₅ пиридина; 8,34 (dt): H₄ пиридина; 8,62 (dd): H₆ пиридина; 9,31 (d шир):H₂ пиридина.

Приготовление 3-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-бутанамина, используемого в качестве исходного в примере 35.

Стадия А:

2-(4-(3-(3-пиридинил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил) бутил 1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

Работают как на стадии А приготовления 1 примера 1, используя 2,1г 3-пиридинил-1Н-1,2,4-триазола, полученного как указано в J. Org. Chtm., (44) №33, 4160-4164 (1979), 1,02г гидроксида натрия и 4,13г N-4-бромбутилфталимида. Получают 2,4г целевого продукта. Т. пл.=150-152°C.

Стадия В:

3-(3-пиридинил) 1Н-1,2,4-триазол-1-бутанамин (фумарат).

Работают как на стадии В Приготовления 1 примера 1, используя 3,46г продукта, полученного на стадии А, и 1мл гидразингидрата в 50мл этанола. Получают 2,1г сырого продукта, который превращают в фумарат, как указано в приготовлении примера 30, и получают 1,13г фумарата ожидаемого продукта. Т. пл.=190-192°C. ЯМР (CDCl₃) ппм.

1,50 (m)-2,01 (m) : центральные CH₂; 2,76 (t): NH₂-CH₂ 4,24: - N-N-CH₂; 7,37 (ddd): H₅; 8,35 (dt): H₄; 8,63 (dd):H₆; 9,32 (dd) : H₂; 8,12 (S): =CH триазол. Работают как указано выше, но используя соответствующие амины, получают следующие продукты:

Пример 36:

11,12-дидеокси-3-де(2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-риаогексопиранозил) окси) 6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил ((4-(3-хинолинил) бутил) имино)) эритромицин. Т. пл.=190-192°C.

Пример 37:

11,12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин. F=152-154°C.

Пример 38:

11,12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(2-фенил 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин. F=141-143°C.

Пример 39:

11,12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(3-метоксифенил) 1Н-имидазол-1-ил)бутил) амина)) эритромицин. F=144-146°C.

Пример 40:

11,12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4,5-дифенил) 1Н-имидазол-1-ил) бутил) имино)) эритромицин. F=180-182°C.

Пример 41:

11,12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-

оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-хиназолинил) бутил) имино)) эритромицин. F=212-214°C.

Пример 42:

11,12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(2-(4-пиридинил) 4-тиазолил) бутил) имино)) эритромицин. F=192-194°C.

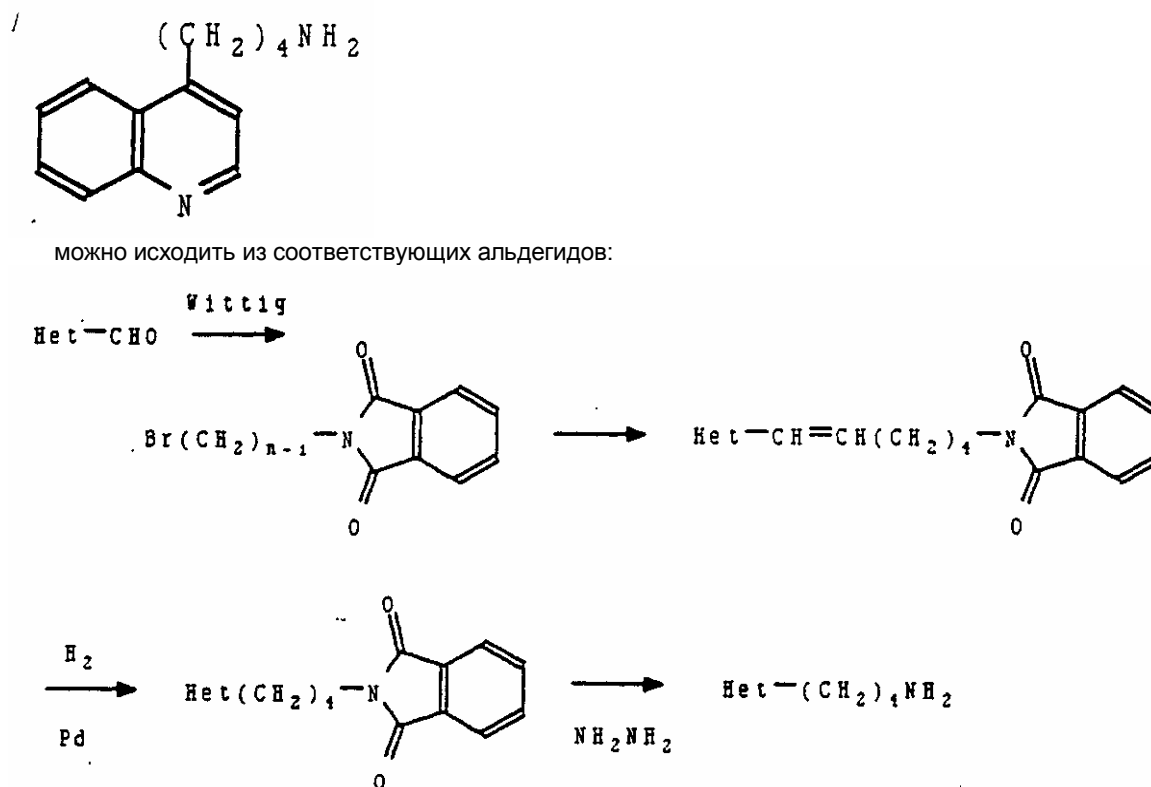
Пример 43:

11,12-дидеокси 3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(1,2,3,6-тетрагидро-1,3-диметил 2,6-диоксо 7Н-пурин-7-ил) бутил) имино)) эритромицин. F=251-253°C.

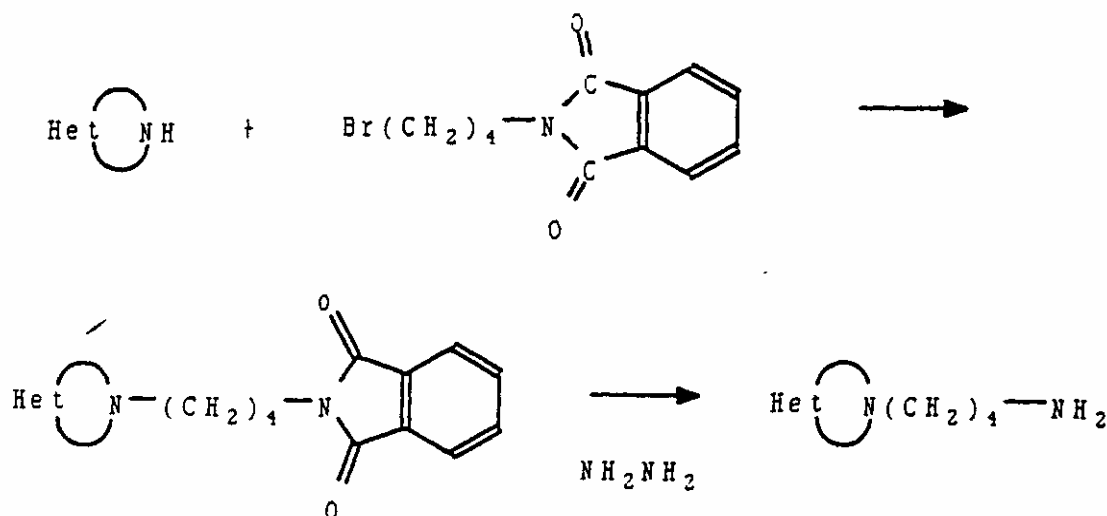
Пример 44:

11,12-дидеокси 3-де((2,6-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил) окси) 6-О-метил 3-оксо 12,11-(оксикарбонил ((4-(4-(4-трифторметокси) фенил) 1Н-имидазол-4-ил) бутил) имино)) эритромицин. F=168-170°C.

Амины, используемые как исходные продукты, получают следующими методами: А - Когда цепь связана с углеродом, например,



Амины, используемые для получения продуктов примеров 4,8,11,12,18,19,23 и 24, получали этим способом. В - Когда цепь связана с азотом, можно получать амины следующим способом:



Амины, используемые для получения продуктов примеров 1,2,3,5,9,13,14,15,16,17,20,21,22,25,26 и 28 получали этим способом.

С - Некоторые амины получают особым способом: образуют гетероцикл и одновременно вводят цепь (примеры 6,7,10 и 27).

Примеры фармацевтических составов

Получали соединения, содержащие:

Продукт примера 1 ... 150мг

Экспциент, в достаточно количестве ... 1г

Части экспциента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Продукт примера 2 ... 150 мг

Экспциент, в достаточном количестве ... 1г

Части экспциента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Продукт примера 3 ... 150 мг

Экспциент, в достаточно количестве ... 1г

Части экспциента: крахмал, тальк, стеарат магния.

Фармалогическое исследование продуктов по изобретению

Метод растворения в жидкой среде.

Приготавливают серию пробирок, в которые помещают одинаковое количество стерильной питательной среды. ^Распределяют в каждую пробирку возрастающие количества исследуемого продукта, затем каждую пробирку засевают бактериальным штаммом. После инкубации в течение 24 часов в сушильном шкафу при 37^C оценивают торможение роста просвечиванием, которое позволяет определять минимальные концентрации торможения (С.М.І.) , выраженные в микрограмм/см³.

Были получены следующие результаты:

Штаммы грамположительных бактерий

Produits	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 29	Пр. 31	Пр. 32	Пр. 34	Пр. 35
Staphylococcus aureus 011UC4	0,04	0,04	0,08	0,04	0,04	0,08	0,04	0,08
Staphylococcus aureus 011G025I	0,08	0,15	0,15	0,15	0,08	0,15	0,08	0,6
Staphylococcus epidermidis 012G011I	0,08	0,04	0,15	0,04	0,4	0,08	0,04	-
Streptococcus pyogenes groupe A 02A1UC1	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus agalactiae groupe B 02B1HT1	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus faecalis groupe D 02D2UC1	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02

Штаммы грамположительных бактерий

соединение	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 29	Пр. 31	Пр. 32	Пр. 34	Пр. 35
Streptococcus faecium groupe D 02D3HT1	≤0,02	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	0,3	≤0,02
Streptococcus sp groupe G 02G0GR5	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus mitis 02mitCBI	≤0,02	≤0,02	≤0,02	0≤,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus mitis 02mitGR16I	≤0,02	0,15	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus agalactiae groupe B 02B1SJ1	0,08	0,08	0,04		0,08	0,04	0,04	0,08
Streptococcus pneumoniae 030SJ1	0,04	0,04	0,15	0,04	0,15	0,15	≤0,02	≤0,02

Кроме того, продукты примеров 1,2 и 3 показали интересную активность на бактериальных источниках относительно следующих Gram, Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 и 351GR6.