



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48244 (13) C2

(51) 6 C07H17/08, A61K31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(56) ПОХІДНІ ЕРИТРОМІЦИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 99020995

(22) 23 07 1997

(24) 15 08 2002

(86) PCT/FR97/01372, 23 07 1997

(31) 96/09285

(32) 24 07 1996

(33) FR

(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Агурідаєс Константен, FR, Шанто Жан-Франсуа, FR, Дені Алексіс, FR, Пежак Жан-Марі, FR

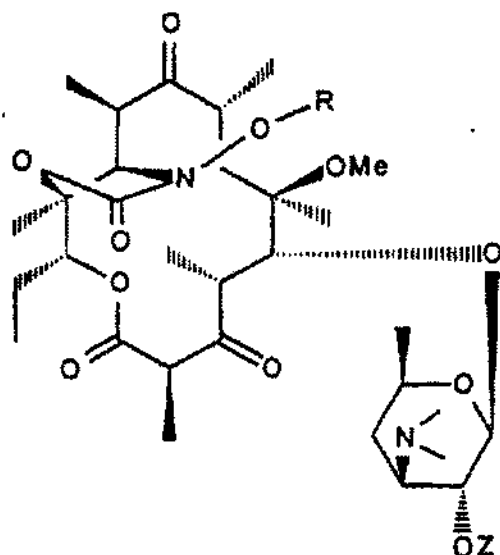
(73) ХЬОХСТ МАРІОН РУССЕЛЬ, FR

(56) EP, 0596802, 11 05 1994

EP, 0676409, 11 10 1995

EP, 0487411, 27 05 1992

(57) 1 Похідні еритроміцину формули I,



де R являє собою атом водню, алкільний радикал, що містить аж до 12 атомів вуглецю, який може бути заміщеним галогеном чи радикалами  $(CH_2)_mAr$  або  $-(CH_2)_n-(CA=CB)-(CH_2)_mAr$ , де  $m$  - ціле число від 1 до 8,  $n$  і  $p$ , однакові чи різні, позначають цілі числа від 0 до 6,  $A$  і  $B$ , однакові чи різні, являють собою атом водню або галогену чи алкіл, що містить аж до 8 атомів вуглецю,  $Ar$  -

арильний або гетероарильний радикали, можливо заміщені, і  $Z$  - атом водню чи залишок карбонової кислоти, яка містить аж до 18 атомів вуглецю

2 Сполуки формули I за п. 1, де  $Z$  є атомом водню

3 Сполуки формули I за пп. 1 чи 2, де  $R$  є атомом водню

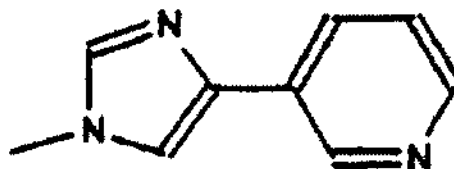
4 Сполуки формули I за пп. 1, 2 або 3, де  $R$  являє собою групу  $(CH_2)_mAr$ , де  $m$  і  $Ar$  мають ті самі значення, що в пункті 1

5 Сполуки формули I за п. 4, де  $R$  являє собою групу  $(CH_2)_mAr$ , де  $m$  є цілим числом 3, 4, 5 або 6

6 Сполуки формули I за п. 5, де  $Ar$  являє собою радикал 4-хінолініл, який може мати замісники в одному та/або в другому з двох циклів хіноліну

7 Сполуки формули I за п. 6, де  $Ar$  являє собою незаміщений 4-хінолініл

8 Сполуки формули I за п. 5, де  $Ar$  є радикалом формули



який може мати замісники в одному та/або в другому з двох циклів

9 Сполуки формули I за п. 8, де  $Ar$  не має замісників

10 Сполука формули I за п. 1, що має таку назву 11,12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-{оксикарбоніл[3-(4-хінолініл)пропокси]іміно}еритроміцин

11 Сполуки формули I, що їх описано в будь-якому з пунктів 1-10, як медикаменти

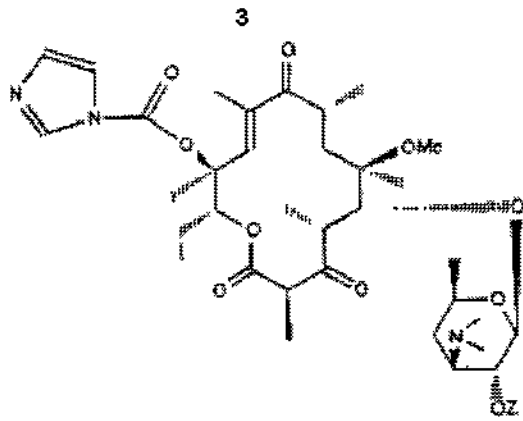
12 Фармацевтична композиція, що містить як активну основу, принаймні, один медикамент згідно з пунктом 11

13 Спосіб одержання сполук формули I згідно з будь-яким з пунктів 1-10, який відрізняється тим, що сполуку формули II

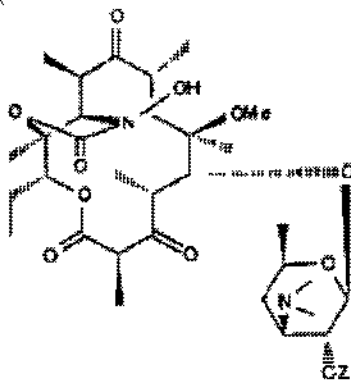
(13) C2

(11) 48244

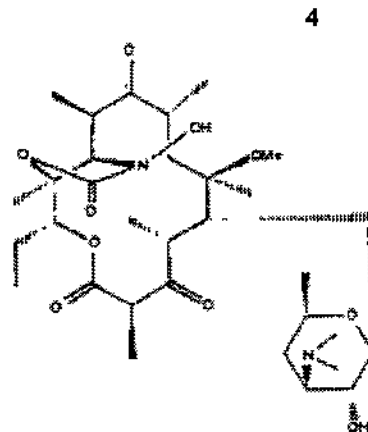
(19) UA



де Z має значення, наведені в п 1, піддають взаємодії з гідроксиламіном чи його галогенгідратом з одержанням сполуки формули I<sub>A</sub>

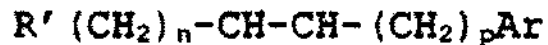


яку, при бажанні, піддають дії реагенту, що здійснює метаноліз гідроксиду в позиції 2', щоб одержати відповідну сполуку формули I<sub>B</sub>, де Z є атомом водню



потім сполуку формули I<sub>A</sub> або I<sub>B</sub> вводять у реакцію із сполукою формули III

R'Hal (III), де R' позначає те саме, що й R, за винятком водню, а Hal є атомом галогену, з метою одержання відповідної сполуки формули I<sub>C</sub>, яку можна піддати дії агента підрування можливого подвійного зв'язку в радикалі



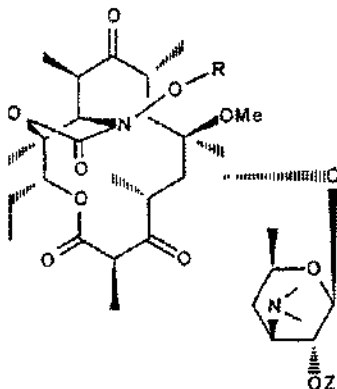
та/або агента, що вивільнює гідроксильну групу в позиції 2'

14 Сполуки формули III, що мають такі назви

4-(3-йодпропіл)хінолін та

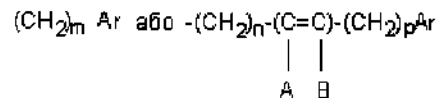
3-[1-(3-бромпропіл)-1H-імідазол-4-іл]піридин, як нові хімічні продукти

Цей винахід стосується нових похідних еритромицину, способу їх одержання та їх застосування як антибіотиків Об'єктом винаходу є сполуки формули I



(2)

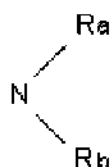
де R являє собою атом водню, алкільний радикал, що містить аж до 12 атомів вуглецю, який може бути заміщеним галогеном чи радикалами



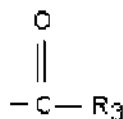
m - ціле число від 1 до 8, n і p, однакові чи різні, позначають цілі числа від 0 до 6, A і B, однакові чи різні, являють собою атом водню або галогену чи алкіль, що містить аж до 8 атомів вуглецю, Ar - арильний або гетероарильний радикали, можливо заміщені, і Z - атом водню чи залишок карбонової кислоти, яка містить аж до 18 атомів вуглецю

У наведеному вище описі замісників алкільний радикал може означати метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо- чи трет-бутил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, децил або додецил

Галоген, більш прийнятно, є атомом фтору, хлору чи броду. Арильний радикал може бути фенілом або нафтілом. Гетероарильний радикал може являти собою тієніл, фурил, піроліл, тіазоліл, оксазоліл, імідазоліл, тіадіазоліл, піразоліл або ізопіразоліл, піридил, піримідил, піридазиніл чи піразиніл, а також індоліл, бензофураніл, бензотіазил або хінолініл. Арильний чи гетероарильний радикали можуть бути заміщеними кількома замісниками з групи, до якої входять гідроксил, атоми галогену, радикали  $\text{NO}_2$  та  $\text{CN}$ , алкіл, алкеніл або алкініл, О-алкал, О-алкеніл чи О-алкініл, S-алкіл, S-алкеніл або S-алкініл, N-алкіл, N-алкеніл і N-алкініл, що містять аж до 12 атомів вуглецю, які можуть бути заміщеними одним чи кількома атомами вуглецю, радикал

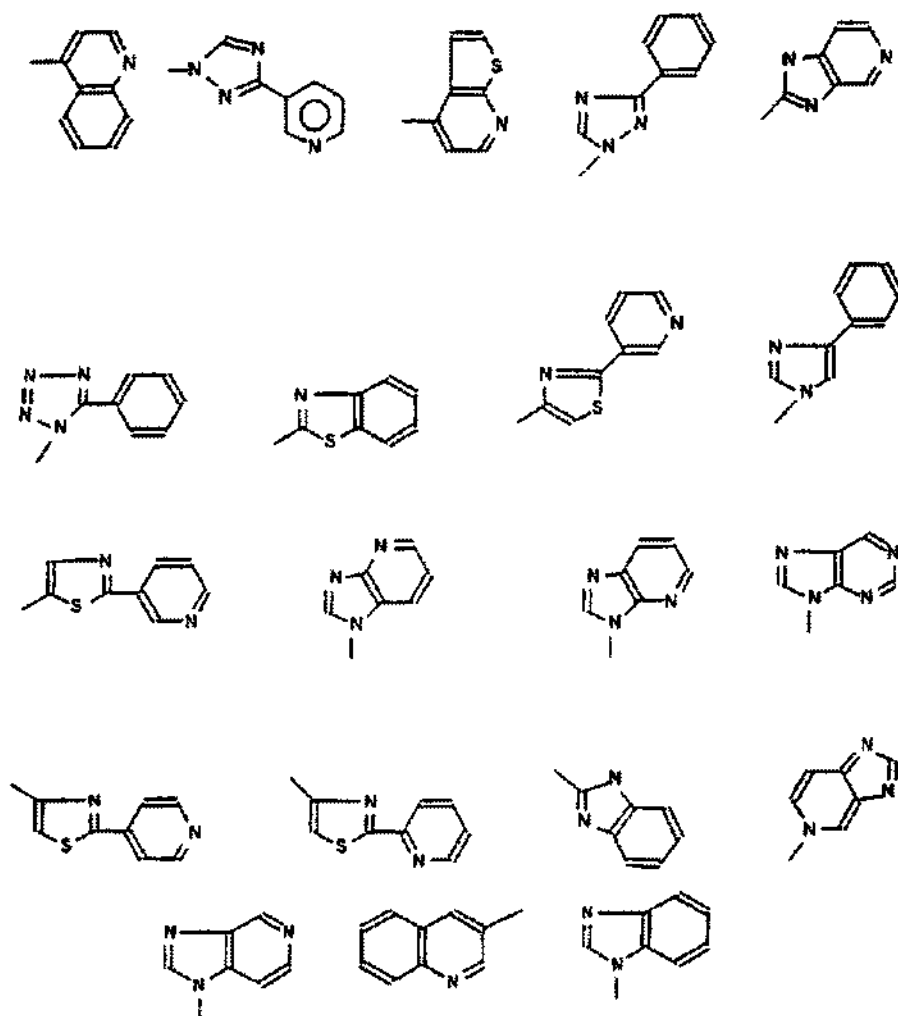


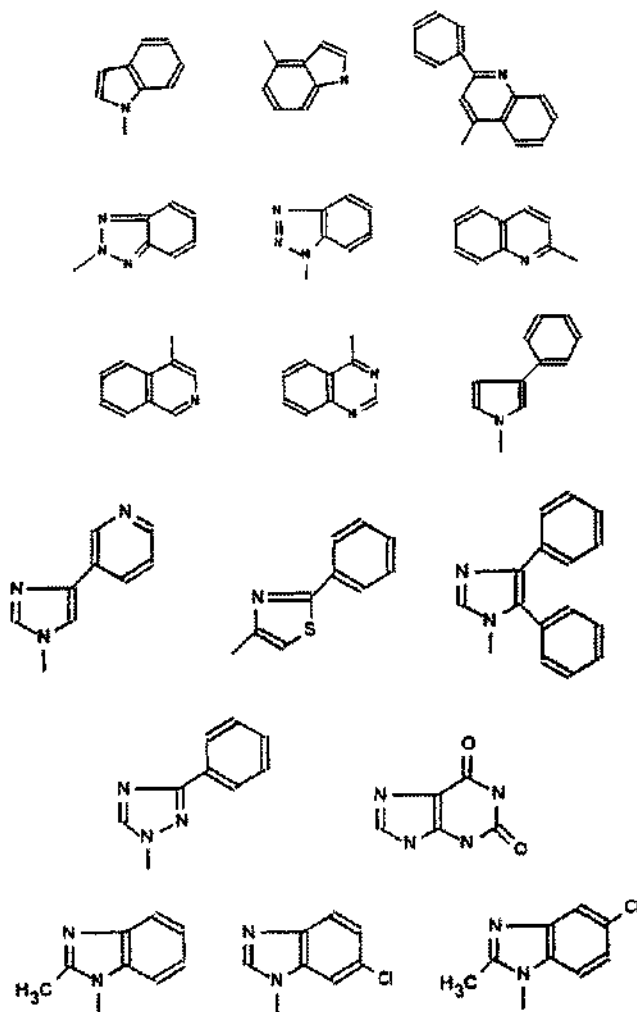
де  $\text{R}_a$  та  $\text{R}_b$ , однакові або різні - атом водню або алкіл, що містить аж до 12 атомів вуглецю, радикал



де  $\text{R}_3$  - це алкіл, що містить аж до 12 атомів вуглецю, або арил чи гетероарильний радикал, який може бути заміщеним, причому карбоциклічні радикали арил, О-арил чи S-арил або п'яти- чи шестипанкові гетероциклічні арил, О-арил або S-арил з одним чи кількома гетероатомами, які можуть бути заміщеними одним чи кількома наведеними нижче замісниками

Як більш прийнятні гетероциклічні радикали можна назвати такі радикали

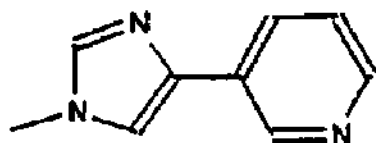




гетероциклічні радикали, що їх описано в заявках Європейських патентів 487411, 596802, 676409 та 680967

Радикали можуть бути заміщеними одним чи кількома названими вище замісниками

Більш конкретно, об'єктом винаходу є сполуки формули I, де Z є атомом водню, сполуки формули I, де R є атомом водню, сполуки формули I, де R являє собою  $(CH_2)_m Ag$ , де m і Ag зберігають подані вище значення, зокрема, ті сполуки формули I, де R являє собою  $(CH_2)_{m'} Ag$ , де  $m' = 3, 4, 5$  або  $6$ , як, наприклад, сполуки, де Ag являє собою 4-хінолініл, який може бути заміщеним в одному чи обох циклах хінолінілу, і, особливо, ті сполуки формули I, де Ag являє собою незаміщений 4-хінолініл, або ж сполуки формули I, де Ag є радикалом



який може бути заміщеним в одному та/або в другому з двох циклів, і, найбільш прийнятно, ті

сполуки, де радикал Ag не має замісників

Найбільш конкретно, об'єктом винаходу є сполуки, одержання яких подано нижче в експериментальній частині, зокрема, сполука з прикладу 4

Продукти загальної формули I характеризуються дуже високою антибіотичною активністю щодо грам-позитивних бактерій, таких як стафілококи, стрептококи і пневмококи

Сполуки відповідно до винаходу можуть, таким чином, застосовуватись як медикаменти при лікуванні інфекцій, що спричинюються чутливими до медикаментів збудниками, при лікуванні стафілококових інфекцій, таких як стафілококовий сепсис, злоскісні стафілококові захворювання обличчя і злоскісні шкірні захворювання, піодерміти, септичні та гнійні рани, фурункули, карбункули, флегмони, бешихи, вугри, такі стафілококові інфекції, як самостійні чи післягрипозні ангіни, бронхопневмонії, гнійні легеневі захворювання, такі стрептококові інфекції, як гострі ангіни, отити, синусити, скарлатина, такі пневмококові інфекції, як пневмонії та бронхіти, бруцельоз, дифтерія і гоніококова інфекція

Продукти цього винаходу мають також активність щодо інфекцій, що спричинюються такими збудниками, як Haemophilus influenzae,

Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma та збудники роду Mycobacterium

Об'єктом цього винаходу є описані вище продукти формули I, що використовуються як медикаменти, зокрема, антибіотики, а також їх фармацевтично прийнятні солі з мінеральними та органічними кислотами

Більш конкретно, об'єктом винаходу є продукти, що використовуються як медикаменти, зокрема, антибіотики, які описано в прикладах

Об'єктом винаходу є також фармацевтичні композиції, що містять як активну основу, принаймні, визначені вище медикаменти

Ці композиції можуть вводитись перорально, ректально, парентерально або наноситись місцево на шкіру чи слизові тканини, але більш прийнятним методом нанесення є пероральний метод

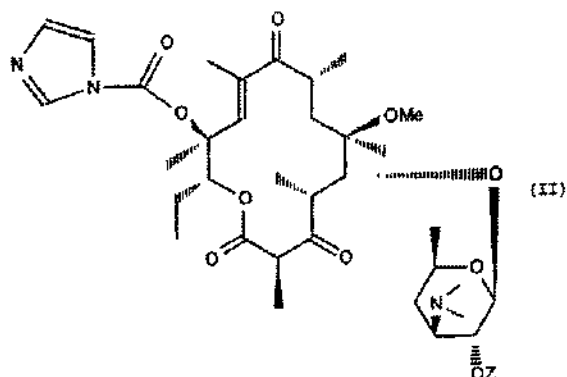
Композиції можуть бути твердими або рідкими і випускатись у вигляді дуже поширених у практичній медицині лікарських форм, таких, наприклад, як прості таблетки чи драже, желатинові капсули, гранули, свічі, ін'єкційні препарати, мазі, креми та гелі. Вони можуть готуватись у звичайні способи. Активна основа чи активні основи можуть вводитись в них разом з ексципієнтами, що часто застосовуються у фармкомпозиціях, такими як тальк, гуміарабік, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, какао масло, водні і неводні носії, жирові речовини тваринного і рослинного походження, парафінові похідні, гліколи, різноманітні змочувальні агенти, диспергатори чи емульгатори і консерванти

Композиції можуть також випускатись у вигляді порошку, призначеного для розчинення безпосередньо перед прийманням у підходячому розчиннику, наприклад, у стерильній апрогенній воді

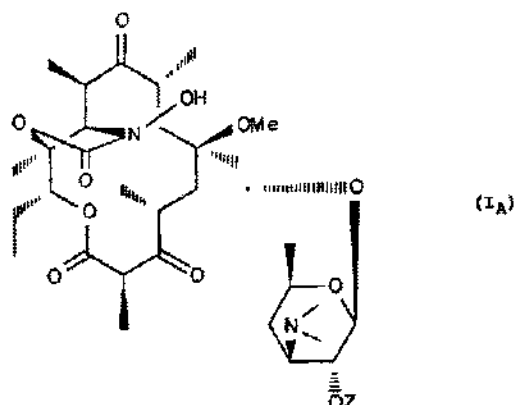
Доза, що вводиться, залежить від природи захворювання, особливостей хворого, метода введення, конкретного продукту. Наприклад, для продукту, що його описано в прикладі 4, при пероральному застосуванні добова доза для дорослого коливається в межах від 50 до 500mg

Сполуки формули II, які використовуються як вихідні продукти, описано та заявлено у заявці Європейського патенту 0596802

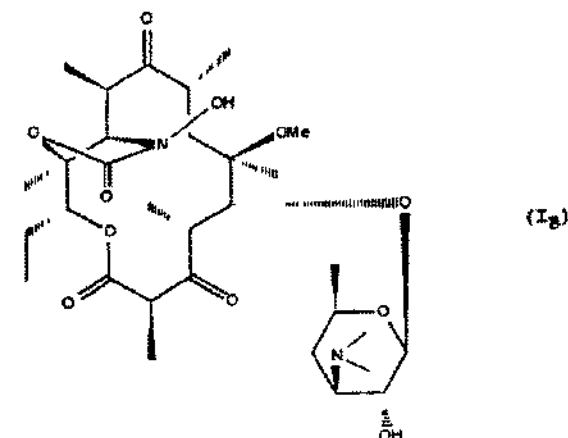
Об'єктом винаходу є також спосіб, який полягає в тому, що сполуку формули II



де Z має наведене вище значення, піддають дії гідроксиламіну чи його галогенгідрату, одержуючи сполуку I<sub>A</sub>

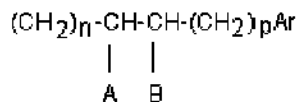


яку, при бажанні, піддають реакції з агентом метанолізу по позиції 2' з одержанням відповідної сполуки формули I<sub>B</sub>



де Z являє собою атом водню, потім сполуку I<sub>A</sub> або I<sub>B</sub> вводять у реакцію із сполукою формули III R'Hal (III),

де R' позначає те саме, що й R, за винятком водню, а Hal є атомом галогену, з одержанням відповідної сполуки формули I<sub>C</sub>, яку можна піддати дії агента підрування можливого подвійного зв'язку в радикалі R'



та/або агента, що вивільнює гідроксильну функцію в позиції 2'

Об'єктом винаходу є також сполуки формули III, спосіб одержання яких подано нижче в експериментальній частині

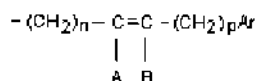
У більш прийнятному варіанті втілення способу, що пропонується у винаході працюють у присутності надлишку гідроксиламіну чи його галогенгідрату в середовищі розчинника, яким може бути

ацетонтрил, діоксан, диметилформамід, тетрагідрофуран, диметиловий ефір етиленгліколю або диметилсульфоксид,

вилучення гідроксиду в позиції 2' здійснюють за допомогою метанолізу,

етерифікацію в позиції 2' здійснюють згідно з класичними методами, NaI у сполучі формули III є, більш прийнятне, атомом бромом, хлору чи йоду,

реакцію між сполукою Ia та сполукою III проводять у присутності гідриду натрію, можливе відновлення ланцюга



здійснюють за допомогою водню у присутності паладієвого чи платинового каталізатора незалежно від наявності в реакційному середовищі хлористоводневої або оцтової кислоти. Винахід ілюструється такими прикладами

Приклад 1 11, 12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-[оксикарбоніл(гідроксиіміно)]-еритроміцин

200см<sup>3</sup> ацетонтрилу та 20г 2'-ацетату 11-дезокси-10,11-дидегідро-3-де[(2, 6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-12-О-[(11Н-імідазол-1-іл)карбоніл]-6-О-метил-3-оксоеритроміцину додають до розчину, що містить 5,9г гідроксиламин-гідрохлориду та 20см<sup>3</sup> води, перемішують протягом 3годин, до сухого упарюють, залишок поглинають метанолом і знову перемішують впродовж 20годин при кімнатній температурі. Після цього розчин до сухого упарюють, залишок поглинають хлористим метиленом, промивають водою, екстрагують етилацетатом, сушать і упарюють до сухого, одержуючи 17,4г продукту, який хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат-триетиламін-метанол (98/0, 75/0, 75). При хроматографуванні одержаного продукту з використанням як елюенту системи діізопропіловий ефір-триетиламін-метанол (90/5/5) одержують 2,06г кінцевого продукту

Спектр ЯМР(400МГц, CDC1<sub>3</sub>), м д

0,88 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, 1,2 8-Me, 1,25 5'-Me, 1,31 4-Me, 1,39 2-Me, 1,33-1,49 6 та 12Me, 1,55 та 1,94 13-CH<sub>2</sub>, 1,67 та 1,89 7-CH<sub>2</sub>, 1,67 3'-CH<sub>2</sub>, 2,27 NMe<sub>2</sub>, 2,46 H3', 2,68 6-OMe, 2,72 H8, 3,04 H4, 3,14 H10, 3,18 H2', 3,57 H5' 3,82 H11, 3,84 H2, 4,26 H5, 4,35 H1', 5,14 H13

Приклад 2 (Е) 11,12-дидезокси-3-де[2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-[оксикарбоніл[(3-феніл-2-пропеніл)окси]іміно]еритроміцин

Розчин, що містить 328мг продукту з прикладу 1 та 4см<sup>3</sup> диметилформаміду, охолоджують до 0°C, додають 41мг 80%-вого гідриду натрію в маслі, перемішують 15хвилин при 0°C та додають 113мг бромангідриду коричної кислоти в 2мл диметилформаміду на силіпориті. Суміш

вилівають на лід, екстрагують хлористим метиленом, промивають водою, сушать і упарюють до сухого. Одержують 420мг продукту, який очищають на силікагелі, елюючи сумішшю діізопропіловий ефір-триетиламін-метанол (9/0, 4/0, 4)

Спектр ЯМР(300МГц, CDC1<sub>3</sub>), м д

0,74 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, 1,14 8-Me та 10-Me, 1,24 5'-Me, 1,31 4-Me, 1,41 і 1,49 6 та 12Me, 1,39 2-Me, 1,50 і 1,82 14-CH<sub>2</sub>, 1,25 та 1,68 4'-CH<sub>2</sub>, 2,29 NMe<sub>2</sub>, 2,48 H3', 2,80 H8, 2,83 6-OMe, 3,03 H10, 3,19 H2', 3,54 H5', 3,84 H2, 4,18 H11, 4,24 H5, 4,29 H1', 4,52 та 4,61 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5,11 H13, 6,40 та 6,76 етиленові групи, 7,2 - 7,43 ароматичні групи

Приклад 3 11,12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-[оксикарбоніл(3-фенілпро-покси)іміно]-еритроміцин

Суміш, що містить 57мг продукту з прикладу 2, 15мл етилацетату та 8мг паладію на вугіллі, перемішують протягом 2годин в атмосфері водню, фільтрують, промивають етилацетатом і до сухого упарюють, одержуючи 56мг неочищеного цільового продукту, який очищують на силікагелі, елюючи сумішшю діізопропіловий ефір-триетиламін-метанол (9/0, 45/0, 45), внаслідок чого одержують 45мг чистого цільового продукту

Спектр ЯМР (CDC1<sub>3</sub>), м д

0,89 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, 1,13 - 1,15 - 1,24 - 1,36, CH<sub>3</sub>-CH, 1,37 - 1,50 6 та 12-Me, 1,99 CH<sub>2</sub> в середині ланцюга, 2,27 NMe<sub>2</sub>, 2,46 H3', 2,69 6-OMe, 2,74 CP<sub>2</sub>Ph та H8, 2,97 H10, 3,08 H4, 3,17 H2', 3,52 H5', 3,82 H2, 3,90 і 3,98 CH<sub>2</sub>O-N, 4,2 H5, 4,21 H11, 4,26 H1', 5,12 H13, 7,1 та 7,3 феніл

Приклад 4 11,12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-[оксикарбоніл[3-(4-хінолін-іл)пропокси]іміно]-еритроміцин

Продукт одержують, виконуючи процедури, що їх описано в прикладі 2, виходячи з продукту, який одержано в прикладі 1, та продукту, одержаного в Приготуванні 1 Т пл = 224°C

Спектр ЯМР(CDC1<sub>3</sub>), м д

0,88 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, 1,13 8-Me, 1,18 10-Me, 1,23 5'-Me, 1,29 4-Me, 1,35 2-Me, 1,34 - 1,51 6 та 12-Me, 1,25 і 1,69 4'-CH<sub>2</sub>, 1,59 та 1,92 7-CH<sub>2</sub>, 2,13 CH<sub>2</sub> в середині ланцюга, 2,28 NMe<sub>2</sub>, 2,45 H3', 2,68 6-OMe, 2,72 H8, 3,05 H10, 3,07 H4, 3,17 H2', 3,28 CH<sub>2</sub>C=, 3,52 H5', 3,89 H2, 4,01 та 4,08 CH<sub>2</sub>ONC=O, 4,16 H11, 4,2 H5, 4,27 H1', 5,12 H13, 7,33 - 7,56 - 7,69 - 8,10 - 8,80 хінолін

Приклад 5 11,12-дидезокси-3-де[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-Л-рибогексопіранозил)окси]-6-О-метил-3-оксо-12,11-[оксикарбоніл[3-(4-(3-піриди-іл)-1Н-імідазол-1-іл)пропокси]іміно]еритроміцин

Продукт одержують, виконуючи процедури, які описано в прикладі 2, виходячи з продукту, що його одержано в прикладі 1, та продукту, одержаного у Приготуванні 2

Спектр ЯМР(CDC1<sub>3</sub>), м д

0,88 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, 1,15 10-Me, 1,17 8-Me, 1,24 5'-Me, 1,29 4-Me, 1,35 2-Me, 1,37 - 1,51 6 і 12 Me, 1,30 - 1,75 4'-CH<sub>2</sub>, 1,62 - 1,72 4'-CH<sub>2</sub>, 1,62 - 1,72 7-CH<sub>2</sub>, 1,60 - 1,92 14-CH<sub>2</sub>, 2,17 CH<sub>2</sub> у середині

ланцюга, 2,29 NMe<sub>2</sub>, 2,48 H<sup>3'</sup>, 2,68 6-OMe та H<sup>8</sup>, 3,06 H<sup>3</sup>, 3,08 H<sup>10</sup>, 3,19 H<sup>2'</sup>, 3,53 H<sup>5'</sup>, 2,83 H<sup>2</sup>, 3,98 CH<sub>2</sub>-N, 4,05 H<sup>11</sup>, 4,21 H<sup>5</sup>, 4,27 H<sup>1'</sup>, 4,15 - 4,40 NO-CH<sub>2</sub>, 5,09 H<sup>13</sup>, 7,49 та 7,68 імідазол, 7,29 - 8,1 - 8,46 - 8,90 піридин

Приготування I

4-(3-йодпропіл)хінолін

Стадія А етиловий ефір 4-(3-хлорпропіл)-2-(діетоксифосфініл)-1(2Н)-хінолінкарбонової кислоти

Розчин 7,0г етилового ефіру 2-(діетоксифосфініл)-1(2Н)-хінолінкарбонової кислоти у 70 мл тетрагідрофурану охолоджують до -85°C, додають протягом 15хвилин 17,6мл бутиллітію в 4мл бромхлорпропану, перемішують впродовж 3годин 30хвилин, виливають на 50см<sub>3</sub> крижаної води, екстрагують етилацетатом, промивають водою, сушать і упарюють до сухого, одержуючи неочищений цільовий продукт, який очищують хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан-етилацетат(4/6) Вихід чистого цільового продукту становить 6,541г

Спектр ЯМР(250МГц, CDC1<sub>3</sub>), м д

0,98 - 1,19 - 1,33 групи CH<sub>3</sub>, 2,01, CH<sub>2</sub> у середині ланцюга, 2,55 - 2,85 =CH<sub>2</sub>, 3,59 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X, 3,71 - 4,14 CH<sub>2</sub> в POEt, 4,30 CH<sub>2</sub> в CO<sub>2</sub>Et, 4,30 CH<sub>2</sub> в CO<sub>2</sub>Et, 5,57 P-CH, 5,92 =CH-CH-P, 7,11 - 7,26 - 7,60 ароматичні групи

Стадія Б 4-(3-хлорпропіл)хінолін

6,5г продукту стадії А протягом 2годин перемішують при 120°C з 65см<sup>3</sup> етилового спирту та 65см<sup>3</sup> 2 N розчину гідроксиду натрію, упарюють, екстрагують ефіром, промивають водою, сушать і упарюють до сухого, одержуючи 1,87г неочищеного продукту, який очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю хлористий метилен-етилацетат(8/2) Вихід чистого цільового продукту становить 0,617г Спектр ЯМР(CDC1<sub>3</sub>), м д

2,24 CH<sub>3</sub> в середині ланцюга, 3,27 CH<sub>2</sub>C=, 3,62 CH<sub>2</sub>-X, 7,28 - 7,59 - 7,72 - 8,06 - 8,13 - 8,83 хінолін

Стадія В 4-(3-йодпропіл)хінолін

Суміш 268мг продукту стадії Б, 5мл ацетону,

Грам(+) бактеріальні штами

*Staphylococcus aureus* 011UC4

*Staphylococcus aureus* 011GO251

*Staphylococcus epidermidis* 012GO111

*Streptococcus pyogenes* група А 02A1UC1

*Streptococcus agalactiae* група В 02B1HT1

*Streptococcus faecalis* група D 02D2UC1

*Streptococcus faecium* група D 02D3HT1

*Streptococcus* sp група G 02GGR5

*Streptococcus mitis* 02mitCB1

*Streptococcus agalactiae* група В 02B1SJ1

*Streptococcus pneumoniae* 032UC1

*Streptococcus pneumoniae* 030SJ5

Окрім цього, продукт прикладу 4 виявив корисну активність щодо грам-негативних штамів

1,042г йодиду натрію та 30мг тетрабутиламоніййодиду перемішують протягом 4годин при 60°C, відганяють ацетон, залишок поглинають хлористим метиленом промивають 10%-вим розчином сульфату натрію, сушать та до сухого упарюють, одержуючи 3,91мг потрібного продукту

Приготування 2 3-[1-(3-бромпропіл)-1Н-імідазол-4-іл]піридин

Розчин, що містить 400мг 3-(1Н-імідазол-4-іл)піридину, 3мл диметилформаміду та 132мг 60%-вого гідриду натрію в маслі, перемішують 1годину при 60°C, додають краплями розчин 3,22г дибромпропану в 2мл диметилформаміду та перемішують ще 1годину при кімнатній температурі Одержану суміш виливають на крижану воду, екстрагують етилацетатом, сушать та упарюють до сухого Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю хлористий метилен-метанол(9/1) Вихід чистого цільового продукту становить 306мг

Приклад фармацевтичної композиції

Одержують композицію, що містить

Продукт, одержаний в прикладі 4 150мг

Експірієнт до 1г

Як експірієнт можна використовувати крохмаль, тальк, стеарат магнію

Фармакологічне дослідження продуктів відповідно до винаходу

Метод розбавлення рідким середовищем

Готують кілька пробірок, у які примішують однакову кількість стерильного живильного середовища Потім у пробірки примішують висхідні кількості досліджуваного продукту, після чого кожну з пробірок засівають штамом бактерій

Після інкубації впродовж 24годин в термостатованій шафі при 37°C методом просвічування оцінюють затримку росту, що дає змогу визначити мінімальні інгібуючі концентрації, що їх виражають у мікрограмах на 1см<sup>3</sup>

Для продукту, який було синтезовано у прикладі 4, отримали такі результати(замір через 24години)

	0,04
	0,15
	0,15
	< 0,02
	< 0,02
	< 0,02
	< 0,02
	< 0,02
	0,04
	0,08
	< 0,02
	0,04
бактерій <i>Haemophilus influenzae</i>	351HT3,
	351CB12, 351CA1 та 351GR65

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)  
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна  
(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»  
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна  
(044) 216 – 32 – 71