

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 17/08

A61K 31/70



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98802762.3

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1162442C

[22] 申请日 1998.2.26 [21] 申请号 98802762.3

[30] 优先权

[32] 1997. 2. 27 [33] FR [31] 97/02352

[86] 国际申请 PCT/FR1998/000378 1998. 2. 26

[87] 国际公布 WO1998/038199 法 1998. 9. 3

[85] 进入国家阶段日期 1999. 8. 23

[71] 专利权人 赫斯特·马里恩·鲁索公司

地址 法国普特奥克斯

[72] 发明人 C·阿古里达斯 J·-F·尚托特

A·德尼斯 C·弗罗门丁

J·-M·佩雅克

审查员 王青华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

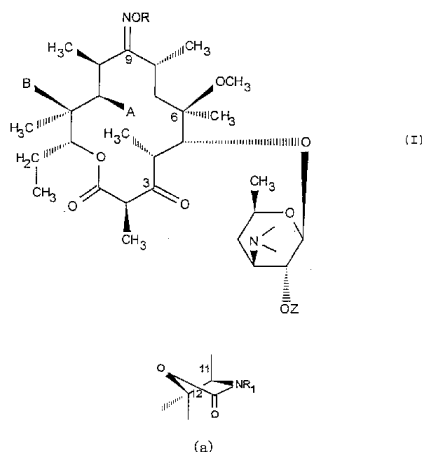
代理人 周慧敏

权利要求书 9 页 说明书 18 页

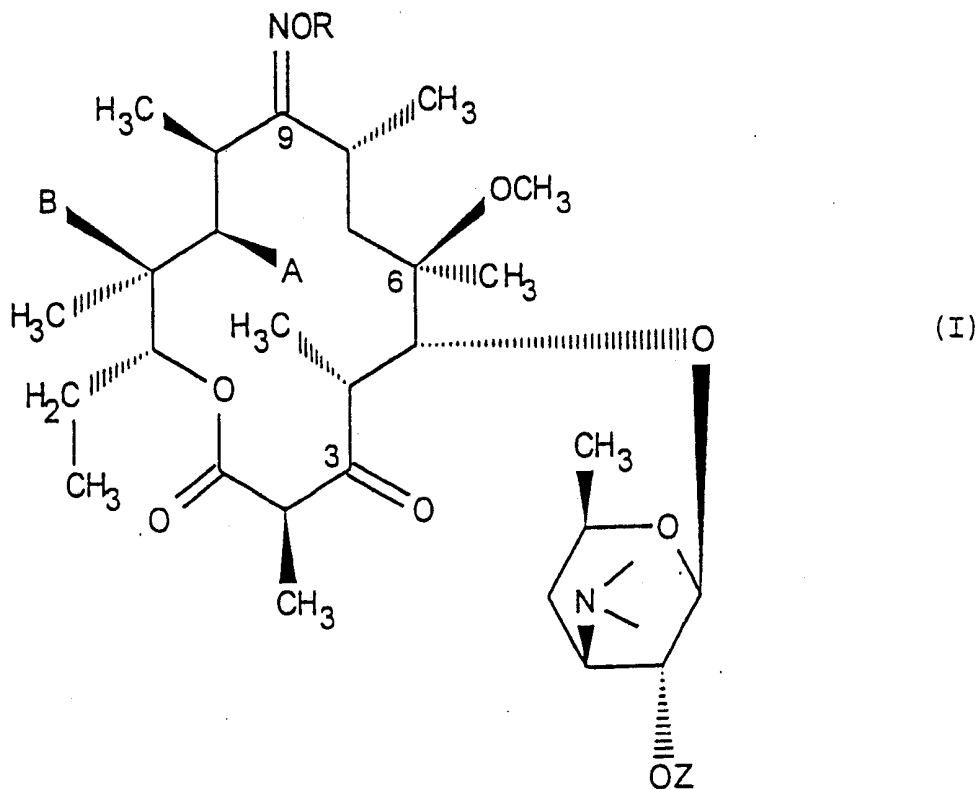
[54] 发明名称 新的红霉素衍生物、其制备方法及其作为药物的应用

[57] 摘要

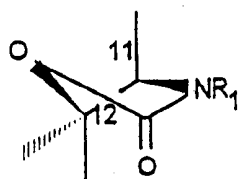
本发明涉及式(I)化合物及其盐,其中A和B与它们所连接的原子一起形成基团(a):其中R₁ = NH₂、NH-烷基、NH-链烯基、NH-炔基、(CH₂)_nAr、NH(NH₂)_nAr或N=CH(CH₂)_nAr,Ar =任选取代的芳基或杂芳基;R₁ = H,任选被一个或多个杂原子间隔、任选取代的烷基,任选取代的芳基或杂芳基。式(I)化合物具有有效的抗菌性能。 ∴



1.式(I)化合物及其酸加成盐,



5 其中 A 和 B 与它们所连接的原子一起形成基团:



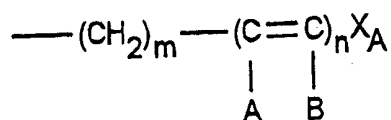
10 -R₁ 代表 NH₂ 基团或含有多至 18 个碳原子的 NH-烷基、NH-链烯基或 NH-炔基, 或(CH₂)_nAr 基团或 NH(CH₂)_nAr 或 N=CH(CH₂)_nAr 基团, 其中 n 代表包括 1-6 之间的整数, Ar 代表由选自甲基、羟基、甲氧基和卤基的基团任选取代的芳基或杂芳基,

Z 代表氢原子或含有多至 18 个碳原子的羧酸的其余部分;

且 R 代表:

- 氢原子,

- 含有至少一个氮原子并任选另一个杂原子的杂环基, 该杂环可以为芳族或非芳族、饱和或非饱和、单环或双环, 该杂环含有多至 12 个原子并任选在氮原子上被下述基团取代:



5

其中 m 代表包括 0-20 之间的整数, n 为 0、1、2 或 3, 且 A 和 B 可以是相同的或不同的, 代表氢原子或卤原子或含有多至 8 个碳原子的烷基或芳基, 双键的几何构型为 E 或 Z 或 E + Z 的混合物,

或者 A 和 B 在它们所连接的碳原子之间形成第三键,

10

并且 X_A 代表:

- 含有 6-20 个碳原子的饱和的或非饱和的、线性或支链的烷基, 上述烷基任选被一个或多个杂原子间隔, 并且任选为一个或多个卤原子所取代,

- 含有 3-8 个碳原子并任选被碳环芳基所取代的环烷基,

15

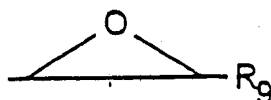
- 卤原子,

- $\text{C}\equiv\text{N}$ 基团,

- OR_3 、 COR_4 、 CO_2R_5 、 SR_6 、



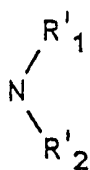
SO_2O_8 或



20

其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 代表氢原子, 含有多至 8 个碳原子的任选被一个或多个杂原子间隔、并且任选为一个或多个卤原子所取代烷基, 含有多至 14 个碳原子的可任选被一个或多个选自下列

的基团取代的碳环或杂环芳基或芳烷基：游离的、盐化的、酯化的或酰氨化的羧基、羟基、卤原子、硝基、 $C\equiv N$ 基团，含有多至12个碳原子的任选被一个或多个卤原子所取代的烷基、链烯基和炔基、O-烷基、O-链烯基和O-炔基、S-烷基、S-链烯基和S-炔基、SO-烷基、SO-链烯基、SO-炔基、 SO_2 -烷基、 SO_2 -链烯基、 SO_2 -炔基，含有多至14个碳原子的碳环或杂环芳基、O-芳基、S-芳基，下式基团：



R'_1 和 R'_2 可以是相同的或不同的，代表氢原子或含有多至12个碳原子的烷基、被上述芳基取代基之一所任选取代的芳基，

10 • NR_1R_2 基团，其中 R_1 和 R_2 可以是相同或不同的，代表氢原子或含有多至20个碳原子的烷基，含有多至8个碳原子的-CO-烷基或-CO₂-烷基，或含有多至14个碳原子的芳基、-CO-芳基或-CO₂-芳基芳烷基、-CO-芳烷基或-CO₂-芳烷基，被上述芳基取代基之一所任选取代的芳基，或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成3-8元环，该环任
15 选含有另一个杂原子并且被上述芳基取代基之一所任选取代，

•被一个或多个上述芳基的取代基任选取代的碳环芳基，

•含有一个或多个杂原子并且被一个或多个上述芳基的取代基任选取代的杂环芳基，

20 • $OC(Ar)_3$ 基团，其中Ar代表被一个或多个上述芳基的取代基任选取代的碳环芳基。

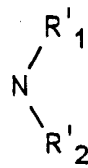
-线性、支链或环状烷基、链烯基或炔基，上述基团含有多至18个碳原子并任选被一个或多个下列基团所取代：

•羟基，

•卤素，

25 •氰基，

- 硝基,
 - 脘基,
 - 胍基,
 - 杂环基, 如上述定义,
- 5
- 最多含有 6 个碳原子的烷氧基、链烯氧基或炔氧基,
 - 最多含有 6 个碳原子的烷硫基、链烯硫基或炔硫基, 所述硫原子
任选被氧化成亚砷或砷,
- 芳基、芳烷基,
 - 芳氧基、芳烷氧基,
- 10
- 芳硫基、芳烷硫基, 所述硫原子任选被氧化为亚砷或砷,
 -



其中:

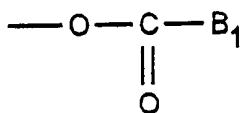
15 R'_1 和 R'_2 , 相同或不同, 代表氢原子, 含有多至 18 个碳原子的线性、支链或环状烷基、链烯基或炔基, 芳基或芳烷基, 这些 R'_1 和 R'_2 基团的每一个可任选被一个或多个下列基团所取代: 羟基, 含有多至 8 个碳原子的烷氧基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基或炔硫基, 氨基, 含有多至 4 个碳原子的一烷基, 含有多至 8 个碳原子的二烷基, 氰基, 游离的、酯化的或盐化的羧基, 含有多至 8 个碳原子的

20 酰基或氨基甲酰基, 被其中 alc 代表含有多至 4 个碳原子的烷基的 $Si(alc)_3$ 或 $Si(Oalc)_3$ 取代, 被如前所定义的杂环基取代, 或者 R'_1 和 R'_2 与它们所连接的氮原子一起形成含有多至 12 个原子的芳族或非芳族、饱和或非饱和的单或双环杂环基, 该杂环可任选含有另一个杂原子。

- 25
- 季铵基团,

•1,2-环氧乙基或 2,2-二甲基 1,2-环氧乙基或上述基团被亲核试剂开环后所产生的基团,

•



5 其中 B₁ 代表最多具有 6 个碳原子的烷基或烷氧基、或芳基、芳烷基、芳氧基或芳烷氧基,

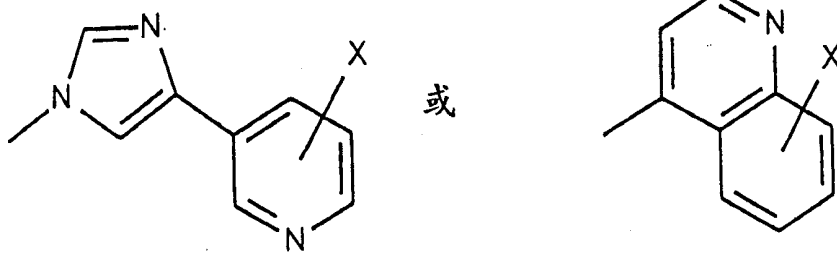
•游离的或被保护的甲酰基, 游离的、酯化的或盐化的羧基, 硫代氰酸酯, 酰基或氨基甲酰基,

10 •(CH₂)_nR', R' 代表氨基酸的其余部分, n 代表包括 0-6 之间的整数。

2. 如权利要求 1 所定义的式(I)化合物, 其中 Z 代表氢原子。

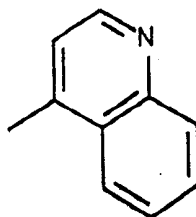
3. 如权利要求 1 或 2 所定义的式(I)化合物, 其中 R₁ 代表 NH(CH₂)_nAr 基团, n 和 Ar 的含义如权利要求 1 所述。

15 4. 如权利要求 1-4 中任何一项所定义的式(I)化合物, 其中 Ar 代表:



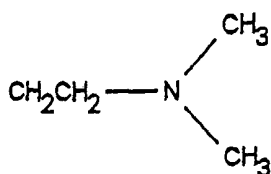
并且其中 X 代表氢原子、CH₃、OH、OMe 或卤原子。

5. 如权利要求 4 所定义的式(I)化合物, 其中 Ar 代表基团:

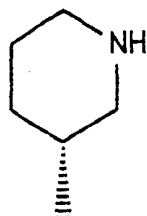


6. 如权利要求 3、4 或 5 所定义的式(I)化合物, 其中 n 为 3。

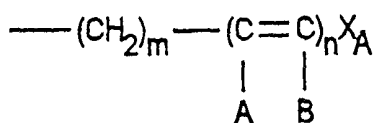
7. 如权利要求 1 所定义的式(I)化合物, 其中 R 代表氢原子、下式基团:



5 或基团:



任选在 N 原子上被下式基团取代:



10 其中 m 代表包括 0-20 之间的整数, n 为 0、1、2 或 3, 且 A 和 B 可以是相同的或不同的, 代表氢原子或卤原子或含有多至 8 个碳原子的烷基或芳基, 双键的几何构型为 E 或 Z 或 E + Z 的混合物, 或者 A 和 B 在它们所连接的碳原子之间形成第三键, 并且 X_A 代表:

15 •含有 6 - 20 个碳原子的饱和的或非饱和的、线性或支链的烷基, 上述烷基任选被一个或多个杂原子间隔, 并且任选为一个或多个卤原子所取代,

•含有 3 - 8 个碳原子并任选被碳环芳基所取代的环烷基,

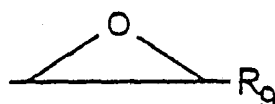
•卤原子,

•C≡N 基团,

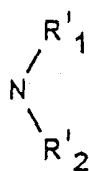
20 •OR₃、COR₄、CO₂R₅、SR₆、



SO₂O₈ 或



- 其中 R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 代表氢原子，含有多至 8 个碳原子的任选被一个或多个杂原子间隔、并且任选为一个或多个卤原子所取代烷基，含有多至 14 个碳原子的可任选被一个或多个选自下列的基团取代的碳环或杂环芳基或芳烷基：游离的、盐化的、酯化的或酰氨化的羧基，羟基，卤原子，硝基，C≡N 基团，含有多至 12 个碳原子的任选被一个或多个卤原子所取代的烷基、链烯基和炔基、O-烷基、O-链烯基和 O-炔基、S-烷基、S-链烯基和 S-炔基、SO-烷基、SO-链烯基、SO-炔基、SO₂-烷基、SO₂-链烯基、SO₂-炔基，含有多至 14 个碳原子的碳环或杂环芳基、O-芳基、S-芳基，下述基团：



- R'₁ 和 R'₂ 可以是相同的或不同的，代表氢原子或含有多至 12 个碳原子的烷基、被上述芳基取代基之一所任选取代的芳基，

- NR₁R₂ 基团，其中 R₁ 和 R₂ 可以是相同或不同的，代表氢原子或含有多至 20 个碳原子的烷基，含有多至 8 个碳原子的 -CO-烷基或 -CO₂-烷基，或含有多至 14 个碳原子的芳基、-CO-芳基或 -CO₂-芳基芳烷基、-CO-芳烷基或 -CO₂-芳烷基，被上述芳基取代基之一所任选取代的芳基，或者 R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元环，该环任选含有另一个杂原子并且被上述芳基取代基之一所任选取代，

- 被一个或多个上述芳基的取代基任选取代的碳环芳基，

•含有一个或多个杂原子并且被一个或多个上述芳基的取代基任选取代的杂环芳基，

•OC(Ar)₃基团，其中 Ar 代表被一个或多个上述芳基的取代基任选取代的碳环芳基。

5 8. 如权利要求 1 所定义的式(I)化合物，其名称如下：

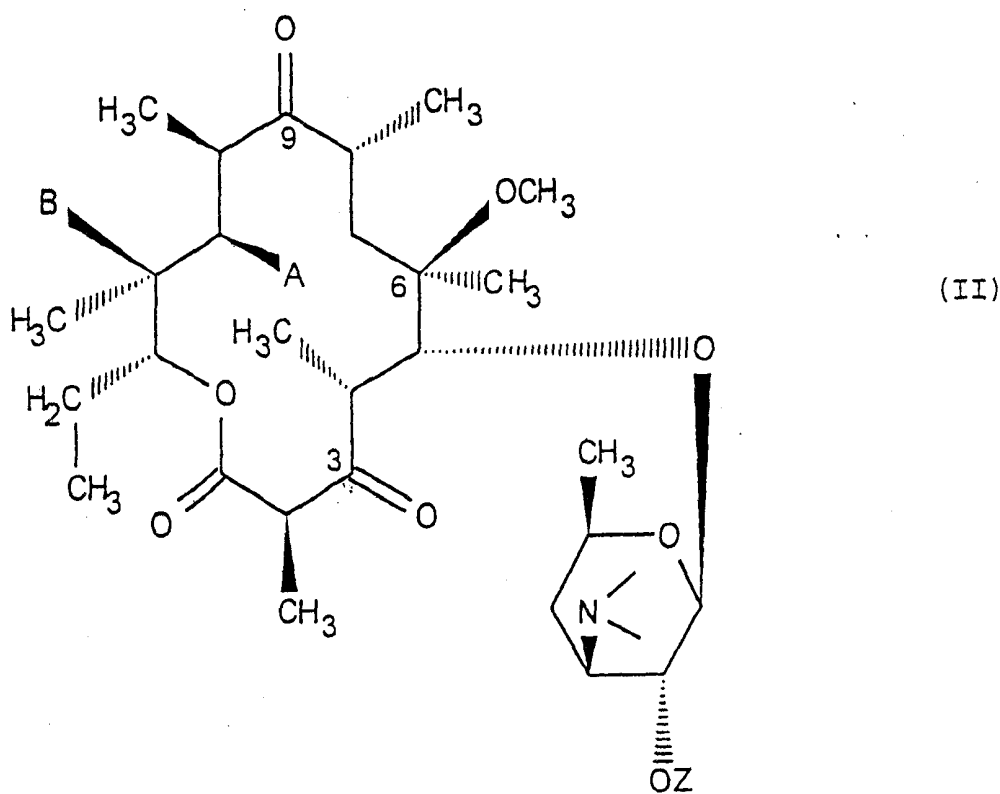
11,12-二脱氧-3-脱(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基 6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基-[[3-(4-喹啉基)]丙基]亚胍基]]红霉素的(9E) 9-[O-(3-哌啶基)脞]。

9. 如权利要求 1-7 的任何一项所定义的式(I)化合物作为药物。

10 10. 如权利要求 8 所定义的式(I)化合物作为药物。

11. 含有至少一种权利要求 9 或 10 所定义的药物作为活性成分的药用组合物。

12. 如权利要求 1 所定义的式(I)化合物的制备过程，其特征为使式(II)化合物：



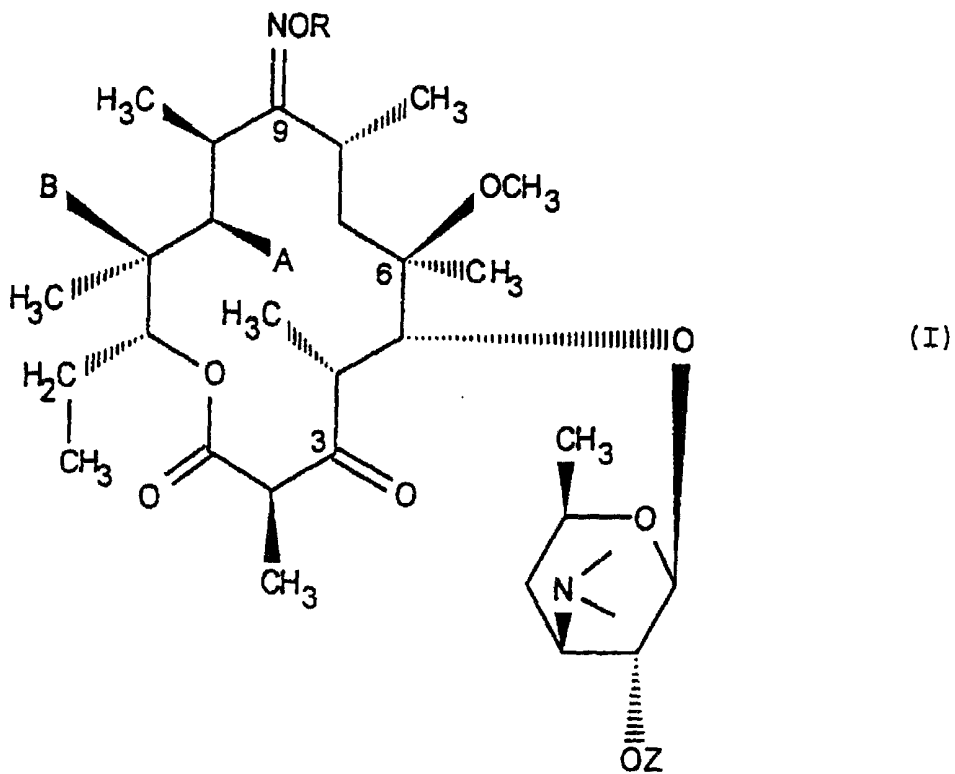
其中 A、B 和 Z 保留其前述定义，受式(III)化合物 HN_2OR 作用：
其中 R 保留其前述定义作用，以便获得相应的式(I)化合物，此后如果需要，使 2' 位的羟基游离出来和/或受酸作用以便于形成盐，和/或受修饰 R 基团的试剂作用。

说明书

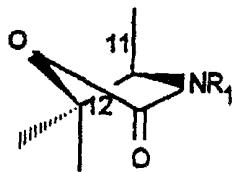
新的红霉素衍生物、其制备方法及其作为药物的应用

5 本发明涉及新的红霉素衍生物、其制备方法及其作为药物的应用。

本发明的主题为式(I)化合物及其酸的加成盐：



其中 A 和 B 与它们所连接的原子一起形成基团：



10

- R₁ 代表 NH₂ 基团或含有多至 18 个碳原子的 NH-烷基、NH-链烯基或 NH-炔基, (CH₂)_nAr 基团或 NH(NH₂)_nAr 或 N=CH(CH₂)_nAr 基团, 其中 n 代表包括 1 - 6 之间的整数, Ar 代表任选取代的芳基或杂芳基, Z 代表氢原子或含有多至 18 个碳原子的羧酸的其余部分,

且 R 代表:

- 氢原子,

- 含有至少一个氮原子并任选另一个杂原子的杂环基, 该杂环可以为芳族或非芳族、饱和或非饱和、单环或双环, 该杂环含有多至 12 个原子并任选在氮原子上被取代,

5

- 线性、支链或环状烷基、链烯基或炔基, 上述基团含有多至 18 个碳原子并任选被一个或多个下列基团所取代:

• 羟基,

• 卤素,

10

• 氰基,

• 硝基,

• 脒基,

• 胍基,

• 杂环基, 如上述定义,

15

• 最多含有 6 个碳原子的烷氧基、链烯氧基或炔氧基,

• 最多含有 6 个碳原子的烷硫基、链烯硫基或炔硫基, 所述硫原子任选被氧化成亚砷或砷,

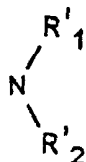
• 芳基、芳烷基,

• 芳氧基、芳烷氧基,

20

• 芳硫基、芳烷硫基, 所述硫原子任选被氧化为亚砷或砷,

•



其中:

R'_1 和 R'_2 , 相同或不同, 代表氢原子, 含有多至 18 个碳原子的线性、支链或环状烷基、链烯基或炔基, 芳基或芳烷基, 这些 R'_1 和 R'_2 基团的每一个可任选被一个或多个下列基团所取代: 羟基, 含有多至 8

25

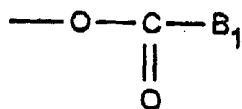


个碳原子的烷氧基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基或炔硫基，氨基，含有多至4个碳原子的一烷氨基，含有多至8个碳原子的二烷氨基，氧基，游离的、酯化的或盐化的羧基，含有多至8个碳原子的酰基或氨基甲酰基，被其中alc代表含有多至4个碳原子的烷基的Si(alc)₃或Si(Oalc)₃取代，被如前所定义的杂环基取代，或者R'₁和R'₂与它们所连接的氮原子一起形成含有多至12个原子的芳族或非芳族、饱和或非饱和的单或双环杂环基，该杂环可任选含有另一个杂原子。

•季铵基团，

10 •1,2-环氧乙基或2,2-二甲基1,2-环氧乙基或上述基团被亲核试剂开环后所产生的基团，

•



15 其中B₁代表最多具有6个碳原子的烷基或烷氧基，或芳基、芳烷基、芳氧基或芳烷氧基，

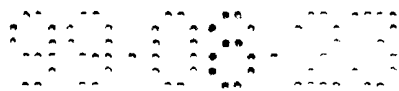
•游离的或被保护的甲酰基，游离的、酯化的或盐化的羧基，硫代氰酸酯，酰基或氨基甲酰基，

•(CH₂)_nR'，R'代表氨基酸的其余部分，n代表包括0-6之间的整数。

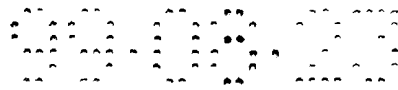
20 作为本发明衍生物与无机酸或有机酸的加成盐的实例，这里可以提及的形成盐的酸包括：乙酸、丙酸、三氟乙酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸和特别是硬脂酸、乙基琥珀酸或月桂基硫酸。

在本发明产物的定义中：

25 - 杂环基优选吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、奎宁环基、噁唑基、异噁唑基、吗啉基、吲哚基、咪唑基、



- 苯并咪唑基、三唑基、噻唑基、氮杂环丁烷基、氮杂环丙烷基。自然，在后面所提及的试验部分，可以优选提及的杂环基，
- 烷基、链烯基或炔基优选甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、癸基或十二烷基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、
- 5 环丁基、环戊基或环己基，
- 卤素优选氟或氯或溴，
 - 芳基优选苯基，
 - 杂芳基优选 $(C_6H_5)-(CH_2)_a$ ，a为包括1-6之间的整数如1，2，3或4，或萘基，
- 10 - 烷氧基优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、新戊氧基、正己氧基、仲己氧基、叔己氧基，
- 相应的烷硫基可以通过用硫原子代替氧原子、采用相同的值而应用，实例为：甲硫基、乙硫基.....而且，硫原子可以被氧化，实例为：
- 15 甲基亚磺酰基、甲基磺酰基.....
- 链烯氧基优选乙烯氧基、1-丙烯氧基、烯丙基氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、2-甲基-1-丁烯氧基、戊烯氧基、己烯氧基、3-甲基-2-丁烯氧基，
- 相应的链烯硫基可以通过用任选氧化的硫代替氧、采用相同的值而应用，
- 20 - 炔氧基优选乙炔氧基、炔丙基氧基、丙炔氧基、丁炔氧基、戊炔氧基、己炔氧基，
- 相应的炔硫基可以通过用任选氧化的硫代替氧、采用相同的值而应用，
- 25 - 芳氧基优选苯氧基、噻吩氧基、呋喃氧基、噻唑氧基、噻二唑氧基、噁唑氧基、四唑氧基、吡咯氧基、咪唑氧基、吡唑氧基、异噻唑氧基、异噁唑氧基、三唑氧基、噻三唑氧基、吡啶氧基，以及稠合的基团如苯并噻吩氧基、苯并呋喃氧基、吲哚氧基、苯并咪唑氧基，



- 相应的任选氧化的芳硫基当然也可以应用, 例如: 苯硫基、苯磺酰基、苯基亚磺酰基 ...

5 - 芳烷氧基优选苄氧基、苯乙基氧基、苯丙基氧基、噻吩基甲氧基、噻吩基乙氧基、噻吩基丙氧基、糠基氧基、呋喃基乙氧基、呋喃基丙氧基、噻唑基甲氧基、噻唑基乙氧基、四唑基甲氧基、噻二唑基甲氧基、噻二唑基乙氧基,

- 相应的任选氧化的芳烷硫基当然也可以应用,

在被保护的甲酰基中, 可以提及的较特殊的为缩醛类基团, 优选下列基团: 1,3-二氧戊环-2-基、二甲氧基甲基、二乙氧基甲基。

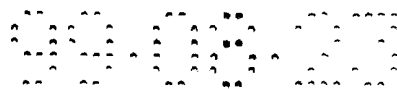
10 作为酯化的羧基, 下列基团可以提及: 最多具有7个碳原子的烷氧基羰基, 如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基。

15 也可以提及烷氧基烷氧基羰基, 如甲氧基甲氧基羰基、异丙氧基甲氧基羰基, 烷硫基甲氧基羰基如甲硫基甲氧基羰基、异丙硫基甲氧基羰基, 酰氧基烷氧基羰基如新戊酰氧基甲氧基羰基、乙酰氧基乙氧基羰基。

在与羧基形成的盐中, 可以提及的为钠盐、钾盐、锂盐、钙盐、镁盐、铵盐或与氨基有机碱如三甲基胺、二乙胺、三乙胺、三(羟基甲基)氨基甲烷形成的盐,

20 在酰基中, 可以特别提及的为乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、正-戊酰基、异戊酰基、叔戊酰基和新戊酰基。

在根据本发明优选的化合物中, 可以提及其中Z代表氢原子的化合物, 其中R₁代表NH(CH₂)_nAr基团, n和Ar保留其前述定义的化合物, 特别化合物为其中Ar代表下式基团的化合物:



并且 X_A 代表:

•含有 6 - 20 个碳原子的饱和的或非饱和的、线性或支链的烷基, 上述烷基任选被一个或多个杂原子间隔, 并且任选为一个或多个卤原子所取代,

5 •含有 3 - 8 个碳原子并任选被碳环芳基所取代的环烷基,

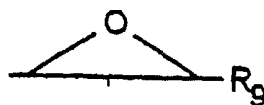
•卤原子,

• $C\equiv N$ 基团,

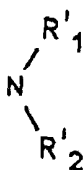
• OR_3 、 COR_4 、 CO_2R_5 、 SR_6 、



10 SO_2O_8 或



其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 代表氢原子, 含有多至 8 个碳原子的任选被一个或多个杂原子间隔, 并且任选为一个或多个卤原子所取代烷基, 含有多至 14 个碳原子的可任选被一个或多个选自下列的基团取代的碳环或杂环芳基或芳烷基: 游离的、盐化的、酯化的或酰氨化(amidifié)的羧基、羟基、卤原子、硝基、 $C\equiv N$ 基团, 含有多至 12 个碳原子的任选被一个或多个卤原子所取代的烷基、链烯基和炔基、O-烷基、O-链烯基和 O-炔基、S-烷基、S-链烯基和 S-炔基、SO-烷基、SO-链烯基、SO-炔基、 SO_2 -烷基、 SO_2 -链烯基、 SO_2 -炔基, 含有多至 14 个碳原子的碳环或杂环芳基、O-芳基、S-芳基, 下式基团:



R'_1 和 R'_2 可以是相同的或不同的, 代表氢原子或含有多至 12 个碳原子



的烷基，被上述芳基取代基之一所任选取代的芳基，

5 •NR₁R₂基团，其中R₁和R₂可以是相同或不同的，代表氢原子或含有多至20个碳原子的烷基，含有多至8个碳原子的-CO-烷基或-CO₂-烷基，或含有多至14个碳原子的芳基、-CO-芳基或-CO₂-芳基芳烷基、-CO-芳烷基或-CO₂-芳烷基，被上述芳基取代基之一所任选取代的芳基，或者R₁和R₂与它们所连接的氮原子一起形成3-8元环，该环任选含有另一个杂原子并且被上述芳基取代基之一所任选取代，

 •被一个或多个上述芳基的取代基任选取代的碳环芳基，

10 •含有一个或多个杂原子并且被一个或多个上述芳基的取代基任选取代的杂环芳基，

 •OC(Ar)₃基团，其中Ar代表被一个或多个上述芳基的取代基任选取代的碳环芳基。

本发明的尤其特别的主题为在后面试验部分中所给出的上述化合物的制备方法，并且尤其特殊的为实施例3的产物。

15 通式(I)的产物对革兰氏阳性菌如葡萄球菌属、链球菌属、肺炎球菌属具有非常好的抗菌活性。

20 所以本发明化合物可以作为药物用于治疗由敏感菌引起的感染中，特别在葡萄球菌属感染中，如葡萄球菌败血症、恶性脸部或皮肤葡萄球菌感染、脓性皮炎、脓毒性或化脓性创伤、疖、炭疽、蜂窝织炎、丹毒和痤疮，葡萄球菌感染如急性原发性或继发性流感咽峡炎、支气管肺炎、肺脓肿，链球菌感染如急性咽峡炎、耳炎、鼻窦炎、猩红热，肺炎球菌感染如肺炎、支气管炎、波状热、白喉、淋球菌感染。

25 本发明的产物也具有对抗由下列细菌所引起的感染的活性，所述细菌包括：流感嗜血杆菌、立克次氏体、支原体肺炎、衣原体、军团菌属、尿素原体、弓形体或分枝杆菌属细菌。

所以本发明的主题也为作为药物并且特别作为抗菌药物的如上定义的式(I)的产物及其与药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐。

本发明的更特别的主题为：实施例3的化合物及其药学上可接受

的盐作为药物，特别是抗菌药物。

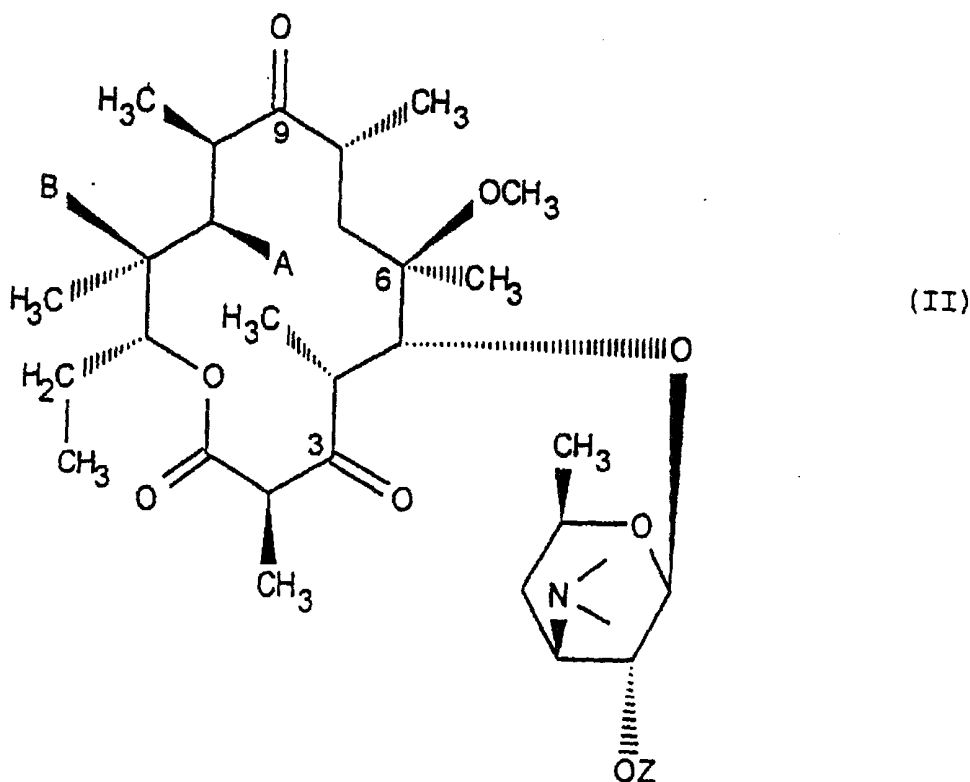
本发明的主题也为含有至少上述定义的药物之一作为活性成分的药学组合物。

上述组合物可以通过口腔内、直肠、胃肠外途径或局部途径如局部应用于皮肤或粘膜给药，但优选的给药途径为口腔内途径。

它们可以为固体或液体，为通常应用于人用药物的药用形式，例如：素片或糖衣片、胶囊、颗粒剂、栓剂、注射剂、软膏、霜剂、胶凝剂；它们根据通常方法制备。活性药物可以与在药用组合物中常用的辅料结合，所述辅料包括滑石粉、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可油、水溶性或非水溶性载体、动物或植物类的脂肪类化合物、石蜡衍生物、二醇类、各种润湿剂、分散剂或乳化剂、防腐剂。

上述组合物也可以为粉剂，将其溶于适当的载体如无热原无菌水中即时配制。

本发明的主题也为制备方法，其特征为使式(II)化合物：



其中 A、B 和 Z 保留其前述定义，受式(III)化合物：HN₂OR 的作用，



式(III)中 R 保留其前述定义, 以便于获得相应的式(I)化合物, 此后如果需要, 使 2' 位的羟基游离出来和/或受酸作用以便于形成盐, 和/或受修饰 R 基团的试剂作用.

5 根据欧洲专利 0676409 中所述方法可以制备用作原料的式(I)化合物. 在优选的实例中:

- 2' 位羟基的游离是由甲醇分解完成,
- 盐化是根据常规方法完成

10 此后将 11,12-二脱氧-3-脱((2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基)-6-O-甲基-3-氧代-12,11-(氧基羰基(2-(3-(4-喹啉基)丙基)亚胍基))红霉素称为产物 A, 该产物被公开于欧洲专利 0676409 的实施例 5.

15 实施例 1: 11,12-二脱氧-3-脱((2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基)-6-O-甲基-3-氧代-12,11-(氧基羰基(2-(3-(4-喹啉基)丙基)亚胍基))-红霉素的(E) 9-O-(苯基甲基)脞

20 将 1g 产物 A、25cm³ 乙醇、0.91g 苄基羟胺盐酸盐的混合物于回流下搅拌 10 天. 用乙酸乙酯提取, 然后用 10% 的氢氧化铵溶液洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发至干. 将所得产物层析, 用二氯甲烷、甲醇、氢氧化铵混合物(97-3-0.4)洗脱. 所得 0.69g 产物经硅胶层析纯化, 用二氯甲烷、异丙醇、氢氧化铵混合物(94-6-0.4)洗脱. 将所得 120mg 产物溶于乙醚, 滤出沉淀, 然后蒸发至干, 溶于乙酸乙酯, 用氢氧化铵洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发至干. 获得 90mg 所需产物.

NMR CDCl₃ ppm

25 0.78 (t): CH₃-CH₂; 0.98 (d): 8-Me; 1.09 (d): 10-Me; 1.27 (d): 5'-Me; 1.31 (d): 2-Me; 1.43 和 1.46: 6 和 12-Me; ~1.25 和 1.69: 4' 位上的 CH₂; ~1.40 和 1.60: 7 位上的 CH₂; ~1.55 和 1.95: CH₂ 中心链; 2.29 (s): N(Me)₂; ~2.33 和 2.80 (m): -5.84 (t): CH₂NH; 2.48 (m): H'₃; 2.66 (q): H₁₀; 2.70 (s): 6-OMe; 3.09 (m): H₅; 3.20 (dd): H'₂; 3.10-3.30: CH₂C=; 3.55

(m): H'₅; 3.78 (m): H₈ -->E 异构体; 3.87 (s): H₁₁; 3.88 (q): H₂; 4.29: H'₁ 和 H₃; 4.87 (d)和 4.98 (d): OCH₂Φ; 5.02 (dd): H₁₃; 7.15 - 7.30: 苯基和 H₃ 喹啉; 7.51 和 7.67: H₆ 和 H₇-8.09 和 8.03: H₅ 和 H₈: 喹啉; 8.78 (d): H₂.

5

实施例 2: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基-α-L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基[[3-(4-喹啉基)丙基]亚胼基]]-红霉素的 9(E) 9-脞

将 1g 产物 A、25cm³ 乙醇及 311mg 羟胺盐酸盐的混合物于 105
10 °C 搅拌 6 周, 然后经硅胶层析, 用二氯甲烷、甲醇、氢氧化铵混合物 (92-8-0.6) 洗脱。将所得产物蒸发至干, 溶于乙酸乙酯, 用 5% 的氢氧化铵溶液洗涤, 干燥并蒸发至干。所得 1.029g 产物经硅胶层析纯化, 用二氯甲烷、甲醇、氢氧化铵混合物 (94-4-0.4) 洗脱。将所得 430mg 产
15 物经硅胶层析纯化, 用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵混合物 (94-4-0.4) 洗脱。获得 272mg 所需产物。

NMR CDCl₃ ppm

0.86 (t): CH₃-CH₂; 1.06(d1)-1.19 (d)-1.29 (d)-1.33 (d)-1.38 (d): CH₃-CH's; 1.51 (s)-1.60 (s) 6 和 12 Me; 2.28 (s): N(Me)₂; 2.47 (m): H'₃; 2.73 (q1): H₁₀; 2.84 (m): CH₂-NH; 2.89 (s): 6-OMe; 2.90-3.15: CH₂-O=; ~3.14 (m); H₄; 3.24 (dd); H'₂; 3.58 (m): H'₅; 3.92 (s): H₂; 3.95 (s): H₁₁; - 3.95 (m): H₈ --> E 异构体; -4.31: H'₁ 和 H₅; 5.09 (dd): H₁₃; 6.75 (d): H₃; 8.35 (d): H₂; 7.43 和 7.61 : H₆ 和 H₇-7.89 和 7.99: H₅ 和 H₈: 喹啉; ~6.20 和 11.45: OH 脞和 NH; +醚~1/3 摩尔。

25 实施例 3: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基-α-L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基[[3-(4-喹啉基)丙基]亚胼基]]-红霉素的(9E) 9-[O-(3-哌啶基)脞]

将 8cm³ 的 0.5N 盐酸乙醇溶液加到含有 1.12g N-甲基苄基-3-羟胺



哌啶和 5cm³ 乙醇的溶液中。向所得溶液中加入 1g 产物 A 的 10cm³ 乙醇溶液。回流下搅拌 4 天。再加入 0.76g 羟胺的 5cm³ 乙醇溶液，通过加入盐酸和乙醇将 pH 调节至~3.5。然后蒸发至干，溶于乙酸乙酯中，用氢氧化铵溶液洗涤，干燥并蒸发至干。用乙酸乙酯、三乙胺混合物
5 (95-5)为洗脱剂纯化。得到 585mg 产物。

将上述 357mg 产物 B 溶于含有 10cm³ 乙醇和 53mg 钯炭的溶液中。在氢气下搅拌 5 小时，然后过滤，用乙醇洗涤并蒸发至干。硅胶层析纯化，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵混合物(96-4-1)洗脱。获得 150mg 产物。

10 NMR CDCl₃ ppm

=NH-O-CH=, 局部化的; 0.73 (t)-0.76 (t): CH₃-CH₂; 1.00 (d): 8-Me; 1.14 (d): 10-Me; 1.26 (d): 5'-Me; 1.30 (d): 4-Me; 1.36 (d): 2-Me; 1.42-1.47: 6 和 12-Me; 2.27 (s) N(Me)₂; 2.69-2.71: 6-OMe; 2.45 (m): H'₅; ~2.71 (掩盖的): H₁₀; 3.08 (m): H₄; 3.19 (dd): H'₂; ~2.79 (m): CH₂NHNC; 15 2.65-3.35: CH₂N 和 CH₂Φ's; 3.55 (m): H'₅; 3.74 (m): H₈--> DE, 似乎不缺; 3.82-3.98 : O-CH=; 3.87 (s): H₁₁; 5.03 (dd): H₁₃; 3.89 (q): H₂; 6.06-6.10: NH-NC=O; ~7.31: H₃; 8.77: H₂-7.52 和 7.66: H₆和 H₇--8.09 和 8.12: H₅和 H₈: 喹啉。

20 实施例 4: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基-α-L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基[[3-(4-喹啉基)丙基]亚胍基]]-红霉素的(9E) 9-[O-(4-哌啶基)脞]

于回流下将含有 311mg 产物 A、10cm³ 乙醇、400mg N-甲基苄基 4-羟胺哌啶的溶液搅拌 9 天。蒸发至干后，用乙酸乙酯萃取，然后用 5% 的氢氧化铵水溶液洗涤，经硫酸镁干燥并蒸发至干。将所得
25 760mg 产物经硅胶层析，用乙酸乙酯-三乙胺混合物(98-2)洗脱。得到 170mg 产物。将 105mg 上述产物、6cm³ 甲醇、15mg 钯炭的混合物于氢气下搅拌 4 小时。然后过滤，洗涤并蒸发至干。纯化后获得 69mg 所需产物。



实施例 5: 11,12-二脱氧-3-脱[2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基-氧基]-6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基[[3-(4-喹啉基)丙基]亚胍基]]-红霉素的(E) 9-(O-2-溴代乙基)脞

5 将含有 303mg 产物 A 和 1000mg $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{ONH}_2, \text{HBr}$ 的溶液于回流下搅拌 14 天。蒸发至干后, 溶于乙酸乙酯, 然后用 5% 的氢氧化铵溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发至干。将所得 550mg 产物经硅胶层析, 用乙酸乙酯三乙胺混合物(98-2)洗脱。获得 60mg 所需产物。

NMR CDCl_3 , ppm

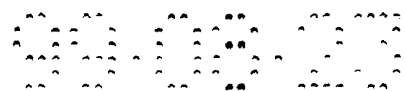
0.79 (t): $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1.02 (d)-1.13 (d)-1.2 (dd)-1.30 (d)-1.36 (d) -1.30
10 (d)-1.36 (d)-1.43-1.48: 6 和 12-Me; 2.27 (s): $\text{N}(\text{Me})_2$; 2.45 (m): H'_3 ; 2.70
(s): 6-OMe; ~ 3.08 (m); H_4 ; 3.19 (dd); H'_2 ; ~ 3.19 (dd); H'_2 ; ~ 3.27 (m): H_{10} ;
2.4 3.0-3.27 (m): $\text{CH}_2\text{-C}$ 和 CH_2NH ; 3.45 (t): CH_2Br ; 3.54 (m): H'_5 ; 3.73
(m): $\text{H}_8 \rightarrow \text{E}$ 异构体; 3.88 (s): H_{11} ; 3.88 (q): H_2 ; 4.1-4.3 : $\text{CH}_2\text{ON}=\text{}$; 4.29:
15 H'_1 和 H_5 ; 5.03 (dd): H_{13} ; 5.88 (t): NHCH_2 ; 7.29 (d): H_3 ; 7.53 和 7.68 : H_6
和 H_7 -8.09 和 8.13: H_5 和 H_8 -8.78: H_2 : 喹啉。

实施例 6: 11,12,-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]-6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基[[3-(4-喹啉基)丙基]亚胍基]]红霉素的(E) 9-[O-[2-[(4-苯基丁基)氨基]乙基]脞

20 于室温下, 将前一实施例中制备的 144mg 产物和 1.41g 的 4-苯基丁胺的混合物搅拌 2 天。所得产物经硅胶层析, 用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵混合物(96-4-1)洗脱, 然后第二次纯化, 用乙酸乙酯三乙胺混合物(95-5)为洗脱剂。得到 66mg 产物。

NMR CDCl_3 , ppm

0.78 (t): $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 0.99 (d): 8 位上的 CH_3 ; 1.12 (d): 10 位上的
25 CH_3 ; 1.24 (d): 5'位上的 CH_3 ; 1.30 (d): 4 位上的 CH_3 ; 1.36 (d): 2 位上
的 CH_3 ; 1.40 和 1.46 (s): 6 和 12 位上的 CH_3 ; 2.27 (s): $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 2.69 (s): 6
位上的 CH_3O ; 2.46 (m): H'_3 ; ~ 1.20 (m) ~ 1.70 (m): 4'位上的 CH_2 ; ~ 1.40
(m) ~ 1.70 (m): 7 位上的 CH_2 ; 1.60 (m) ~ 1.95 (m): 14 位上的 CH_2 ; 1.50



2.10 (m): 链的 CH₂'s 中心; 2.61 (m): 4H-2.70-3.30 (m): N-CH₂'s 和 CH₂-Ar's; ~2.69 (掩盖的): H₁₀; 3.07 (m): H₄; 3.19 (dd, J = 10 和 7.5): H₂'; 3.54 (m): H₅'; 3.67 (m): H₈; 3.86 (s): H₁₁; 3.87 (q): H₂; 3.92-4.08 (m): O-CH₂-CH₂; 4.27 (m): H₁' + H₅; 5.02 (dd): H₁₃; 5.99 (t): 移动的 1H.

5 实施例 7: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)-氧基]-6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基[[3-(4-喹啉基)丙基]亚胍基]]红霉素的(E) 9-[O-[2-(二甲氨基)乙基]脞]

将实施例 5 中得到的 250mg 产物的 10cm³ 二甲胺的 33 % 乙醇溶液于 75 °C 搅拌 1 小时。经硅胶层析, 用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵混合物(96-4-1)洗脱。所得产物 210mg 溶于乙酸乙酯中, 用 5 % 氢氧化铵水溶液洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发至干。得到 190mg 所需产物。

NMR CDCl₃ ppm

0.78 (t): CH₃-CH₂; 3.07 (m): H₄; 3.88 (q): H₂.

实施例 8:

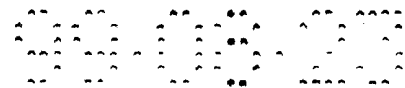
15 通过如前面的操作方法, 制备化合物 A 的 9-甲基脞, 用化合物 A 和 CH₃ONH₂ 为原料。

20 实施例 9: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,12-[氧基羰基-[[3-(4-喹啉基)丙基]亚胍基]]红霉素的(E) 9-[O-[2-[4-(3-吡啶基)-1H-咪唑-1-基]乙基]脞]

用实施例 5 的产物为原料, 通过如实施例 6 相同的操作, 用吡啶并咪唑制备该化合物。

25 实施例 10: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基-(亚胍基)]红霉素的(E) 9-[O-3-哌啶基]

阶段 A: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基(亚胍基)红霉素的(E) 9-[O-[1-[(苯基甲氧基)羰基] 3-哌啶基]脞]



于室温下，将 1.19g 的 N-甲基苄基 3-羟胺哌啶与 10ml 乙醇中的 1g 的 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基(亚胍基)红霉素(如欧洲专利申请 EP 0676409 所述获得)混合。于 105 °C 加热 6 天，然后减压除去溶剂，将残留物溶于乙酸乙酯，用水洗涤，干燥并蒸发除去溶剂。
5 硅胶层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵 96-4-0.5)后，得到 1g 所需产物。

阶段 B: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基(亚胍基)红霉素的(E) 9-[O-3-哌啶基]

于室温下，在 150mg 活性钨炭存在下，将得自阶段 A 的 250mg 产物与 10ml 二氯甲烷混合。于室温下氢化并搅拌 24 小时，然后过滤，用二氯甲烷洗涤，减压蒸发溶剂，残留物经硅胶层析(洗脱剂: 二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵 92-8-0.5)，得到 166mg 产物，将其溶于乙酸乙酯，
15 用稀的氢氧化铵洗涤，干燥，蒸发溶剂，得到 130mg 所需的产物。

NMR CDCl₃, ppm

0.85: CH₃-CH₂; 1.00 : 8-Me; 1.16 : 10-Me; ~1.27 : 5'Me 和 4Me;
1.35 : 2-Me; 1.27 和 1.45: 6-Me 和 12-Me; 2.27: NMe₂; 2.48 : H₃'; 2.68 : H₁₀;
2.70 : 6-OMe; ~2.70-2.83-3.08: CH₂-NH's; 3.08 : H₄; 3.19 : H₂';
20 3.55 : H₅'; ~3.72 : H₁₁; ~3.72 (m): H₈→E 异构体; 3.85: H₂; 3.92 : O-CH <;
4.24: H₅; 4.31: H₁'; 5.06: H₁₃.

实施例 11: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基-(丙基亚胍基)]红霉素的(E) 9-[O-3-哌啶基]

阶段 A: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基-(丙基亚胍基)]红霉素的(E) 9-[O-[1-[(苄基甲氧基)羰基] 3-哌啶基]胍]

在 50 μ l 丙醛和 52mg 冰醋酸存在下，于室温下将得自实施例 10

阶段 A 的 250mg 产物的 5ml 甲醇液搅拌 24 小时。然后加入 55mg 氟基硼氢化钠，并于室温下搅拌 3 天，加入乙酸乙酯，再用 N 的碳酸钠水溶液及水洗涤，干燥，减压蒸发溶剂，残留物经硅胶层析(洗脱剂：二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵 96-4-0.5)，得到 262mg 所需的化合物。

5 阶段 B: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基(丙基-亚胍基)红霉素的(E) 9-[O-3-哌啶基脒]

10 用在 10ml 二氯甲烷中的得自前面阶段 A 的产物 262mg、150mg 活性钯炭为原料，采用如实施例 10 阶段 B 相同的方法该操作。纯化后，得到 136mg 所需产物。

NMR CDCl₃ ppm

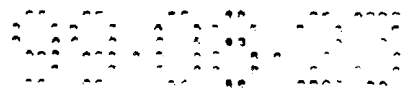
0.86 : H₁₅; 0.97 : CH₃; 1.00 : 8Me; 1.13 : 10Me; 1.26 : 5'Me; 1.3 : 4Me; 1.36 : 2Me; 1.39 : H₇; 1.42-1.47 : 6Me 和 12Me; 1.53 : CH₂; 1.63 : 4''; 1.64-1.46 : 5''; 1.68-1.23 : 4'; 1.97-1.56 : H₁₄; 2.28 : NMe; 2.47 : 3'; 15 2.66 : H₁₀; 2.68 : CH₂; 2.7-2.83 : 6''; 2.72 : 6OMe; 3.07-2.78 : 2''; 3.09 : H₄; 3.19 : 2'; 3.55 : 5'; 3.74 : H₈; 3.87 : H₁₁; 3.88 : H₂; 3.9 : 3''; 4.27 : H₅; 4.29 : 1'; 5.06 : H₁₃; 5.87 : NH.

20 实施例 12: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基-[(3-苯基-丙基)亚胍基]]红霉素的(E) 9-[O-3-哌啶基脒]

 阶段 A: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基-[(3-苯基丙基)亚胍基]]红霉素的(E) 9-[O-[1-[(苯基甲氧基)羰基] 3-哌啶基]脒]

25 用得自实施例 10 阶段 A 的 311 mg 产物、99 mg 苯丙醛、66mg 乙酸的 10ml 甲醇为原料，然后用 69mg 的氟基硼氢化钠，采用实施例 11 阶段 A 相同的方法该操作。层析后，得到 270mg 所需产物。

 阶段 B: 11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-己吡喃核糖基)氧基]6-O-甲基-3-氧代-12,11-[氧基羰基[(3-苯基-丙基)



亚胼基)]红霉素的(E) 9-[O-3-哌啶基胼]

以 270mg 上面阶段的产物、 100mg 活性钼炭和 10ml 甲醇为原料, 采用实施例 10 阶段 B 相同的方法操作. 纯化后, 得到 83mg 所需产物.

5 NMR CDCl₃ ppm
0.85 : CH₃-CH₂; 1.00 : 8Me; 1.12 : 10Me; 1.22-1.68 : 4'位上的 CH₂;
1.26 : 5'Me; 1.3 : 4Me; 1.36 : 2Me; 1.38-1.7 : 7 位上的 CH₂; 1.39 : H₇;
1.41-1.47 : 6Me 和 12Me; 1.52-2 : 环 CH₂C; 1.57-1.95 : CH₂-CH₃; 1.83 :
中心 CH₂; 2.28 : NMe₂; 2.45 : 3'; 2.67-2.87 : H₁₀ 和 6-OMe; 2.68 : CH₂;
10 3.1 : H₄; 3.18 : 2'; 3.55 : 5'; 3.73 : H₈; 3.86 : CH-OH; 3.87 : H₁₁; 3.88 : H₂;
3.9 : 3''; 4.27 : H₅; 4.29 : 1'; 5.07 : H₁₃; 7.15-7.25 : 苯基.

药用组合物的实施例

制备含有下列物质的组合物:

15 实施例 3 的产物-----150mg
辅料 q.s.p.-----1g
辅料包括: 淀粉、滑石粉、硬脂酸镁.

本发明产物的药理学研究

20 在液体介质中稀释的方法

准备一系列试管, 其中分配有相同量的无菌营养介质. 将增加量的待研究产物分配到每一试管中, 然后每一试管都用菌株接种. 在 37 °C 加热的培养箱中孵育 24 小时后, 采用透射法评价发育的抑制, 该法可以测定最小抑制浓度(C.M.I.), 以 μg/cm³ 表示.

25 得到下列数据:

革兰氏阳性菌株	
产物	实施例 3
金黄色葡萄球菌 011UC4	0.3



酿脓链球菌 组 A 02A1UC1	0.08
无乳链球菌 组 B 02B1HT1	0.08
粪链球菌 组 D 02D2UC1	0.08
屎肠球菌 组 D 02D3HT1	0.08
缓症链球菌 02mitCB1	0.04
无乳链球菌 组 B 02B1SJ1	0.08
血链球菌	0.08
肺炎链球菌 032UC1	≤ 0.02
肺炎链球菌 030GR20	0.04
肺炎链球菌 030PW23c	0.08
肺炎链球菌 030RO1i	0.08
肺炎链球菌 030SJ1c	0.15