

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

199900 B

(51) Int CP⁵

C 12 P 17/18

C 12 P 1/06

A 61 K 31/335

A 01 N 43/90

(22) Bejelentés napja: 85.06.04. (21) (2207/85)

(30) Bejelentés elsőbbsége: US 1984.06.05.

(617.649, 617.650)

(83) NRRL 15773

(40) Közzététel napja: 1987.11.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.03.28.

(72) Feltalálók:

Wood Irwin Boyden, Ardley, Pennsylvania,
Pankavich John Anthony, Trenton, New Jersey,
Carter Guy Thomas, Torrey Margaret Jennings,
Greenstein Michael, Suffern, New York, US

(73) Szabadalmaz:

American Cyanamid Company, Wayne,
New Jersey, US

(54) Eljárás biológiailag aktív, LL-F28249 jelű új anyagok és hatóanyagként ezeket tartalmazó állatgyógyászati készítmények előállítására, továbbá hatóanyagként a fenti anyagokat tartalmazó nematocid, inszekticid és akaricid készítmények

(57) KIVONAT

A biológiailag aktív anyagokat a találmány szerint *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* NRRL 15773 mikroorganizmus törzsszel, aerob körülmények közötti fermentálással állítják elő. Az így nyerhető LL-F28249 α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν és ω jelzésű új, biológiailag aktív anyagok melegvérű állatokban belféreg-, szeltlábú külső élősködő- és atka-fertőzések elleni hatással rendelkeznek, fenti hatásuk következtében takarmányadalékként vagy takarmány-premixként használhatók.

Növényi fonalféreg, továbbá egyéb növényi kártevők elleni hatásuk következtében pedig nematocid, inszekticid és akaricid szerek hatóanyagként is alkalmazhatók.

HU 199900 B

A találmány tárgya eljárás az összefoglalóban LL-F28249 jelzésű új anyagok előállítására, *Streptomyces cyaneogriseus* subsp. *noncyanogenus* LL-F28249 (NRRL 15773) mikroorganizmus-törzzsel végzett fermentálással. A találmány tárgya továbbá eljárás melegvérű állatok bélféreg-, szelülábú külső élősködő- és atka-fertőzéseinek megelőzésére, kezelésére és gyógyítására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, ahol a készítmények hatóanyaga egy LL-F28249 α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν és w jelzésű anyag vagy ezek elegye, például maga a fermentációs tápközeg, vagy a teljes fermentációs biomassa. (Fermentációs tápközeg alatt a fermentált tenyésztet felülúszóját, fermentációs biomassa alatt pedig a sejttömeget és a felülúszót együtt értjük.)

A találmány szerinti eljárással előállított anyagok, illetve elegyeik növényi fonalférgek ellen is hatásosak, továbbá inszekticid szerként is használhatók.

A fent említett betegségek nemcsak pusztító hatásúak, hanem a húsfőzeléket – például sertést, juhot, szarvasmarhát, kecskét, nyulat és baromfit – tenyésztő gazdáknak súlyos gazdasági problémákat és veszteségeket okoznak. A fenti betegségek ezenkívül súlyos gondot okoznak a háziállatok – például lovak, kutyák, macskák – körében is. Noha a fenti betegségeket már régebben felismerték, és van is gyógyszeres kezelésükre és/vagy megelőzésükre, a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok, melyeket egy eddig ismeretlen mikroorganizmus termel, újak a fenti betegségek megelőzése, kezelése és gyógyítása területén.

A 3.950.360. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Aoki és munkatársai *Streptomyces* mikroorganizmussal fermentált anyagokat ismertetnek, amely vegyületek inszekticid és akaricid szerek hatóanyagaként használhatók. A mikroorganizmusok azonosítására szolgáló jellemzők alapján azonban megállapíthatjuk, hogy a találmány szerinti eljárásban használt mikroorganizmus különbözik a fenti mikroorganizmustól, és így a találmány szerinti eljárással előállított biológiailag aktív vegyületek egy teljesen eltérő mikroorganizmusból származnak. A fenti szabadalmi leíráson kívül egész sor amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás foglalkozik a *Streptomyces avermitilis* fermentálásával nyerhető vegyületekkel – így a 4.171.314 (Chabala és munkatársai); 4.199.569

(Chabala és munkatársai); 4.206.205 (Mrozik és munkatársai); 4.310.519 (Albers-Schonberg); 4.333.925 (Bush és munkatársai) számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások – azonban a fenti mikroorganizmus sem azonos a találmány szerinti eljárásban használt mikroorganizmussal. A 4.423.209. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (Mrozik és munkatársai) olyan eljárásra vonatkozik, amelynek segítségével néhány kevésbé kívánatos fenti vegyület előnyösebb vegyületté alakítható.

Azonban az LL-F28249 α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν és w jelzésű biológiailag aktív vegyületek egy újonnan felfedezett, korábban nem tenyésztett mikroorganizmus segítségével állíthatók elő. Tehát a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek és/vagy a *Streptomyces cyaneogriseus* ssp. *noncyanogenus* NRRL 15773 mikroorganizmus fermentálva vagy teljes fermentációs biomasszája –, melyeket összefoglalóan hatóanyagnak nevezünk – erőteljesen gátló, és hatásosan gyógyítják és/vagy megelőzik a melegvérű állatok fent említett súlyos betegségeit.

Az LL-F28249 NRRL 15773 jelzésű mikroorganizmus teljes neve a genus, species és subspecies megnevezésével *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus*; azonban az egyszerűség kedvéért a leírásban és az igénypontokban a fenti jelzést használjuk.

A találmány szerinti eljárásban használt törzs a *Streptomyces* genushoz tartozik, morfológiája és sejt-kémiaja (L-izomer diamino-pimelinsav tartalma) alapján. A törzs morfológiai és fiziológiai tulajdonságai alapján az ISP 5534 (ATCC 27426 által képviselt *S. Cyaneogriseus*hoz hasonlít. Ezután összehasonlítottuk a szürke légmicélium-képződést és oldható pigment termelést (A. táblázat) és a síma kondidiumok csavarodott láncait (3–25 spóra/lánc). A találmány szerinti eljárásban használt törzs kék oldható pigment termelés szempontjából negatív, míg az összehasonlításhoz használt ISP 5534 pozitív. A törzsek szénhidrát-hasznosítása az ISP-tesztekben hasonló, arabizónt, fruktózt, glükózt, ramnózt és xilózt hasznosítanak, míg inozitot, raffinózt és szacharózt nem (az ISP 5534 gyengén hasznosítja). Azonban a fenti törzsek az 53 féle Gordon-tesztből néhányban különböznek, mint az a B. táblázat adataiból látható. A fenti különbségek alapján a találmány szerinti eljárásban használt F28249 mikroorganizmust egy külön alfajba sorolhatjuk.

A. táblázat:

F 28249 és ISP 5534 összehasonlítása ISP morfológiai teszttel
(a színeket jelölő számok az NBS-ISCO-ból származnak)

Tápközeg	F28249	ISP 5543
élesztő-maláta (ISP – 2)	L.m. ¹ középszürke (256) V.m. ² világos sárgásbarna (75) sötét sárgásbarna O.p. ³ világos barna	világos-középszürke (264-265) világos sárgás-barnás-fehér – feketés-kék (188) világos barna

A. táblázat folytatása:

szervetlen sók – keményítő (ISP – 4)	L.m. világos olivászürke (112) – középszürke (265) V.m. mélyszürke – fekete (266 – 267) O.p. szürkés-sárgás-barna	középszürke (265) szürke – liláskék (204) nincs
Glicerín- -aszparagin (ISP – 5)	L.m. fehér (263) – sárgás- -szürke (93) V.m. fekete (267) – vilá- gos olivabarna ((96) O.p. gyengén barnás	fehér (263) – világos szürke (264) szürke – liláskék (203 – 204) világos sárgás-szürke
Zabliszt (ISP – 3)	L.m. sárgás-szürke (93) V.m. színtelen O.p. gyengén sárgás	nincs színtelen nincs

¹ = légmicélium; ²: vegetatív micélium; ³: oldható pigment.

B. táblázat
F28249 összehasonlítása az ISP 5534 törzssel
(Gordon-teszt)

	F28249	ISP 5534	
Szaporodás			25
szalicinen	±	–	
10 °C-on	–	+	30
45 °C-on	+	–	
Ureáz-termelés	+	–	
Mukát dekarboxilez	–	+	
Savtermelés			
raffinóz	–	+	35
szaccharóz	–	+	

Mindkét törzs adja a következő reakciókat:

pozitív: kazein, hipoxantin, xantin, tirozin, ad-
renin, burgonyakeményítő, zselatin és eszkuin
hidrolizálása; foszfátáz-termelés; lizozimmal
szemben érzékenység; acetát, citrát, laktát, male-
át, oxalát és propionát dekarboxilezése; arabi-
nózból, cellobiózból, dextrinből, fruktózból, ga-
laktózból, glükózból, glicerinnél, laktózból, mal-
tózsból, mannózból, α-metil-D-glükózidból, ram-
nózból, szalicinnél és trehalózból savtermelés;

negatív: nitrát-reduktáz termelés; benzoát és
tartarát dekarboxilezés; adonitból, dulcitolból,
eritritből, inozitból, mannitból, szorbitból, β-
metil-D-xilozidból savtermelés; szaporodás 5%
nátrium-klorid jelenlétében.

Találmányunk célja tehát olyan anyagok előál-
lítása, amelyek melegvérű állatok – így húsállat-
ok, például baromfi, szarvasmarha, juh, sertés,
nyúl; és háziállatok, például ló, kutya, macska
– bélféreg-, széklet- és élősködő- és atka-

fertőzéseinek megelőzésére és gyógyítására al-
kalmazhatók.

További célunk a fenti anyagokat tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítása.

Ezen kívül célunk volt rovarkártevők ellen ha-
tásos készítmények előállítása is.

Az LL-F28249 α, β, γ, δ, ε, ζ, η, θ, ι, κ, λ, μ, ν
és w antibiotikum-komponensek termelésére
alkalmas *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* (LL-F28249, NRRL 15773 letéti számú)
törzset dél-ausztrália kerti homokból izoláltuk.

Tapasztalataink szerint a fenti célokra alkal-
mas anyagot a *Streptomyces cyaneogriseus non-*
cyanogenus NRRL 15773 mikroorganizmus tör-
zset tartalmazó tápközeg fermentálásával állít-
hatjuk elő. A fenti anyag alatt nemcsak a fenti
mikroorganizmus fermentációs tápközege vagy
teljes fermentációs bioterméke, hanem az egyes
vegyületek, így az LL-F28249α, LL-F28249β,
LL-F28249γ, LL-F28249δ, LL-F28249ε, LL-
F28249ζ, LL-F28249η, LL-F28249θ, LL-
F28249ι, LL-F28249κ, LL-F28249λ,
LL-F28249μ, LL-F28249ν és LL-F28249w is
értendők.

Az LL-F28249 antibiotikum szerkezetét és
sztereokémiai szerkezetét még nem határoztuk
meg teljes pontossággal, a feltételezett szerkezet
az (I) általános képlettel jellemezhető. Az LL-
F28249 komponens a hondamicinhez (albimi-
cin) hasonlít, melyet a [J. Antibiotics, 22(11),
521 – 526 (1969)] irodalmi helyen ismertettek.

Az (I) általános képlet szubsztituenseinek je-
lentését a C. táblázatban ismertetjük. Az LL-
F28249ν szerkezete a (II) képlettel, és az LL-
F28249w szerkezete a (III) képlettel írható le.

C. táblázat
Az (I) általános képletű LL – F28249 antibiotikumok feltételezett szerkezete

Komponens	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
LL – F28249 _α	-CH(CH ₃) ₂	H	-CH ₃	-CH ₃		
LL – F28249 _β	-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃		
LL – F28249 _γ	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
LL – F28249 _δ	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OH	-CH ₂ OH	
LL-F28249 _ε	-CH(CH ₃) ₂	H	H	-CH ₃		
LL-F28249 _ζ	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃		
LL-F28249 _η	-CH(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	-CH ₃		
LL-F28249 _θ	-CH(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
LL-F28249 _i	-CH(CH ₂) ₃	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃		
LL-F28249 _κ	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃
LL-F28249 _λ	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
LL – F28249 _μ	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃

	R ₅ + R ₆	A – B	B – C
	-O-CH ₂ -	-CH-CH =	-CH = C <
	-O-CH ₂ -	-CH-CH =	-CH = C <
	-O-CH ₂ -	-CH-CH =	-CH = C <
		-CH-CH =	-CH = C <
	-O-CH ₂ -	-CH-CH =	-CH = C <
	-O-CH ₂ -	-CH-CH =	-CH = C <
	-O-CH ₂ -	-CH-CH =	-CH-CH <
	-O-CH ₂ -	-CH-CH =	-CH = C <
	-O-CH ₂ -	-CH-CH =	-CH = C <
		-CH-CH =	-CH = C <
	-O-CH ₂ -	-CH-CH =	-CH = C <
		-CH-CH =	-CH = C <

Az LL – F28249 jelű új anyagok fizikai jellemzőinek egy részét ábrák segítségével ismertetjük, az alábbi részletezés szerint:

1. ábra: LL-F28249_α ultraibolya abszorpciós spektruma;

2. ábra: LL-F28249_α infravörös abszorpciós spektruma;

3. ábra: LL-F28249_α proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl₃ oldatban;

4. ábra: LL-F28249_α 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma CDCl₃ oldatban;

5. ábra: LL-F28249_α elektron-bombázásos tömegspektruma;

6. ábra: LL-F28249_β ultraibolya abszorpciós spektruma;

7. ábra: LL-F28249_β infravörös abszorpciós spektruma;

8. ábra: LL-F28249_β proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl₃ oldatban;

9. ábra: LL-F28249_β elektron-bombázásos tömegspektruma;

10. ábra: LL-F28249_γ ultraibolya abszorpciós spektruma;

11. ábra: LL-F28249_γ infravörös abszorpciós spektruma;

12. ábra: LL-F28249_γ proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl₃ oldatban;

40

13. ábra: LL-F28249_γ 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma CDCl₃ oldatban;

14. ábra: LL-F28249_γ elektron-bombázásos tömegspektruma;

15. ábra: LL-F28249_w ultraibolya abszorpciós spektruma;

16. ábra: LL-F28249_w infravörös abszorpciós spektruma;

17. ábra: LL-F28249_w proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl₃ oldatban;

18. ábra: LL-F28249_w magmágneses rezonancia spektruma CDCl₃ oldatban;

19. ábra: LL-F28249_w elektron-bombázásos tömegspektruma;

20. ábra: LL-F28249_δ ultraibolya abszorpciós spektruma;

21. ábra: LL-F28249_δ proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl₃ oldatban;

22. ábra: LL-F28249_δ elektron-bombázásos tömegspektruma;

23. ábra: LL-F28249_ε ultraibolya abszorpciós spektruma;

24. ábra: LL-F28249_ε proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl₃ oldatban;

25. ábra: LL-F28249_ε elektron-bombázásos tömegspektruma;

65

26. ábra: LL-F28249; ultraibolya abszorpciós spektruma;
27. ábra: LL-F28249; proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl_3 oldatban;
28. ábra: LL-F28249; elektron-bombázásos tömegspektruma;
29. ábra: LL-F28249 η ultraibolya abszorpciós spektruma;
30. ábra: LL-F28249 η proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl_3 oldatban;
31. ábra: LL-F28249 η elektron-bombázásos tömegspektruma;
32. ábra: LL-F28249 θ ultraibolya abszorpciós spektruma;
33. ábra: LL-F28249 θ proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl_3 oldatban;
34. ábra: LL-F28249 θ elektron-bombázásos tömegspektruma;
35. ábra: LL-F28249 ι ultraibolya abszorpciós spektruma;
36. ábra: LL-F28249 ι proton-magmágneses rezonancia spektruma CDCl_3 oldatban;
37. ábra: LL-F28249 ι elektron-bombázásos tömegspektruma;
38. ábra: LL-F28249 β 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma CDCl_3 oldatban;
39. ábra: LL-F28249 κ ultraibolya abszorpciós spektruma;
40. ábra: LL-F28249 κ infravörös abszorpciós spektruma;
41. ábra: LL-F28249 κ elektron-bombázásos tömegspektruma;
42. ábra: LL-F28249 κ proton-magmágneses rezonancia spektruma;
43. ábra: LL-F28249 κ 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma;
44. ábra: LL-F28249 λ ultraibolya abszorpciós spektruma;
45. ábra: LL-F28249 λ infravörös abszorpciós spektruma;
46. ábra: LL-F28249 λ elektron-bombázásos tömegspektruma;
47. ábra: LL-F28249 λ proton-magmágneses rezonancia spektruma;
48. ábra: LL-F28249 λ 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma;
49. ábra: LL-F28249 μ ultraibolya abszorpciós spektruma;
50. ábra: LL-F28249 μ infravörös abszorpciós spektruma;
51. ábra: LL-F28249 μ elektron-bombázásos tömegspektruma;
52. ábra: LL-F28249 μ proton-magmágneses rezonancia spektruma;
53. ábra: LL-F28249 ν ultraibolya abszorpciós spektruma;
54. ábra: LL-F28249 ν infravörös abszorpciós spektruma;
55. ábra: LL-F28249 ν elektron-bombázásos tömegspektruma;
56. ábra: LL-F28249 ν proton-magmágneses rezonancia spektruma;
57. ábra: LL-F28249 ν 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma.
- Találmányunk azon a felismerésen alapul,

hogy a fenti vegyületek, valamint a fenti mikroorganizmus fermentációs tápközege és teljes fermentációs biomasszája igen hatásos a húsfélék – így szarvasmarha, juh, sertés, nyúl, baromfi, például csirke, pulyka, kacsa, liba, fűj és fűj – és egyéb háziállatok belféreg-, izeltlábú külső élősködő- és atka-fertőzéseinek kezelésére és megelőzésére.

A gyakorlatban a fenti fertőzések kezelését és megelőzését úgy végezzük, hogy a melegvérű állatok orálisan, parenterálisan vagy helyileg adagoljuk a *Streptomyces cyaneogriseus* noncyanogenus NRRL 15773 mikroorganizmus fermentációs tápközegének vagy a mikroorganizmus teljes fermentációs biomasszájának profilaktikusan, vagy terápiásan hatékony mennyiségét, amely az LL-F28249 α , LL-F28249 β , LL-F28249 γ , LL-F28249 δ , LL-F28249 ϵ , LL-F28249 ζ , LL-F28249 η , LL-F28249 θ , LL-F28249 ι , LL-F28249 κ , LL-F28249 λ , LL-F28249 μ , LL-F28249 ν és LL-F28249 w jelzésű, fent azonosított vegyületeket – összefoglalóan hatóanyagokat – tartalmazza.

A fenti vegyületeket, vagy a fermentációs tápközeget, illetve a teljes fermentációs biomasszáat – topvábbiakban tápközeget vagy masszát – legcélszerűbben az állatok takarmányába vagy ivóvizébe keverve, vagy azzal együtt adagoljuk.

A fenti vegyületek, tápközegek, vagy masszák, tabletta, folyékony orvosság, gél, kapszula vagy egyéb készítmény formájában, vagy injektálással, pép, gél, pirula vagy oldat formájában is adagolhatók az egyes kezelendő állatoknak. Az utóbbi kezelési módok természetesen kevésbé célszerűek nagy állatcsoportok kezelésére, azonban kis létszámú csoportok, vagy egyes állatok kezelésére tökéletesen megfelelnek.

Ha az LL-F28249 α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν vagy w jelű vegyületeket, illetve a *Streptomyces cyaneogriseus* noncyanogenus NRRL 15773 fermentációs tápközegét vagy teljes fermentációs biomasszáját a melegvérű emlősök és baromfik belféreg-, izeltlábú külső élősködő- vagy atka-fertőzéseinek megelőzésére, vagy gyógyászati kezelésére használjuk, a fenti hatóanyagból, tápközegből vagy masszából általában 0,05–500 ppm, előnyösen 0,1–300 ppm elegendő a takarmányba vagy ivóvízbe keverve az állatok fenti fertőzéseinek megelőzésére, enyhítésére vagy kezelésére.

A fenti célra készített, gyógyszerrel adalékolt takarmányt úgy állítjuk elő, hogy közel 0,00001–0,01 tömeg% fenti antibiotikumot vagy tápközeget, illetve masszát alaposan összekeverünk egy táplálkozási szempontból megfelelő takarmánnyal, például egy, a példákban ismertetett összetételű takarmánnyal.

Ha a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket és/vagy a tápközeget vagy masszát a belféreg-, izeltlábú külső élősködő- vagy atka-fertőzések megelőzésére vagy gátlására használjuk, a hatóanyagból először állati takarmány premixet készíthetünk. A premix általában viszonylag magas koncentrációban tartalmazza a hatóanyagot, és általában közvetlenül a felhasználás

előtt keverik azt az állati takarmányhoz. Kívánt esetben a takarmány-premixet az állatok napi takarmányadagjára öntet formájában is alkalmazhatjuk.

A fenti premixeket és koncentrátumokat úgy állíthatjuk elő, hogy közel 0,1–5,0 tömeg% fenti vegyületet, tápközeget vagy masszát közel 99,9–95 tömeg% megfelelő hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal összekeverünk.

A fenti takarmányadalék-készítményekben hordozóanyagként például lucernalisztet, szójalisztet, gypotmagolaj-lisztet, lenolaj-lisztet, nátrium-kloridot, kalcium-karbonátot, kalcium-szulfátot, kukoricalisztet, cukornád-melaszt, karbamidot, csontlisztet, kukoricacsutka-lisztet, rizshéj-lisztet és egyéb hasonló anyagokat használhatunk. A hordozóanyag elősegíti a hatóanyag lényegében egységes eloszlását a kész takarmányban, amelybe az adalékot bekeverjük. Így a hordozóanyagok szerepe jelentős, mivel a hatóanyag megfelelő eloszlását, azaz a takarmány minden részében közel 0,1–100 ppm koncentrációját biztosítják. A fenti koncentráció a kész takarmányban 0,00001–0,01 tömeg% hatóanyag-koncentrációnak felel meg. A gyakorlatban rendszerint 0,5 kg, vagy ennél több premixet adunk egy tonna takarmányhoz, hogy a kész takarmányban a hatóanyag (antibiotikum) vagy tápközeget vagy sejtépítőt kívánt koncentrációját biztosítsuk.

Ha az adalékot vagy premixet a takarmányra öntésként alkalmazzuk, hasonlóképpen elősegíti a hatóanyag egységes eloszlásának biztosítását a takarmány felületén.

Mivel a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek vízben viszonylag oldhatatlanok, abban az esetben, ha a fenti vegyületeket az állatok ivóvizébe keverve adagoljuk, célszerű, ha azokat előzőleg valamely szerves oldószerben – például metanolban, etanolban, acetonban, dimetil-szulfoxidban, olajsavban, linolénsavban, propilénglikolban vagy más hasonló oldószerben – oldjuk, és az oldathoz kis mennyiségű felületaktív anyagot és/vagy diszpergálószerrel keverünk, hogy a hatóanyag ivóvizben való oldását és/vagy diszpergálását elősegítsük.

Abban az esetben, ha a nagyobb húsállatok kis számú csoportjában kell a parazita-fertőzéseket kezelni, az LL-F28249 α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν és w jelű vegyületeket vagy a tápközeget vagy masszát orálisan adagolhatjuk, naponta, gyógyászati gél formájában a kezelendő állatnak.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok növények fonalféreg-fertőzései ellen is hatásosak, mint azt a talajban szabadon élő fonalféreg, a *C. elegans* elleni hatás kimutatásával bizonyítottuk. A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagot tartalmazó növényi fonalféreg elleni készítmények folyadékok, vagy nedvesíthető porok lehetnek. A folyékony készítmények közel 5–20 tömeg% hatóanyagot (vegyületet, fermentációs közeget vagy teljes fermentációs masszát) tartalmazhatnak, megfelelő mennyiségű oldószer – például metanol, etanol, aceton, acetonitril vagy egyéb oldószer – és a

fennmaradó víz mellett. A nedvesíthető porok közel 5–20 tömeg% hatóanyagot, közel 1–10 tömeg% felületaktív szert és inert hordozóanyagokat, például agyagot, vermikulitot, faszenet vagy egyéb hasonló anyagot tartalmazhatnak. A fenti hatóanyagokat közel 0,1–1,4 kg/ha dózisban alkalmazzuk a növény levélzetére, a talajra, vagy a növény törzsére.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok mint helyi inszekticidok, gyomormérgek és szisztémás inszekticidok is alkalmazhatók a Lepidoptera, Coleoptera, Homoptera, Diptera és Thysanoptera rendbe tartozó rovarok ellen. Apró növényi élősködők és atkák ellen is hatásosak a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat rendszerint hígított, szilárd vagy folyékony készítmények formájában alkalmazzuk a fertőzött területre, takarmányba vagy a fenti rovarok és atkák tartózkodási helyére. A hatóanyagot 0,01–8,0 kg/ha dózisban, előnyösen közel 0,05–0,5 kg/ha dózisban alkalmazzuk a fenti helyekre.

A találmány szerinti eljárással előállított nedvesíthető porokban használt felületaktív szerek a szokásosan használt szerek, például előnyösen alkil-benzolszulfonsav-nátriumsók lehetnek, hordozóanyagként előnyös a bentonit, agyag, vagy ezek elegye.

A fentiekén kívül a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok szisztémás inszekticid hatását is kimutattuk, juhban, *M. ovinus* ellen.

A gyakorlatban a szarvasmarhák, juhok, sertések és háziállatok parazitás fertőzéseinek gátlására közel 0,02–3,0 mg/kg/nap dózisban kell alkalmazni a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagot. Tartós alkalmazás esetén alacsonyabb dózis, például 0,002 mg/testtömeg kg/nap is alkalmazható.

A bélféreggel fertőzött állatok kezelésére a napi dózis a gyakorlatban közel 0,1–100 mg/testtömeg kg lehet.

A találmány szerinti eljárással előállított LL-F28249 jelű anyag α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν és w komponenseinek fizikai-kémiai tulajdonságait az alábbiakban ismertetjük.

LL-F28249 α

1) Molekulatömeg: 612 (FAB – MS)

2) Összegképlet: $C_{36}H_{52}O_8$

3) Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]^{26}_D = +133 \pm 3^\circ$ ($c = 0,3$, acetone)

4) Ultraibolya abszorpciós spektrum: az 1. ábrán átható, λ_{max} (metanol) = 244 nm (ϵ 28000)

5) Infravörös abszorpciós spektrum: a 2. ábrán látható, ν_{max} (KBr tablettá): 3439, 2960, 2925, 1714, 1454, 1374, 1338, 1171, 1120, 996, 967 cm^{-1} .

6) Proton-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 3. ábrán látható.

7) ^{13}C -Szén-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 4. ábrán látható, ismertetése az I. táblázatban

8) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 5. ábrán látható, a pontos tömeg-meghatározások és a feltételezett elemi összetétel ismertetése a II. táblázatban.

LL-F28249 β

1) Molekulatömeg: 584 (FAB – MS)
2) Összegképlet: $C_{34}H_{48}O_8$
3) Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]^{26}_D = +125$ (c = 0,3, acetón)

4) Ultraibolya abszorpciós spektrum: az 6. ábrán átható, λ_{max} (metanol) = 244 nm (ϵ 25600)

5) Infravörös abszorpciós spektrum: a 7. ábrán látható, ν_{max} (KBr tabletta): 3520, 2910, 1735, 1717, 1450, 1375, 1335, 1180, 1170, 1119, 993, 727 cm^{-1} .

6) Proton-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 8. ábrán látható.

7) 13-Szén-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 38. ábrán látható, és a IIA. táblázatban van ismertetve

8) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 9. ábrán látható, a pontos tömeg-meghatározások és a feltételezett elemi összetétel ismertetése a III. táblázatban.

LL-F28249 γ

1) Molekulatömeg: 598 (FAB – MS)
2) Összegképlet: $C_{35}H_{50}O_8$
3) Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]^{26}_D = +150 \pm 4^\circ$ (c = 0,3, acetón)

4) Ultraibolya abszorpciós spektrum: az 10. ábrán átható, λ_{max} (metanol) = 244 nm (ϵ 27100)

5) Infravörös abszorpciós spektrum: a 11. ábrán látható, ν_{max} (KBr tabletta): 3510, 2910, 1735, 1715, 1452, 1375, 1338, 1182, 1172, 1119, 995 cm^{-1} .

6) Proton-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 12. ábrán látható.

7) 13-Szén-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 13. ábrán látható, ismertetése a IV. táblázatban

8) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 14. ábrán látható, a pontos tömeg-meghatározások és a feltételezett elemi összetétel ismertetése a V. táblázatban.

LL-F28249 w

1) Molekulatömeg: 806 (FAB – MS)
2) Összegképlet: $C_{45}H_{74}O_{12}$
3) Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]^{26}_D = -49 \pm 3^\circ$ (c = 0,35, metanol)

4) Ultraibolya abszorpciós spektrum: az 15. ábrán átható, λ_{max} (metanol) = 225 nm (ϵ 27400) és 232 nm (ϵ 25700)

5) Infravörös abszorpciós spektrum: a 16. ábrán látható, ν_{max} (KBr tabletta): 3480, 2965, 2935, 2880, 1703, 1647, 1458, 1380, 1292, 1223, 1135, 1098, 984 cm^{-1} .

6) Proton-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 17. ábrán látható.

7) 13-Szén-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 18. ábrán látható, ismertetése az VI. táblázatban

8) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 19. ábrán látható, a pontos tömeg-meghatározások

és a feltételezett elemi összetétel ismertetése a VII. táblázatban.

LL-F28249 δ

5 1) Molekulatömeg: 616 (EI – MS)
2) Összegképlet: $C_{35}H_{50}O_8$
3) HPLC retenciós térfogat: 14,0 ml, a VIII. táblázatban ismertetett rendszerben

10 4) Ultraibolya abszorpciós spektrum (metanol): a 20. ábrán látható

5) Proton-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 21. ábrán látható.

6) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 22. ábrán látható.

15 LL-F28249 ϵ

1) Molekulatömeg: 598 (EI – MS)
2) Összegképlet: $C_{35}H_{50}O_8$
3) HPLC retenciós térfogat: 14,8 ml, a VIII. táblázatban ismertetett rendszerben

20 4) Ultraibolya abszorpciós spektrum (metanol): a 23. ábrán látható

5) Proton-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 24. ábrán látható.

6) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 25. ábrán látható.

25 LL-F28249 ζ

1) Molekulatömeg: 598 (EI – MS)
2) Összegképlet: $C_{35}H_{50}O_8$
3) HPLC retenciós térfogat: 16,0 ml, a VIII. táblázatban ismertetett rendszerben

30 4) Ultraibolya abszorpciós spektrum (metanol): a 26. ábrán látható

5) Proton-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 27. ábrán látható.

35 6) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 28. ábrán látható.

LL-F28249 η

1) Molekulatömeg: 612 (EI – MS)
2) Összegképlet: $C_{36}H_{52}O_8$
3) HPLC retenciós térfogat: 23,5 ml, a VIII. táblázatban ismertetett rendszerben

40 4) Ultraibolya abszorpciós spektrum (metanol): a 29. ábrán látható

5) Proton-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 30. ábrán látható.

45 6) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 31. ábrán látható.

LL-F28249 θ

1) Molekulatömeg: 626 (EI – MS)
2) Összegképlet: $C_{37}H_{54}O_8$
3) HPLC retenciós térfogat: 24,5 ml, a VIII. táblázatban ismertetett rendszerben

50 4) Ultraibolya abszorpciós spektrum (metanol): a 32. ábrán látható

55 5) Proton-mágneses rezonancia spektrum ($CDCl_3$): a 33. ábrán látható.

6) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 34. ábrán látható.

LL-F28249 i

1) Molekulatömeg: 626 (EI – MS)
2) Összegképlet: $C_{37}H_{54}O_8$
3) HPLC retenciós térfogat: 26,0 ml, a VIII. táblázatban ismertetett rendszerben

60 4) Ultraibolya abszorpciós spektrum (metanol): a 35. ábrán látható

5) Proton-magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃): a 36. ábrán látható.

6) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 37. ábrán látható.

LL-F28249 κ

1) Molekulatömeg: 584 (EI – MS)

2) Összegképlet: C₃₅H₅₂O₇

3) Fajlagos forgatóképesség: $[\delta]_{26D} = +189^\circ$ (c = 0,165, aceton)

4) Ultraibolya abszorpciós spektrum: a 39. ábrán átható, $\lambda_{\max}$ (metanol) = 241 nm (ϵ 20400)

5) Infravörös abszorpciós spektrum: a 40. ábrán látható

6) Elektron-bombázásos tömegspektrum: a 41. ábrán látható

7) Proton-magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃): a 42. ábrán látható.

8) 13-Szén-magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃): a 43. ábrán látható, ismertetése a IX. táblázatban.

LL-F28249 λ

1) Molekulatömeg: 626 (FAB – MS)

2) Összegképlet: C₃₇H₅₄O₈

3) Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_{26D} = +145^\circ$ (c = 0,23, aceton)

4) Ultraibolya abszorpciós spektrum: a 44. ábrán átható, $\lambda_{\max}$ (metanol) = 244 nm (ϵ 30000)

5) Infravörös abszorpciós spektrum: a 45. ábrán látható

6) Elektron-bombázásos tömegspektrum: a 46. ábrán látható

7) Proton-magmágneses rezonancia spektrum

(CDCl₃): a 47. ábrán látható.

8) 13-Szén-magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃): a 48. ábrán látható, ismertetése a X. táblázatban.

5

LL-F28249 μ

1) Molekulatömeg: 612 (EI – MS)

2) Összegképlet: C₃₇H₅₆O₇

3) Ultraibolya abszorpciós spektrum (metanol): a 49. ábrán látható, $\lambda_{\max}$ (metanol) = 241 nm (ϵ 16800)

10

4) Infravörös abszorpciós spektrum (KBr tabletta): az 50. ábrán látható

5) Elektron-bombázásos tömegspektrum: az 51. ábrán látható.

15

6) Proton-magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃): a 52. ábrán látható.

LL-F28249 ν

1) Molekulatömeg: 592 (FAB – MS)

2) Összegképlet: C₃₆H₄₈O₇

3) Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_{26D} = +131^\circ$ (c = 0,325, aceton)

20

4) Ultraibolya abszorpciós spektrum: az 53. ábrán átható, $\lambda_{\max}$ (metanol) = 256 nm (ϵ 20500) és 358 nm (ϵ 8830)

5) Infravörös abszorpciós spektrum (KBr tabletta): az 54. ábrán látható.

25

6) Elektron-bombázásos tömegspektrum: 54. ábrán látható.

30

7) Proton-magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃): az 56. ábrán látható.

8) 13-Szén-magmágneses rezonancia spektrum (CDCl₃): az 57. ábrán látható, ismertetése az XI. táblázatban.

I. táblázat

LL – F28249 α 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma

Szén-atom	Kémiai eltolódás ¹ (ppm)	Proton szubsztitúció	Szén-atom	Kémiai eltolódás (ppm)	Proton szubsztitúció
1	173,4	q ²	18	67,8	CH
2	142,8	CH	19	67,7	CH
3	139,4	q	20	48,4	CH ₂
4	137,7	q	21	45,7	CH
5	137,3	q	22	41,1	CH ₂
6	137,2	CH	23	40,7	CH ₂
7	130,6	q	24	36,1	CH ₂
8	123,3	CH	25	36,0	CH
9	120,3 ³	CH	26	35,9	CH
10	118,0	CH	27	34,7	CH ₂
11	99,7	q	28	26,8	CH
12	80,2	q	29	22,8 ⁴	CH ₃
13	79,3	CH	30	22,2	CH ₃
14	76,7	CH	31	19,9	CH ₃
15	69,3	CH	32	15,5	CH ₃
16	68,5	CH	33	13,9	CH ₃
17	68,4	CH ₂	34	11,0	CH ₃

¹: tetrametil-szilán (TMS) belső standard, CDCl₃ oldat

²: q jelentése kvaterner szénatom

³, ⁴: két feloldatlan jel

II. táblázat:
LL-F28249 α nagy feloldású tömeg-meghatározásai

m/z	Elemösszetétel
612,3705	C ₃₆ H ₅₂ O ₈
594,3543	C ₃₆ H ₅₀ O ₇
576,3472	C ₃₆ H ₄₈ O ₆
484,3211	C ₃₀ H ₄₄ O ₅
482,2648	C ₂₉ H ₃₈ O ₆
466,3097	C ₃₀ H ₄₂ O ₄
448,2987	C ₃₀ H ₄₀ O ₃
442,2375	C ₂₆ H ₃₄ O ₆
425,2327	C ₂₆ H ₃₃ O ₅
354,2181	C ₂₃ H ₃₀ O ₃
314,1877	C ₂₀ H ₂₆ O ₃
278,1144	C ₁₅ H ₁₈ O ₅
265,1786	C ₁₆ H ₂₅ O ₃
248,1405	C ₁₅ H ₂₀ O ₃
247,1705	C ₁₆ H ₂₃ O ₂
237,1838	C ₁₅ H ₂₅ O ₂
219,1740	C ₁₅ H ₂₃ O
151,0753	C ₉ H ₁₁ O ₂

IIA. táblázat
LL-F28249 β 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma

Szénatom	Kémiai eltolódás ¹ (ppm)	Szénatom	Kémiai eltolódás (ppm)
1	173,3	18	68,3
2	142,6	19	67,8
3	139,5	20	67,7
4	137,7	21	48,4
5	137,3	22	45,7
6	133,9	23	41,0
7	123,8	24	40,8
8	123,4	25	36,1
9	120,3	26	35,9 ²
10	120,2	27	34,7
11	118,0	28	22,3
12	99,7	29	19,8
13	80,2	30	15,5
14	79,4	31	13,8
15	76,7	32	13,1
16	69,2	33	10,8
17	68,6		

¹: tetrametil-szilán belső standard, CDCl₃ oldat

²: két feloldatlan jel

III. táblázat
LL – F28249 β nagy feloldású tömeg-meghatározásai

m/z	Elemösszetétel
584,3388	C ₃₄ H ₄₈ O ₈
566,3306	C ₃₄ H ₄₆ O ₇
456,2864	C ₂₈ H ₄₀ O ₅
442,2391	C ₂₆ H ₃₄ O ₆
438,2780	C ₂₈ H ₃₈ O ₄
425,2331	C ₂₆ H ₃₃ O ₅
354,2187	C ₂₃ H ₃₀ O ₃
314,1858	C ₂₀ H ₂₆ O ₃
278,1168	C ₁₅ H ₁₈ O ₅
237,1491	C ₁₄ H ₂₁ O ₃
219,1380	C ₁₄ H ₁₉ O ₂
209,1534	C ₁₃ H ₂₁ O ₂
191,1418	C ₁₃ H ₁₉ O
151,075	C ₉ H ₁₁ O ₂

IV. táblázat
LL – F28249 γ 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma

Szénatom	Kémiai eltolódás ¹ (ppm)	Szénatom	Kémiai eltolódás (ppm)
1	173,6	19	68,3
2	142,4	20	67,9
3	139,9	21	57,7
4	137,3	22	48,5
5	136,0	23	45,8
6	134,0	24	41,2
7	123,8	25	40,8
8	123,6	26	36,2
9	120,4	27	36,1
10	119,6	28	36,0
11	118,5	29	34,8
12	99,8	30	22,3
13	80,5	31	19,9
14	77,8	32	15,5
15	77,0	33	13,8
16	76,8	34	13,1
17	69,3	35	10,8
18	68,6		

¹: tetrametil-szilán belső standard, CDCl₃ oldat

V. táblázat
LL – F28249 γ nagy feloldású tömeg-meghatározásai

m/z	Elemösszetétel
598,3543	C ₃₅ H ₅₀ O ₈
580,3422	C ₃₅ H ₄₈ O ₇
562,3292	C ₃₅ H ₄₆ O ₆
496,2824	C ₃₀ H ₄₀ O ₆
484,2440	C ₂₈ H ₃₆ O ₇
478,2687	C ₃₀ H ₃₈ O ₅
456,2576	C ₂₇ H ₃₆ O ₆

V. táblázat (folytatás)
LL – F28249_γ nagy feloldású tömeg-meghatározásai

m/z	Elemösszetétel
438,2772	C ₂₈ H ₃₈ O ₄
425,2341	C ₂₆ H ₃₃ O ₅
420,2651	C ₂₈ H ₃₆ O ₃
354,2199	C ₂₃ H ₃₀ O ₃
314,1875	C ₂₀ H ₂₆ O ₃
292,1307	C ₁₆ H ₂₀ O ₅
288,2075	C ₁₉ H ₂₈ O ₂
248,1397	C ₁₅ H ₂₀ O ₃
237,1490	C ₁₄ H ₂₁ O ₃
219,1382	C ₁₄ H ₁₉ O ₂
209,1544	C ₁₃ H ₂₁ O ₂
191,1435	C ₁₃ H ₁₉ O
151,0759	C ₉ H ₁₁ O ₂

VI. táblázat
LL – F2849_w 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma

Szénatom	Kémiai eltolódás ¹ (ppm)	Szénatom	Kémiai eltolódás (ppm)
1	220,7	23	42,2 ²
2	219,6	24	40,4
3	165,2	25	38,3
4	148,7	26	37,6
5	133,1	27	36,1
6	132,3	28	34,8
7	132,1	29	33,5
8	130,2	30	30,1
9	122,3	31	26,6
10	100,0	32	25,4
11	82,9	33	24,5
12	75,9	34	23,0
13	73,0	35	21,1
14	72,7	36	17,9
15	72,6	37	14,3
16	72,1	38	14,2
17	69,0	39	12,1
18	67,3	40	11,5
19	63,6	41	10,9
20	51,4	42	8,7
21	46,2	43	8,3
22	45,7	44	5,7

¹: tetrametil-szilán belső standard, CDCl₃ oldat

²: két feloldatlan jel

VII. táblázat
LL – F2849_w nagy feloldású tömeg-meghatározásai

m/z	Elemösszetétel
462,3350	C ₂₈ H ₄₆ O ₅
444,323	C ₂₈ H ₄₄ O ₄
425,2534	C ₂₃ H ₃₇ O ₇
407,2439	C ₂₃ H ₃₅ O ₆
406,3046	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
387,2895	C ₂₅ H ₃₉ O ₃
337,2010	C ₁₉ H ₂₉ O ₅
297,2031	C ₁₇ H ₂₉ O ₄
279,1944	C ₁₇ H ₂₇ O ₃
261,1851	C ₁₇ H ₂₅ O ₂
253,1797	C ₁₅ H ₂₅ O ₃
235,1697	C ₁₅ H ₂₃ O ₂
224,1754	C ₁₄ H ₂₄ O ₂
209,1530	C ₁₃ H ₂₁ O ₂
207,1744	C ₁₄ H ₂₃ O
184,1458	C ₁₁ H ₂₀ O ₂
179,1048	C ₁₁ H ₁₅ O ₂
173,1205	C ₉ H ₁₇ O ₃
167,1051	C ₁₀ H ₁₅ O ₂
155,1069	C ₉ H ₁₅ O ₂

VIII. táblázat
LL – F28249_α, LL – F28249_δ, LL-F28249_ε, LL-F28249_ζ, LL-F28249_η, LL-F28249_θ, és LL-F28249_ι HPLC
retenciós térfogata

Vegyület	Retenciós térfogat ¹ (ml)
LL – F28249 _α	19,8
LL – F28249 _δ	14,0
LL-F28249 _ε	14,8
LL-F28249 _ζ	16,0
LL-F28249 _η	23,5
LL-F28249 _θ	24,5
LL-F28249 _ι	26,0

¹:a rendszer C₁₈ fordított fázisú töltettel töltött 3,9 mm x 30 cm-es oszlopból áll, melyet 1,0 ml/perc átfolyási sebesség mellett metanol és víz 80:20 arányú elegyével fejlesztünk ki, a meghatározást 254 nm-en mért abszorpcióval végezzük

IX. táblázat
LL-F28249_κ 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma

Szénatom	Kémiai eltolódás ¹ (ppm)	Szénatom	Kémiai eltolódás (ppm)
1	173,9	19	56,7
2	140,7	20	48,4
3	138,3	21	47,7
4	136,6	22	41,1
5	136,5	23	40,6
6	133,8	24	37,1
7	124,7	25	36,3

IX. táblázat (folytatás)
LL-F28249κ 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma

Szénatom	Kémiai eltolódás ¹ (ppm)	Szénatom	Kémiai eltolódás (ppm)
8	124,4	26	36,0
9	123,8	27	35,9
10	120,1	28	34,6
11	118,5	29	22,0
12	99,7	30	19,3
13	77,2	31	16,0
14	76,6 ²	32	13,8
15	76,5	33	13,3
16	69,3	34	13,1
17	68,6	35	10,7
18	67,3		

¹: tetrametil-szilán belső standard, CDCl₃ oldat

²: egybeesés a CDCl₃ jelével

X. táblázat
LL – F28249λ 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma

Szénatom	Kémiai eltolódás ¹ (ppm)	Szénatom	Kémiai eltolódás (ppm)
1	173,6	19	68,3
2	142,5	20	67,9
3	139,8	21	57,8
4	137,4	22	48,6
5	137,2	23	45,8
6	136,0	24	41,2
7	130,7	25	40,9
8	123,6	26	36,1 ²
9	120,3	27	36,0
10	119,7	28	34,9
11	118,6	29	26,9
12	99,8	30	23,0 ²
13	80,5	31	22,4
14	77,7	32	20,0
15	77,6	33	15,7
16	76,7	34	14,0
17	69,3	35	11,1
18	68,6		

¹: tetrametil-szilán belső standard, CDCl₃ oldat

²: két feloldatlan jel

XI. táblázat
LL-F28249 μ 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma

Szénatom	Kémiai eltolódás ¹ (ppm)	Szénatom	Kémiai eltolódás (ppm)
1	167,4	18	69,4
2	150,5	19	68,7
3	142,9	20	68,3
4	142,0	21	48,4
5	137,2 ²	22	41,0 ²
6	132,1	23	35,9
7	130,7	24	35,6
8	125,8	25	35,5
9	125,5	26	34,4
10	124,2	27	29,7
11	123,7	28	26,8
12	123,2	29	22,9
13	121,3	30	22,8
14	118,0	31	22,1
15	100,0	32	15,3
16	76,7	33	13,9
17	74,6	34	11,0

¹: tetrametil-szilán belső standard, CDCl₃ oldat

²: két feloldatlan jel

XII. táblázat
LL-F28249 antibiotikumok kromatográfiás adatai

Vegyület	Vékonyréteg kromatográfia ¹ Relatív R _f	Nagynyomású kromatográfia ² Retenciós idő (perc)
LL-F28249 α	1,00	13,8
LL-F28249 β	0,797	9,3
LL-F28249 γ	1,42	12,6
LL-F28249 δ	0,758	10,4
LL-F28249 ϵ	1,06	10,9
LL-F28249 ζ	1,12	11,5
LL-F28249 η	1,03	16,2
LL-F28249 θ	1,27	17,3
LL-F28249 ι	1,27	18,2
LL-F28249 κ	1,83	24,7
LL-F28249 λ	1,56	19,1
LL-F28249 μ	1,92	38,0
LL-F28249 ν	1,95	42,3
LL-F28249 w	0,212	7,1

¹: Analtech Silica Gel GHF250 réteg, futtatóelegy: etil-acetát és metilén-klorid 1:3 arányú elegye, előhívás: kénsavas oxidálással

²: Altex Ultrasphere ODS 5 μ , 4,6 mmx25 cm, kifejlesztés: 85%-os vizes metanololdattal, 1,0 ml/perc átfolyási sebességgel, detektálás: 254 nm-en mért abszorpció alapján

Az LL-F28249 α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν és w jelzésű új vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a *Streptomyces cyaneogriseus* noncyanogenus NRRL 15773 törzset ellenőrzött körülmények között tenyésztjük.

60

A fenti mikroorganizmust az American Cyanamid Company, Medical Research Division (Pearl River, New York, Amerikai Egyesült Államok) törzsgyűjteményében tartjuk fenn, azonosítási száma LL-F28249. A fenti új mikroor-

65

ganizmus élő tenyésztését a Patent Culture Collection Laboratory, Northern Regional Research Center, U.S. Patent Department of Agriculture, (Peoria, Illinois 61604, Amerikai Egyesült Államok) törzsgyűjteményében is letétbe helyeztük. A törzs a fenti helyen szabadon hozzáférhető bárki számára, letéti száma NRRL 15773.

A fenti vegyületek előállítását nem korlátozzuk a fenti mikroorganizmussal végzett fermentációra. A fenti törzs természetes mutánsai, valamint a különféle mutagén szerekkel – például nitrogén-mustárral, röntgen-besugárzással, ultrahelya besugárzással, N'-metil-N'-nitro-N-nitrozo-guanidinnel, aktinofágokkal vagy egyéb hasonló szerekkel – ismert módon, mesterségesen előállított mutánsok segítségével is előállíthatók a fenti új vegyületek, a találmány szerinti eljárás értelmében.

Fermentálási körülmények

A *Streptomyces cyaneogriseus* noncyanogenus NRRL 15773 törzs tenyésztését különféle cseppfolyós tápközegekben végezhetjük. Az LL-F28249 α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν és ω jelű vegyületek termelésére alkalmas tápközegek egy hasznosítható szénforrást – például dextrint, szaccharózt, melaszt, glicerint stb. –, hasznosítható nitrogénforrást – például proteint, protein-hidrolizátumot, polipeptideket, aminosavakat, kukoricalekvárt stb. – és szerves anionokat és kationokat – például kálium-, nátrium-, ammónium-, kalcium-, szulfát-, karbonát-, foszfát-, klorid-iont stb. – tartalmaznak. A nyomelemek – például bór, molibdén, réz stb. – a táptalaj egyéb összetevőinek szennyeződésekként van jelen. A levegőztetést a tartályban vagy üvegben úgy oldjuk meg, hogy a fermentációs táptalajba vagy annak felületére steril levegőt vezetünk. A tartályokban a további keverést mechanikus keverővel biztosítjuk. Kívánt esetben habzsgátló szert – például szilikonolajat – is adhatunk a fermentorba.

1. példa

Inokulum előállítása

Az alábbi összetételű táptalajt használjuk a különböző, primer és szekunder inokulumok előállítására:

dextróz	1,0%
dextrin	2,0%
élesztőkivonat	0,5%
NZ-amin	0,5%
kalcium-karbonát	0,1%
víz	100,0%-ra

A fenti összetételű táptalajt sterilizzük. A táptalaj 100 ml-ét – lombikban – leoltjuk a *Streptomyces cyaneogriseus* noncyanogenus NRRL 15773 ferde agar tenyésztéről vett micéliumokkal. A táptalajt 28 °C-on 48–72 óráig rotációs rázón rázatjuk. A kapott primer inokulummal leoltjuk a fenti táptalaj 1 literét, majd a mikroorganizmust 28 °C-on aerob körülmények között 48 óráig tenyésztve előállítjuk a szekunder inokulumot.

2. példa

Fermentálás

A fermentálást az alábbi összetételű táptalajban végezzük:

5	dextrin	1,0%
	szója pepton	1,0%
	melasz	2,0%
	kalcium-karbonát	0,1%
	víz	100,0%-ra

10 A fenti táptalajt sterilizzük, majd 30 l fenti táptalajt leoltunk 1 liter 1. példa szerint előállított szekunder inokulummal. A fermentálást 30 °C-on végezzük, 30 l/perc steril levegő átvezetésével, $5,51 \times 10^4$ Pa túlnyomással, 500 fordulat/perc sebességű keverés mellett, 91 óráig, majd a teljes fermentációs biomasszát összegyűjtjük.

15

3. példa

LL-F28249 α , β és γ jelű vegyületek izolálása

20 A 2. példa szerint előállított, összesen 26 l térfogatú összegyűjtött fermentációs biomasszát 1500 g diatomafölddel keverjük, majd szűrjük. A micélium-pogácsát 5 l vízzel mossuk, és a szűrletet és a mosófolyadékot elöntjük. A micélium-pogácsát 10 l metanollal egy óráig keverjük, majd szűrjük, és 5 l metanollal mossuk. A metanolos extraktumot és a metanolos mosófolyadékokat egyesítjük, és közel 1–2 l térfogatra bepároljuk. A kapott vizes maradékot két térfogatnyi metilén-kloriddal hígítjuk, és 0,5 óráig keverjük. A metilén-kloridos fázist elválasztjuk, majd sziruppá koncentrálnak. 27 g nyersterméket kapunk.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

A kapott 27 g nyersterméket metilén-klorid és metanol elegyében feloldjuk, gyapoton és vízmentes nátrium-szulfáton átszűrjük, majd bepároljuk. 7,0 g olajat kapunk.

170 szilikagél 12,5% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridban oldjuk, majd az oszlopra viszük. Az eluálást a fenti összetételű oldószer-eleggyel végezzük. A mozgó fázis kezdeti sebessége 1,3 ml/perc, és 15 perces frakciókat gyűjtünk. 10 frakció után az átfolyási sebesség közel 0,5 ml/perc-re csökken, ezért az 1–10. frakciók térfogata 20 ml-ről egységesen közel 10 ml-re csökken, és a 11–98. frakciók térfogata közel 7 ml. A 99. frakció szedésekor az átfolyási sebességet növeljük, így 10 perc alatt 25 ml-es frakciókat szedünk. Összesen 105 frakciót gyűjtünk. A kapott frakciókat vékonyréteg-kromatográfián vizsgáljuk, a futtatást etil-acetát – metilén-klorid 1:1 arányú elegyével végezzük.

A 30–54. frakciókat egyesítjük és bepároljuk, 1,08 g LL-F28249 γ -t tartalmazó olajat kapunk.

Az 55–62. frakciókat egyesítjük és bepároljuk, 150 mg LL-F28249 α -t és β -t tartalmazó szilárd anyagot kapunk. A 150 mg LL-F28249 α és β antibiotikumot tartalmazó szilárd anyagot preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, fordított fázisú oszlopon (Whatman C8, 2,2 x 50 cm), az eluálást 80 térfogat% metanolt tartalmazó vízzel végezzük. Az átfolyási sebesség 10 ml/perc, 2 perces frakciókat gyűjtünk.

Az 58–69. frakciókat egyesítjük, a metanolt

ledesztilláljuk, terc-butanolt adunk hozzá és az elegyet liofilizáljuk. 60 mg LL-F28249_a-t kapunk, amelynek fizikai állandóit a leírás első részében ismertetjük.

A 40–43. frakciókat egyesítjük, a metanolt ledesztilláljuk és a maradék vizes szuszpenziót metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot bepárolva 10 mg tiszta LL-F28249_β-t kapunk, amelynek fizikai állandóit a leírás első részében ismertetjük.

Az 1,08 g, LL-F28249_γ-t tartalmazó olajat 10% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridban oldjuk és szilikagéllal töltött oszlopra (2,5x50 cm) visszük.

Az eluálást 10% etil-acetátot tartalmazó metanollal végezzük, 3 ml/perc átfolyási sebességgel, és 12 perces frakciókat gyűjtünk. A 19–29. frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A maradékot fordított fázisú preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az δ és O komponensek esetén ismertetett módon. Az 55–62. frakciókat egyesítjük, a metanolt vákuumban elpárologtatjuk, terc-butanolt adunk a maradékhoz, és az elegyet liofilizáljuk. 60 mg tiszta LL-F28246_γ-t kapunk, amelynek fizikai állandóit a leírás első részében ismertetjük.

4. példa

Üzemi méretű fermentálás

A *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* NRRL 15773 törzsből az 1. példában leírtak szerint inokulumot készítünk, 100 ml primer inokulummal 10 l szekunder inokulumot állítunk elő.

A fermentálást két 300 l-es fermentorban végezzük, a 2. példában leírtak szerint. A 300 l fermentációs tápközeget 10 l szekunder inokulummal oltjuk be. A fermentálást 118 órán át folytatjuk, majd a teljes fermentációs biomasszáat összegyűjtjük.

5. példa

LL-F28249_w antibiotikum izolálása

A 4. példában leírt módon előállított, összesen 450 l térfogatú összegyűjtött fermentációs biomasszáat a 3. példa első részében leírt módon kezelve állítjuk elő a szirup formájú nyersterméket.

A kapott szirupos maradékot hexánnal mosva eltávolítjuk a nem-poláros anyagokat, és a visszamaradó 9 g oldhatatlan anyagot Sephadex LH-20 oszlopon megoszlási kromatográfiának vetjük alá.

9 g Sephadex LH-20-at metanolban duzzasztunk, majd 10x110 cm-es oszlopot készítünk belőle. Az oszlopot 4800 ml mozgó fázis (metilén-klorid, hexán és metanol 10:10:1 arányú elegye) 5 ml/perc sebességgel átfolyatásával ekvibráljuk. A 9 g oldhatatlan anyagot 50 ml mozgó fázissal visszük fel az oszlopra. 5 ml/perc átfolyási sebesség mellett 2150 ml előeluátumot gyűjtünk. Az átfolyási sebességet ezután 8 ml/percre növeljük, és 45 perces frakciókat szedünk. A 9–12. frakciókat egyesítjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 4,9 g maradékot kapunk.

A maradékot ciklohexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyében oldjuk, majd lassan hagyjuk bepárolódni, szobahőmérsékleten. n-Hexán hozzáadásával csapadékot kapunk, melyet összegyűjtünk. 3,1 g szilárd anyagot kapunk.

A fenti szilárd anyag 3,0 g-ját 25 ml metilén-kloridból 50 ml n-hexánnal kicsapva tovább tisztítjuk.

A kapott csapadékot 15 ml metilén-kloridban újra feloldjuk, és 25 ml n-hexánnal újra kicsapjuk. 510 mg tiszta LL-F28249_w-t kapunk, amelynek fizikai állandóit a leírás első részében ismertetjük.

6. példa

LL-F28249_δ, ε, ζ, η, θ és ι izolálása

Az 5. példa szerinti Sephadex LH-20 oszlopon kapott 4–7. frakciókat egyesítjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 1,9 g maradékot kapunk.

A fenti maradékot 200 g szilikagéllal töltött oszlopon (2,5x83 cm) kromatografáljuk, az eluálást 10% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloriddal végezzük. Az átfolyási sebesség közel 2 ml/perc, és a frakciókat 12 percenként szedjük.

A 65–67. frakciókat egyesítjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 250 mg maradékot kapunk.

A fenti 250 mg maradékot a 3. példában leírtak szerint fordított fázisú preparatív kromatográfiás eljárással tisztítjuk, azzal az eltéréssel, hogy mozgó fázisként 75%-os vizes metanololdatot használunk. Az átfolyási sebesség közel 10 ml/perc. Az első 2000 ml eluátumot elöntjük, majd két percenként 72 frakciót szedünk. Újabb 300–400 ml eluátumot elöntünk, majd 2,5 percenként szedünk frakciókat.

A frakciókat az alábbi táblázat szerint egyesítjük. Az egyesített frakciókat elszívófülke alatt egy éjszakán át hagyjuk bepárolódni, majd a komponenseket metilén-kloriddal extraháljuk. Az oldószert elpárologtatása után minden egyes komponensből közel 1 mg tiszta anyagot kapunk, amelyek fizikai állandóit a leírás első részében ismertetjük.

Egyesített frakciók	Komponens
7–10.	LL-F28249 _δ
19–22.	LL-F28249 _ε
28–31.	LL-F28249 _ζ
81–83.	LL-F28249 _η
86–88.	LL-F28249 _θ
93–95.	LL-F28249 _ι

7. példa

LL-F28249_κ, λ, μ és ν izolálása

A 2. példa szerint előállított fermentáléból nyert összesen 390 l összegyűjtött fermentáció biomasszáat a 3. példa első bekezdésében leírtak szerint feldolgozva 120 ml metilén-kloridos koncentrátumot kapunk. A koncentrátumot 200 ml hexánnal hígítjuk, és egy éjszakán át 4 °C-on tartjuk. A kapott csapadékot szűrővel eltávolítjuk és eldobjuk. A szűrletet 300 ml hexánnal hígítjuk. A kapott csapadékot (A) szűrővel összegyűjtjük, és eltesszük. A szűrletet szárazra párol-

juk és az olajos maradékot 200 ml metilén-kloridban oldjuk, majd 1700 ml hexánnal hígítjuk. A kapott csapadékot (B) szűrővel összegyűjtjük és ellesszük. A szűrletet olajos maradékká koncentráljuk, majd 50 ml metilén-kloridban oldjuk, és 950 ml metanol adunk hozzá. Az oldatot 4 °C-on 3 napon át állni hagyjuk. A kivált csapadékot leszűrjük és eldobjuk. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot (C) az (A) és (B) csapadékkal egyesítjük, majd 5,0 x 109 cm-es, etil-acetát és metilén-klorid 1:9 arányú elegyében szuszpendált Woelm TSC szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk.

Az oszlopot a fenti összetételű oldószerkeleggyel eluáljuk, 25 ml/perc átfolyási sebesség mellett. Az első 2 l eluátumot elöntjük, majd tizenhat 400 ml-es frakciót szedünk.

A 2. és 3. frakciót egyesítjük, és bepároljuk. 3,9 g olajos anyagot (D) kapunk.

A 4–7. frakciókat egyesítjük és bepároljuk, 9,5 g olajos anyagot kapunk, melyet hexánban oldunk és etil-acetát és hexán 1:4 arányú elegyében szuszpendált 300 g Woelm szilikagéllel töltött 2,5 x 110 cm-es oszlopon kromatografáljuk. Az eluálást is a fenti összetételű oldószerkeleggyel végezzük, 4 ml/perc átfolyási sebesség mellett, a frakciókat 7 perces időközökben szedjük.

A 45–54. frakciókat egyesítjük és bepároljuk, 0,3 g anyagot (E) kapunk.

A 63–135. frakciókat egyesítjük, szárazra bepároljuk, terc-butanolban újraoldjuk és liofilizáljuk, 4,6 g piszkos-fehér szilárd anyagot (F) kapunk.

LL–F28249_κ és _μ

A (D) és (E) anyagot egyesítjük, és 2,5 x 110 cm-es, 300 g Woelm szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, az eluálást etil-acetát és hexán 1:9 arányú elegyével végezzük. Az átfolyási sebességet 4 ml/perc értéken tartva 7 perces időközökben szedjük a frakciókat.

A 67–115. frakciókat egyesítjük és szárazra pároljuk, 920 mg (G) maradékot kapunk.

A fenti (G) maradékot preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, fordított fázisú (Whatman C8, 2,2 x 50 cm-es) oszlopot használva, az eluálást 85 térfogat%-os vizes metanololdattal végezzük. Az átfolyási sebesség közel 10 ml/perc, és a frakciókat 2,5 perces időközönként szedjük.

A 33–40. frakciókat egyesítjük, és a metanolt eltávolítva koncentráljuk. A maradékot metilén-kloriddal extraháljuk. A bepárlással kapott maradékot terc-butanolban oldjuk és liofilizáljuk. 60 mg LL–F28249_κ-t kapunk, amelynek fizikai állandóit a leírás első részében ismertetjük.

Az 52–58. frakciókat hasonlóképpen feldolgozva kis mennyiségű LL–F28249_μ-t kapunk, amelynek fizikai állandóit a leírás első részében ismertetjük.

LL–F28249_α

Az (F) anyag 1 g-ját fordított fázisú nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, a fenti ismertetett módon, azzal az eltéréssel, hogy az eluálást 80 térfogat%-os vizes metanololdattal végezzük.

A 61–75. frakciókat egyesítve és a fentiek szerint feldolgozva 100 mg LL–F28249_λ-t kapunk, amelynek fizikai állandóit a leírás első részében ismertetjük.

LL–F28249_ν

396 g (D) anyagot 500 ml metanolban oldunk, majd néhány órán át 4 °C-on tartjuk. A kivált csapadékot leszűrjük, hideg metanollal mossuk, majd eldobjuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot bepároljuk. A maradékként kapott olajos anyagot hexánban oldjuk, és 5x50 cm-es, száraz szilikagéllel (Mallinkrodt SilicAR cc–7) töltött oszlopra visszük. Az oszlopot etil-acetát és hexán 1,5:8,5 térfogatarányú elegyével eluáljuk, az átfolyási sebesség 50 ml/perc körül van.

Négy frakciót gyűjtünk, az alábbiak szerint:

Frakció	Térfogata (liter)
1.	1
2.	4
3.	1
4.	2

A 3. frakciót bepárolva 5,0 g maradékot kapunk, melyet preparatív, fordított fázisú nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással (Waters C₁₈, 5x60 cm) tisztítunk. Az oszlopot először 16 l 80 térfogat%-os vizes metanololdattal eluáljuk, 100 ml/perc átfolyási sebesség mellett, majd 6,4 l 84 térfogat%-os vizes metanololdattal. Az első liter eluátumot elöntjük, majd 400 ml-es frakciókat szedünk.

A 44–47. frakciókat egyesítve és a fentiek szerint feldolgozva 390 mg LL–F28249_ν-t kapunk, halványsárga szilárd anyag formájában, amelynek fizikai állandóit a leírás első részében ismertetjük.

8. példa

Az LL–F28249 jelű vegyületek fonalféreg-elleni aktivitása

A fermentációs tápközeg nematoda-ellenes aktivitását in vitro vizsgáljuk, teszt-organizmusként a vadonélő *Caenorhabditis elegans* (C. elegans) fonalférget használva. A vizsgálatot úgy végezzük, hogy 96 lyukú mikrotitrátor lemez minden egyes lyukába 50 μl tápközeget pipettázunk, és hozzáadunk 10 μl három vagy négy napos C. elegans tenyészetet (amelynek egyedei különböző fejlődési szakaszokban vannak) C. Briggsae-t fenntartó táptalajban (C. briggsae Maintenance Medium) szuszpendálva. A fermentációs táptalaj hatását a táptalaj és a nematoda összekeverése után 48 órával jegyezzük fel.

A 2. példa szerint előállított LL–F28249 fermentációs táptalaj az összes kifejlett férget megöli, és jelentősen csökkenti a különféle lárváalakokban lévő férgek túlélését és mozgékonyágát, mind az eredeti, mind megismételt vizsgálatban.

9. példa

LL–F28249 jelű vegyületek belféreg-ellenes hatása in vivo

A vizsgálatot olyan in vivo rendszerben végezzük, mely alkalmas a C. elegans ellen nematoda-ellenes hatást mutató különféle fermentációs

termékek lehetséges bélféreg-ellenes hatásának kimutatására. Az LL – F28249 mintákat 0,0031 – 2,0% (31 ppm – 20000 ppm) koncentrációban keverjük a takarmányhoz. A változó koncentrációban LL – F28249-et tartalmazó gyógy-tápot 400 harmadik lárváállapotú *Trichostrongylus colubriformis* lárvával fertőzött egérnek adjuk. A gyógyszeres tápot ad libitum adjuk az állatoknak, a fertőzés utáni 7. naptól kezdve 3,5 – 4 napon át, majd az állatokat leöljük. A beleket eltávolítjuk és 45 °C-os inkubátorban vízbe helyezzük, és 2 órán át ott tartjuk, ezalatt a paraziták a

5

10

szövetből kivándorolnak. A kezelések hatékonyságát úgy határozzuk meg, hogy az élő *T. colubriformis*ok számát a kezeletlen kontrollban lévő élő férgek számához viszonyítjuk. A fenti vizsgálat eredményeit a XIII. táblázatban foglaljuk össze. Az LL – F28249 jelű vegyületek hatása különféle adagolások esetén, így takarmányba keverve, egyetlen orális folyadék-dózis formájában vagy szubkután injekció formájában adagolva is megvizsgáltuk, a vizsgálati eredményeket szintén a XIII. táblázatban közöljük.

XIII. táblázat

LL – F28249 antibiotikumok bélféreg elleni hatása, *Trichostrongylus colubriformis* teszt-organizmussal vizsgálva, egéren

Vizsgált anyag	Gyógyszerezett táp ad libitum		Egyszeri orális folyadékadagolás		Szubkután injekció	
	Koncentráció (ppm)	Hatás (%)	Dózis (mg/kg)	Hatás (%)	Dózis (mg/kg)	Hatás (%)
Teljes fermentációs massa (lío-filizált)	500,0	100,0	200,0	100,0	200,0	100,0
	250,0	98,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	125,0	88,0	50,0	100,0	50,0	100,0
	62,5	40,0	25,0	88,0	25,0	70,0
LL – F28249 _α	20,0	100,0	10,0	100,0	1,0	100,0
	0,5	100,0	0,5	100,0	0,2	99,5
	0,1	97,0	0,1	100,0	0,1	60,0
	0,05	31,0	0,05	99,0		
			0,025	6,0		
LL – F28249 _γ			0,1	78,0		
			0,05	15,0		
			0,025	10,0		
LL – F28249 _w			0,1	30,0		

10. példa

LL – F28249_α bélféreg elleni aktivitása, parazita fonalférgek ellen vizsgálva, juhon

A vizsgálat célja a LL – F28249_α aktivitásának meghatározása, a juhok gazdaságilag fontos parazitái ellen. A juhokat kísérletesen fertőzzük a *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, illetve *Trichostrongylus colubriformis* fertőző lárváival, amelyekkel szemben az LL – F28249_α aktivitását meghatározni kívánjuk. A fertőzés után 21 nappal a fertőzés mértékét a szokásos fonalféreg-számlálási módszerrel határozzuk meg, oly módon, hogy minden egyes organizmus esetén meghatározzuk az egy gramm székletben lévő peték számát. A fonalféreg-pete számlálás után az állatokat véletlenszerűen 3

45

50

55

párhuzamos kezelt és egy kontroll csoportba osztjuk. A fertőzés után 22 nappal a juhokat a XIV. táblázatban megadott dózisban és módon kezeljük a LL – F28249_α-val. A kezelés után 7 és 8 nappal a juhokat leöljük, és a bélférgek számát a fenti vizsgálatokban szokásos módon meghatározzuk. Minden egyes csoport esetén három párhuzamos meghatározást végzünk. A kezelés hatását minden egyes organizmus esetén úgy határozzuk meg, hogy az adott dózis alkalmazása esetén kapott féreg-számot a három kezeletlen kontroll csoport esetén kapott féreg-számmal hasonlítjuk össze. A kísérleti eredményeket a XIV. táblázatban ismertetjük. Az eredmények alapján megállapítható, hogy az LL – F28249_α igen hatásos bélféreg-ellenes szer.

XIV. táblázat

LL – F28249 α bélféreg-ellenes hatása Haemonchus, Osteragia, illetve Trichostrongylus ellen, juhon

Dózis (mg/kg)	Kezelés módja	Haemonchus	Hatás (%) Osteragia	Trichostrongylus
1,0	orális	100,0	100,0	99,9
0,2	orális	100,0	100,0	99,9
0,1	orális	100,0	95,4	99,9
1,0	intramuszkuláris	100,0	100,0	100,0
0,2	intramuszkuláris	100,0	100,0	100,0
Visszanyert férgek száma (átlag)				
0,0	—	2683,0	881,0	16200,0

11. példa

LL-F28249 α parazita rovar (*Melophagus ovinus*) elleni aktivitása, juhon

A kísérletet a bélféreg elleni aktivitás 10. példa szerinti meghatározásával párhuzamosan végezzük, ugyanazon kísérleti állatokon. Az állatok kezelését megelőzően megállapítjuk az állatok természetes *M. ovinus* fertőzöttségének mértékét. Minden egyes állat egyik felét az állat leölésekor, a kezelés után hét nappal megvizsgáljuk a külső parazita elleni aktivitás szempontjából.

Minden egyes állat bal oldalát elektromos nyíróval lassan megnyírjuk, és megkeressük az élő és elpusztult kullancsokat. A fertőzés mértékét úgy határozzuk meg, hogy a gyapjában talált lárvák (bábok) számát 0 – + + + értékeléssel pontozzuk (0: nincs lárv, + + +: sok lárv). A

20 szubjektív hiba kiküszöbölésére a kullancsok számát minden egyes állatban úgy határozzuk meg, hogy nem ismerjük a kezelés mértékét. Kezdetben a kullancsokat csak mint élő vagy elpusztult rovarokat értékeltük, később, ahogy gyakorlatunk nőtt, abnormálisan lassú mozgásuk alapján megkülönböztettük a haldokló rovarokat is.

25 Noha az egyes juhokon talált kullancsok száma igen eltérő, a XV. táblázatban ismertetett adatok alapján megállapítható, hogy az LL-F28249 α *M. ovinus* elleni hatással is rendelkezik, és a fenti vegyület szisztémás külső parazita elleni aktivitást mutat. A kezelt állatokban az élő kullancsok száma jelentősen csökkent, és az intramuszkulárisan kezelt juhokban növekedett az elpusztult kullancsok száma.

XV. táblázat

LL – F28249 α hatása *Melophagus ovinus* ellen, juhon

Dózis (mg/kg)	Kezelés módja	Kullancsok átlagos száma ^a		Hatás ^b (%)
		Élő	Elpusztult	
1,0	intramuszkuláris	1,67	1,67	78,22
0,2	intramuszkuláris	1,0	4,33	86,96
1,0	orális	7,67	0,0	0,0
0,2	orális	2,67	3,0	65,0
0,1	orális	22,0	1,67	0,0
Kontroll	—	7,67	0,67	—

a: három juh/dózis

b: Hatás% = (átlagos szám kontrollban – átlagos szám kezeltben/átlagos szám kontrollban) x 100

12. példa

LL-F28249 jelű vegyületek inszekticid és akaricid hatása

A találmány szerinti eljárással előállított anyagok inszekticid hatását számos rovar esetén meghatároztuk, a vizsgálatok során a hatóanyag különböző koncentrációjú vizes acetonos oldatait vizsgáltuk. A kísérleti eredményeket a XVI. táblázatban adjuk meg.

A) *Heliothis virescens*, pete (dohányrügyszerű)

60 A vizsgálandó anyagot tartalmazó szuszpenzióba fiatal, 7–8 cm-es gyapotlevelet merítünk, és három másodpercen át keverjük. A petéket gézen gyűjtjük össze, amelyet 10–20 mm-es, 50–100 darab 6–30 órás petét tartalmazó csífkokra vágunk. Egy így kapott gézcsíkot szintén a vizsgálandó szuszpenzióba merítünk, és a kezelt

levélre helyezük, majd együtt elszívófülkébe tesszük szárítani. Ezután a levelet a gézzel együtt 240 ml-es 6 cm magas, 9,5 cm felső átmérőjű, 8 cm alsó átmérőjű Dixie-csészébe (2167-ST) helyezük, amelyben egy 5 cm hosszú, nedves tampon van. A csészét átlátszó műanyag tetővel lefedjük, és a pusztulást 3 nap múlva meghatározzuk.

B) Aphis fabae, vegyes lárvák (fekete levéltetű)

Egyetlen, kb. 5 cm magas sarkantyúka növényt (*Tropaeolum* sp.) tartalmazó edényeket kb. 100 levéltetűvel fertőzünk, a kísérlet megkezdése előtti napon. Elszívófülkében minden egyes növényt bepermetezünk a vizsgálandó szuszpenzióval, egy 4 fordulat/perc sebességű forgó asztal 2 fordulata alatt, De Villuss (154) permetezőjét használva. Az edényeket oldalukra fektetve fehér zománc tálcákra helyezük, és két napon át ott tartjuk. Ezután meghatározzuk az elpusztult tetvek számát.

C) Empoasca abrupta, kifejlett (nyugati burgonyakabóca)

Egy kb. 5 cm hosszúságú Sieva limabab-levelet 3 másodpercre a vizsgálandó szuszpenzióba merítünk, és ott keverjük, majd elszívófülkében megszáritjuk. A levelet 100x10 mm-es Petri-csészébe helyezük, amelynek alján nedves szűrőpapír van. Minden egyes Petri-csészébe 10 kifejlett kabócát helyezünk, majd 3 nap múlva meghatározzuk a pusztulást.

D) Trichopulsia ni, harmadik lárvállapot (káposztaaraszolólepke hernyója)

Sieva limabab-növény kb. 7–8 cm hosszúságú leveleit 3 másodpercre a vizsgálandó szuszpenzióba merítve mozgatjuk, majd elszívófülkében megszáritjuk. Ezután 1 levelet levágunk és 100x10 mm-es Petri-csészébe helyezük, amelynek alján nedves szűrőpapír van, majd a csészébe 10 darab, harmadik lárvállapotú lárvát helyezünk. 3 nap múlva meghatározzuk a pusztulást, és a táplálékfogyasztás csökkenését.

E) Spodoptera eridanis, harmadik lárvállapot (sereghernyő)

Sieva limabab-növény kb. 7–8 cm hosszúságú leveleit 3 másodpercre a vizsgálandó szuszpenzióba merítve mozgatjuk, majd elszívófülkében megszáritjuk. Ezután egy levelet levágunk, és 100x10 mm-es Petri-csészébe helyezük, amelynek alján nedves szűrőpapír van. A Petri-csészébe 10 harmadik lárvállapotú rovarot helyezünk, majd 5 nap múlva meghatározzuk a pusztulást, a táplálékfelvétel csökkenést, vagy a normális átalakulás zavarait.

F) Heliothis virescens, harmadik lárvállapot (dohányrügy-hernyő)

Gyapotszárú növény szikleveleit a vizsgálandó szuszpenzióba merítjük, majd elszívófülkében megszáritjuk. A sziklevelet négyfelé vágjuk, és minden egyes részt egy 30 ml-es műanyag orvosságos csészébe helyezünk, amelyben egy 5–7 mm-es, nedves fogászati tampon van. Minden egyes csészébe egy harmadik lárvállapotú lárvát helyezünk, és a csészét egy kartonlemezzel lefedjük. Három nap múlva meghatározzuk a pusztu-

last, és a táplálékfogyasztás csökkenését.

G) Musca domestica (házi légy)

A vizsgálandó vegyületet a kívánt koncentrációban standard CSMA lucerna-korpa lárvatáphoz adjuk. 0–4 órás házi légy-petéket adunk a kezelt táphoz, majd megfigyeljük a pete-kikelést, a lárvák fejlődését és a kifejlett rovar megjelenését.

H) Tribolium confusum (kis lisztbogár)

A kis lisztbogarat laboratóriumban tenyésztettük, teljes búza és fehér liszt keverékén. A vizsgálatban a fehér lisztet a vizsgálandó anyag acetonos oldatával kezeljük. 30 ml-es szélesszájú lombikban 5 gramm lisztet 1 ml oldatot adunk. Az acetont elszívófülkében egy éjszaka alatt elpárologtatjuk. A vizsgálandó oldathoz képződött csomókat spatulával eldörzsöljük. A lombikot ezután Vortex-Genie^R vibrációs keverőberendezésbe helyezzük, ahol a vizsgálandó anyagot a táppal alaposan összekeverjük. Minden egyes lombikba 10 kis lisztbogarat teszünk, és a lombikot lazán lefedjük. 5 nap múlva, miután a bogarak lepetéztek, a bogarakat eltávolítjuk, és meghatározzuk a pusztulást is. Az eredeti fertőzés után 2, illetve 4 héttel megvizsgáljuk a lisztben fejlődő lárvák előidézte nyomok számát és méretét. A fenti megfigyelésekből következtetünk a késleltetett fejlődésre, a lárvák vagy peték pusztulására vagy egyéb, a normális fejlődést zavaró tényezőkre. A 27 °C-on végzett kísérletet közel 9 hét múlva fejezzük be oly módon, hogy a lombik tartalmát 50 mesh-es szitán átszítáljuk, és megvizsgáljuk a kifejlett bogarak, bábok és lárvák számát, továbbá a szitán fennmaradó törmelékét, az abban lévő elpusztult peték vagy kikelt lárvák számának megállapítása céljából.

I) Tetranychus urticae (P-rezisztens törzs) (kétpettyes fonóatka)

7–8 cm-es primer levelekkel rendelkező Sieva limabab-növényeket válogatunk ki, és edényenként egy növényig visszanyessük. A fő tenyészet egyik leveléről levágunk egy kis darabot és a vizsgált növény minden egyes levelére teszünk egy-egy darabkát, a kezelés előtt 2 órával, így az atkák a vizsgált növényre átmászhatnak, és ott petét rakhatnak. A levágott levéldarabka méretét úgy választjuk meg, hogy kb. 100 atka kerüljön egy levélre. A kezeléskor az atka áttelepítésére használt levéldarabot le vesszük és eldobjuk. Az atkával fertőzött növényeket 3 másodpercre a vizsgálandó készítménybe merítve mozgatjuk, majd elszívófülkében megszáritjuk. A növényeken két nap múlva meghatározzuk az elölt kifejlett atkák számát, az első levélen. A második levelet további 5 napon át a növényen hagyjuk, majd meghatározzuk a peték pusztulását és/vagy az újonnan kikelt nimfákat.

J) Spodoptera eridanis, harmadik lárvállapot, szisztémás hatás vágott száron (sereghernyő)

A vizsgálandó vegyületből 0,1 g hatóanyagot, 0,4 g vízben 0,1 g polietoxilezett növényi olajat, 10 ml acetont és 90 ml vizet tartalmazó emulziót készítünk. A kapott emulziót vízzel 10-szeresére hígítva 100 ppm koncentrációjú emulziót ka-

punk, ez a vizsgált emulzió. A vizsgálathoz olyan Sieva limabab növényeket használunk, amelyek első levelei éppen kibújtak. Ezeket a leveleket a talajszint fölött kb. 2,5 cm-re levágjuk, ezáltal elkerüljük a talajbaktériumok okozta fertőzést, amely a vizsgálat során a szár elsovadását okozhatja. A levágott szárazakat a vizsgálati emulzióba helyezzük. 3 nap múlva egy levelet levágunk, és 100x10 mm-es Petri-csészébe helyezzük, amelynek alján nedves szűrőpapír és 10 harmadik lárvállapotú lárv van. 3 nap múlva meghatározzuk a pusztulást és a táplálékfelvétel csökkenését.

K) Thrips palmi (tripsz)

Gyapotszövője erősen fertőzött levelet szántóföldi körülmények között a kívánt koncentrációjú hatóanyagokkal bepermetezzük. A permetezés előtt és után meghatározzuk a rovarok számát. A kapott eredmények alapján kiszámítjuk a

százalékos hatást.

L) Tetranychus urticae (P-rezisztens) (két-pettyes fonóatka)

A vizsgálandó vegyületből 0,1 g hatóanyagot, 0,4 g vízben 0,1 g polietoxilezett növényi olajat, 10 ml acetont és 90 ml vizet tartalmazó emulziót készítünk. A kapott emulziót vízzel 10-szeresére hígítjuk, így 100 ppm koncentrációjú vizsgálandó emulziót kapunk. A vizsgálatot olyan Sieva limabab növényeken végezzük, amelyek első levelei éppen kibújtak. A leveleket legalább 2,5 cm-rel a talaj felett levágjuk, a talajbaktériumok okozta fertőzés elkerülésére, amely a vizsgálat során a szár elsovadását okozhatja. A levágott szárazakat a vizsgálandó emulzióba helyezzük. Minden egyes levelet kb. 100 kifejtett atkával fertőzünk, majd 3 nap múlva meghatározzuk az elpusztult rovarok számát.

XVI. táblázat

LL – F28249 α LL – F28249 γ és LL – F28249 w inszekticid és atkacellenes hatása

Vegyület	Koncentráció	Pusztulás(%)						
		I	II	III	IV	V	VI	VII
LL – F282399 α	1000	100	100	100	–	–	55 ^x	100
LL – F282399 α	300	100 ^x	–	100	100	–	50	–
LL – F282399 α	100	–	60 ^x	100 ^x	100	100	–	97
LL – F282399 α	10	–	–	100	–	100	–	–
LL – F282399 γ	1000	–	40	50 ^x	100	100	20	–
LL – F282399 γ	100	–	0	0	0	100	0	–
LL – F282399 w	100	–	–	–	–	–	–	–
LL – F282399 w	10	–	–	–	–	–	–	–

	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.
	100	93	–	–	–
	100	89	100	–	–
	–	–	100	60	100
	–	–	–	–	–
	–	–	100	–	–
	–	–	90	–	–
	–	–	50	–	–
	–	–	50	–	–

^x: táplálékfelvétel-csökkenés (riasztó hatás)

I: káposztaaraszolólepke-hernyó VII: kis lisztbogár lárvája és/vagy báb

II: sereghernyő VIII: házilégy lárvája

III: dohányrügy-hernyő IX: tripsz

IV: dohányrügy-hernyó pete X: atka

V: fekete levéltetű XI: sereghernyő (szisztémás hatás)

VI: nyugati burgonyakabóca XII: atka (szisztémás hatás)

13. példa

Emulgeálható koncentrátum

	térfogat%
LL – F28294 α	2,24
Triton N – 101 (nemionos felületaktív szer)	2,00
Polyfac 8320 (anionos felületaktív szer)	3,20
Ciklohexanon	92,56
	100,00

A készítmény sűrűsége 23°C-on 0,9225 g/ml.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás LL – F28249 α – amelynek

i) molekulatömege 612 (FAB – MS);

ii) összegképlete $C_{36}H_{52}O_8$;

iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]^{26}_D = +133 \pm 3^\circ$ ($c = 0,3$, acetone),

iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma az 1. ábra szerinti;

v) jellegzetes proton-magmágneses rezonancia spektruma a 3. ábra szerinti;

vii) jellegzetes 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma a 4. ábra szerinti, amelyben a jelentős csúcsok 173,4; 142,8; 139,4; 137,7; 137,3; 137,2; 130,6; 123,3; 120,3; 118,0; 99,7; 80,2; 79,3; 76,6; 69,3; 68,5; 68,4; 67,8; 67,7; 48,4; 45,7; 41,1; 40,7; 36,1; 36,0; 35,9; 34,7; 26,8; 22,8; 22,2; 19,9; 15,5; 13,9; 11,0 ppm-nél vannak, és

viii) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma az 5. ábra szerinti, és a nagy feloldású tömegmérésekkel meghatározott m/z értékei és feltételezett elemösszetétele:

612,3705	$C_{36}H_{52}O_8$
594,3543	$C_{36}H_{50}O_7$
576,3472	$C_{36}H_{48}O_6$
484,3211	$C_{30}H_{44}O_5$
482,2648	$C_{29}H_{38}O_6$
466,3097	$C_{30}H_{42}O_4$
448,2987	$C_{30}H_{40}O_3$
442,2375	$C_{26}H_{34}O_6$
425,2327	$C_{26}H_{33}O_5$
354,2181	$C_{23}H_{30}O_3$
314,1877	$C_{20}H_{26}O_3$
278,1144	$C_{15}H_{18}O_5$
265,1786	$C_{16}H_{25}O_3$
248,1405	$C_{15}H_{20}O_3$
247,1705	$C_{16}H_{23}O_2$
237,1838	$C_{15}H_{25}O_2$
219,1740	$C_{15}H_{23}O$
151,0753	$C_9H_{11}O_2$

LL – F28249 β – amelynek

i) molekulatömege 584 (FAB – MS);

ii) összegképlete $C_{34}H_{48}O_8$;

iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]^{26}_D = +123^\circ$ ($c = 0,30$, acetone);

iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 6. ábra szerinti;

v) jellegzetes infravörös abszorpciós spektruma a 7. ábra szerinti;

vi) jellegzetes proton-magmágneses rezonancia spektruma a 8. ábra szerinti;

vii) jellegzetes 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma a 38. ábra szerinti, amelyben a

jelentős csúcsok 173,3; 142,6; 139,5; 137,7; 137,3; 133,9; 123,8; 123,4; 120,3; 120,2; 118,0; 99,7; 80,2; 79,4; 76,7; 69,2; 68,6; 68,3; 67,8; 67,7; 48,4; 45,7; 41,0; 40,8; 36,1; 35,9; 34,7; 22,3; 19,8; 15,5; 13,8; 13,1; 10,8 ppm-nél vannak, és

viii) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 9. ábra szerinti, és a nagy feloldású tömegmérésekkel meghatározott m/z értékei és feltételezett elemösszetétele:

584,3388	$C_{34}H_{48}O_8$
566,3306	$C_{34}H_{46}O_7$
456,2864	$C_{28}H_{40}O_5$
442,2391	$C_{26}H_{34}O_6$
438,2780	$C_{28}H_{38}O_4$
425,2331	$C_{26}H_{33}O_5$
354,2187	$C_{23}H_{30}O_3$
314,1858	$C_{20}H_{26}O_3$
278,1168	$C_{15}H_{18}O_5$
237,1491	$C_{14}H_{21}O_3$
219,1380	$C_{14}H_{19}O_2$
209,1534	$C_{13}H_{21}O_2$
191,1418	$C_{13}H_{19}O$
151,075	$C_9H_{11}O_2$

LL – F28249 γ – amelynek

i) molekulatömege 598 (FAB – MS);

ii) összegképlete $C_{38}H_{50}O_8$;

iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]^{26}_D = +150 \pm 4^\circ$ ($c = 0,3$, acetone);

iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 10. ábra szerinti;

v) jellegzetes infravörös abszorpciós spektruma a 11. ábra szerinti;

vi) jellegzetes proton-magmágneses rezonancia spektruma a 12. ábra szerinti;

vii) jellegzetes 13-szén-magmágneses rezonancia spektruma a 13. ábra szerinti, amelyben a jelentős csúcsok 173,6; 142,4; 139,9; 137,3; 136,0; 134,0; 123,8; 123,6; 120,4; 119,6; 118,5; 99,8; 80,5; 77,8; 77,0; 76,8; 69,3; 68,6; 68,3; 67,9; 57,7; 48,5; 45,8; 41,2; 40,8; 36,2; 36,1; 36,0; 34,8; 22,3; 19,9; 15,5; 13,8; 13,1; 10,8 ppm-nél vannak; és

viii) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 14. ábra szerinti, és a nagy feloldású tömegmérésekkel meghatározott m/z értékei és feltételezett elemösszetétele:

598,3543	$C_{35}H_{50}O_8$
580,3422	$C_{35}H_{48}O_7$
562,3292	$C_{35}H_{46}O_6$
496,2824	$C_{30}H_{40}O_6$
484,2440	$C_{28}H_{36}O_7$
478,2687	$C_{30}H_{38}O_5$
456,2576	$C_{27}H_{36}O_6$
438,2772	$C_{28}H_{38}O_4$
425,2341	$C_{26}H_{33}O_5$
420,2651	$C_{28}H_{36}O_3$
354,2199	$C_{23}H_{30}O_3$
314,1875	$C_{20}H_{26}O_3$
292,1307	$C_{16}H_{20}O_5$
288,2075	$C_{19}H_{28}O_2$
248,1397	$C_{15}H_{20}O_3$
237,1490	$C_{14}H_{21}O_3$
219,1382	$C_{14}H_{19}O_2$
209,1544	$C_{13}H_{21}O_2$
191,1435	$C_{13}H_{19}O$
151,0759	$C_9H_{11}O_2$

- LL – F28249_w – amelynek
 i) molekulatömege 806 (FAB – MS);
 ii) összegképlete $C_{45}H_{74}O_{12}$
 iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]^{26}_D = -49 \pm 4^\circ$ ($c = 0,35$, metanol);
 iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 15. ábra szerinti;
 v) jellegzetes infravörös abszorpciós spektruma a 16. ábra szerinti;
 vi) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 18. ábra szerinti, amelyben a jelentős csúcsok 220,7; 219,6; 165,2; 148,7; 133,1; 132,3; 130,3; 122,3; 100,0; 82,9; 75,9; 73,0; 72,7; 72,6; 72,1; 69,0; 67,3; 63,6; 51,4; 46,2; 45,7; 42,2; 40,4; 38,3; 37,6; 36,1; 34,8; 33,5; 30,1; 26,6; 25,4; 24,5; 23,0; 21,1; 17,9; 14,3; 14,2; 12,1; 11,5; 10,9; 8,7; 8,3; 5,7 ppm-nél vannak; és
 viii) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 19. ábra szerinti, és a nagy feloldású tömegmérésekkel meghatározott m/z értékei és feltételezett elemösszetétele:
- | | |
|----------|-------------------|
| 462,3350 | $C_{28}H_{46}O_3$ |
| 444,3237 | $C_{28}H_{44}O_4$ |
| 425,2534 | $C_{23}H_{37}O_7$ |
| 407,2439 | $C_{23}H_{35}O_6$ |
| 406,3046 | $C_{25}H_{42}O_4$ |
| 387,2895 | $C_{25}H_{39}O_3$ |
| 337,2010 | $C_{19}H_{29}O_5$ |
| 297,2031 | $C_{17}H_{29}O_4$ |
| 279,1944 | $C_{17}H_{27}O_3$ |
| 261,1851 | $C_{17}H_{25}O_2$ |
| 253,1797 | $C_{15}H_{25}O_3$ |
| 235,1697 | $C_{15}H_{23}O_2$ |
| 224,1754 | $C_{14}H_{24}O_2$ |
| 209,1530 | $C_{13}H_{21}O_2$ |
| 207,1744 | $C_{14}H_{23}O$ |
| 184,1458 | $C_{11}H_{20}O_2$ |
| 179,1048 | $C_{11}H_{15}O_2$ |
| 173,1205 | $C_9H_{17}O_3$ |
| 167,1051 | $C_{10}H_{15}O_2$ |
| 155,1069 | $C_9H_{15}O_2$ |
- LL – F28249_b – amelynek
 i) molekulatömege 616 (EI – MS);
 ii) összegképlete $C_{35}H_{52}O_9$;
 iii) HPLC retenciós térfogata 14,0 ml;
 iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 20. ábra szerinti;
 v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 21. ábra szerinti; és
 vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 22. ábra szerinti –,
 LL – F28249_c – amelynek
 i) molekulatömege 598 (EI – MS);
 ii) összegképlete $C_{35}H_{50}O_8$;
 iii) HPLC retenciós térfogata 14,8 ml;
 iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 23. ábra szerinti;
 v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 24. ábra szerinti; és
 vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 25. ábra szerinti –,
 LL – F28249_d – amelynek
 i) molekulatömege 598 (EI – MS);
 ii) összegképlete $C_{35}H_{50}O_8$;
 iii) HPLC retenciós térfogata 16,0 ml;

- iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 26. ábra szerinti;
 v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 27. ábra szerinti; és
 vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 28. ábra szerinti –,
 LL – F28249_e – amelynek
 i) molekulatömege 612 (EI – MS);
 ii) összegképlete $C_{36}H_{52}O_8$;
 iii) HPLC retenciós térfogata 23,5 ml;
 iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 29. ábra szerinti;
 v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 30. ábra szerinti; és
 vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 31. ábra szerinti –,
 LL – F28249_f – amelynek
 i) molekulatömege 626 (EI – MS);
 ii) összegképlete $C_{37}H_{54}O_8$;
 iii) HPLC retenciós térfogata 24,5 ml;
 iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 32. ábra szerinti;
 v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 33. ábra szerinti; és
 vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 34. ábra szerinti –,
 LL – F28249_g – amelynek
 i) molekulatömege 626 (EI – MS);
 ii) összegképlete $C_{37}H_{54}O_8$;
 iii) HPLC retenciós térfogata 26,0 ml;
 iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 35. ábra szerinti;
 v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 36. ábra szerinti; és
 vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 37. ábra szerinti –,
 LL – F28249_h – amelynek
 i) molekulatömege 584 (EI – MS);
 ii) összegképlete $C_{35}H_{52}O_7$;
 iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]^{26}_D = +189^\circ$ ($c = 0,165$, acetone);
 iv) ultraibolya abszorpciós spektruma a 39. ábra szerinti, $\lambda_{max}(\text{metanol}) = 241 \text{ nm}$ ($\epsilon = 20000$);
 v) infravörös abszorpciós spektruma a 40. ábra szerinti, KBr-ban felvéve;
 vi) elektron-bombázásos tömegspektruma a 41. ábra szerinti;
 vii) proton-mágneses rezonancia spektruma (CDCl₃-ban) a 42. ábra szerinti; és
 viii) 13-szén-mágneses rezonancia spektruma (CDCl₃-ban) a 43. ábra szerinti, amelyben a jelentős csúcsok 173,9; 140,7; 138,3; 136,6; 136,5; 133,8; 124,7; 124,4; 123,8; 120,1; 118,5; 99,7; 77,2; 76,6; 76,5; 69,3; 68,6; 67,3; 56,7; 48,4; 47,7; 41,1; 40,6; 37,1; 36,3; 36,0; 35,9; 34,6; 22,0; 19,3; 16,0; 13,8; 13,3; 11,1; 10,7 ppm-nél vannak –,
 LL – F28249_i – amelynek
 i) molekulatömege 612 (EI – MS);
 ii) összegképlete $C_{37}H_{56}O_7$;
 iii) ultraibolya abszorpciós spektruma a 49. ábra szerinti, $\lambda_{max}(\text{metanol}) = 241 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16800$);

iv) infravörös abszorpciós spektruma (KBr-ben) az 50. ábra szerinti;
 v) elektron-bombázásos tömegspektruma az 51. ábra szerinti;
 vi) proton-mágneses rezonancia spektruma (CDCl₃-ban) az 52. ábra szerinti –, és LL – F28249 ν – amelynek
 i) molekulatömege 592 (EI – MS);
 ii) összegképlete C₃₆H₄₈O₇;
 iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]^{26}_D = +131^\circ$ (c = 0,325, acetone);
 iv) ultraibolya abszorpciós spektruma az 53. ábra szerinti, λ_{max} (metanol) = 256 (ϵ 20500), 358 nm (ϵ 8830);
 v) infravörös abszorpciós spektruma (KBr-ban) az 54. ábra szerinti;
 vi) elektron-bombázásos tömegspektruma az 55. ábra szerinti;
 vii) proton-mágneses rezonancia spektruma (CDCl₃-ban) az 56. ábra szerinti; és
 viii) 13-szén-mágneses rezonancia spektruma (CDCl₃-ban) az 57. ábra szerinti, amelyben a jelentős csúcsok 167,4; 150,5; 142,9; 142,0; 137,2; 132,1; 130,7; 125,8; 125,5; 124,2; 123,7; 123,2; 121,3; 118,0; 100,0; 76,7; 74,6; 69,4; 68,7; 68,3; 48,4; 41,0; 35,9; 35,6; 35,5; 34,4; 29,7; 26,8; 22,9; 22,8; 22,1; 15,3; 13,9; 11,0 ppm-nél vannak – előállítására, azzal jellemezve, hogy a Streptomyces cyaneogriseus NRRL 15773 mikroorganizmus törzset, vagy annak egy, a tárgyi körben megadott vegyületeket termelő mutánsát asszimilálható szén- és nitrogénforrást és szervesen anionokat és kationokat tartalmazó folyékony tápközegben aerob körülmények között tenyésztjük, és a vegyületeket a fermentálóból izoláljuk.
 (Elsőbbsége: 1985. 06. 04.)
 2. Eljárás LL – F28249 α – amelynek
 i) molekulatömege 612 (FAB – MS);
 ii) összegképlete C₃₆H₅₂O₈;
 iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]^{26}_D = +133^\circ$ (c = 0,3, acetone),
 iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma az 1. ábra szerinti;
 v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 3. ábra szerinti;
 vii) jellegzetes 13-szén-mágneses rezonancia spektruma a 4. ábra szerinti, amelyben a jelentős csúcsok 173,4; 142,8; 139,4; 137,7; 137,3; 137,2; 130,6; 123,3; 120,3; 118,0; 99,7; 80,2; 79,3; 76,6; 69,3; 68,5; 68,4; 67,8; 67,7; 48,4; 45,7; 41,1; 40,7; 36,1; 36,0; 35,9; 34,7; 26,8; 22,8; 22,2; 19,9; 15,5; 13,9; 11,0 ppm-nél vannak, és
 viii) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma az 5. ábra szerinti, és a nagy feloldású tömegmérésekkel meghatározott m/z értékei és feltételezett elemösszetétele:
 612,3705 C₃₆H₅₂O₈
 594,3543 C₃₆H₅₀O₇
 576,3472 C₃₆H₄₈O₆
 484,3211 C₃₀H₄₄O₅
 482,2648 C₂₉H₃₈O₆
 466,3097 C₃₀H₄₂O₄
 448,2987 C₃₀H₄₀O₃
 442,2375 C₂₆H₃₄O₆

425,2327 C₂₆H₃₃O₅
 354,2181 C₂₃H₃₀O₃
 314,1877 C₂₀H₂₆O₃
 278,1144 C₁₅H₁₈O₅
 265,1786 C₁₆H₂₅O₃
 248,1405 C₁₅H₂₀O₃
 247,1705 C₁₆H₂₃O₂
 237,1838 C₁₅H₂₅O₂
 219,1740 C₁₅H₂₃O
 151,0753 C₉H₁₁O₂
 LL – F28249 β – amelynek
 i) molekulatömege 584 (FAB – MS);
 ii) összegképlete C₃₄H₄₈O₈;
 iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]^{26}_D = +123^\circ$ (c = 0,30, acetone);
 iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 6. ábra szerinti;
 v) jellegzetes infravörös abszorpciós spektruma a 7. ábra szerinti;
 vi) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 8. ábra szerinti;
 vii) jellegzetes 13-szén-mágneses rezonancia spektruma a 38. ábra szerinti, amelyben a jelentős csúcsok 173,3; 142,6; 139,5; 137,7; 137,3; 133,9; 123,8; 123,4; 120,3; 120,2; 118,0; 99,7; 80,2; 79,4; 76,7; 69,2; 68,6; 68,3; 67,8; 67,7; 48,4; 45,7; 41,0; 40,8; 36,1; 35,9; 34,7; 22,3; 19,8; 15,5; 13,8; 13,1; 10,8 ppm-nél vannak, és
 viii) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 9. ábra szerinti, és a nagy feloldású tömegmérésekkel meghatározott m/z értékei és feltételezett elemösszetétele:
 584,3388 C₃₄H₄₈O₈
 566,3306 C₃₄H₄₆O₇
 456,2864 C₂₈H₄₀O₅
 442,2391 C₂₆H₃₄O₆
 438,2780 C₂₈H₃₈O₄
 425,2331 C₂₆H₃₃O₅
 40 354,2187 C₂₃H₃₀O₃
 314,1858 C₂₀H₂₆O₃
 278,1168 C₁₅H₁₈O₅
 237,1491 C₁₄H₂₁O₃
 219,1380 C₁₄H₁₉O₂
 209,1534 C₁₃H₂₁O₂
 191,1418 C₁₃H₁₉O
 151,075 C₉H₁₁O₂
 LL – F28249 γ – amelynek
 i) molekulatömege 598 (FAB – MS);
 ii) összegképlete C₃₈H₅₀O₈;
 iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]^{26}_D = +150^\circ$ (c = 0,3, acetone);
 iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 10. ábra szerinti;
 v) jellegzetes infravörös abszorpciós spektruma a 11. ábra szerinti;
 vi) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 12. ábra szerinti;
 vii) jellegzetes 13-szén-mágneses rezonancia spektruma a 13. ábra szerinti, amelyben a jelentős csúcsok 173,6; 142,4; 139,9; 137,3; 136,0; 134,0; 123,8; 123,6; 120,4; 119,6; 118,5; 99,8; 80,5; 77,8; 77,0; 76,8; 69,3; 68,6; 68,3; 67,9; 57,7; 48,5; 45,8; 41,2; 40,8; 36,2; 36,1; 36,0; 34,8; 22,3; 19,9; 15,5; 13,8; 13,1; 10,8 ppm-nél vannak; és

viii) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 14. ábra szerinti, és a nagy feloldású tömegmérésekkel meghatározott m/z értékei és feltételezett elemösszetétele:

598,3543	C ₃₅ H ₅₀ O ₈
580,3422	C ₃₅ H ₄₈ O ₇
562,3292	C ₃₅ H ₄₆ O ₆
496,2824	C ₃₀ H ₄₀ O ₆
484,2440	C ₂₈ H ₃₆ O ₇
478,2687	C ₃₀ H ₃₈ O ₅
456,2576	C ₂₇ H ₃₆ O ₆
438,2772	C ₂₈ H ₃₈ O ₄
425,2341	C ₂₆ H ₃₃ O ₅
420,2651	C ₂₈ H ₃₆ O ₃
354,2199	C ₂₃ H ₃₀ O ₃
314,1875	C ₂₀ H ₂₆ O ₃
292,1307	C ₁₆ H ₂₀ O ₅
288,2075	C ₁₉ H ₂₈ O ₂
248,1397	C ₁₅ H ₂₀ O ₃
237,1490	C ₁₄ H ₂₁ O ₃
219,1102	C ₁₄ H ₁₉ O ₂
209,1000	C ₁₃ H ₂₁ O ₂
191,1435	C ₁₃ H ₁₉ O
151,0759	C ₉ H ₁₁ O ₂

LL – F28249_w – amelynek
i) molekulatömege 806 (FA – MS);
ii) összegképlete C₄₅H₇₄O₁₂
iii) fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{26} = -49 \pm 4^\circ$ (c = 0,35, metanol);
iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 15. ábra szerinti;
v) jellegzetes infravörös abszorpciós spektruma a 16. ábra szerinti;
vi) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 18. ábra szerinti, amelyben a jelentős csúcsok 220,7; 219,6; 165,2; 148,7; 133,1; 132,3; 130,3; 122,3; 100,0; 82,9; 75,9; 73,0; 72,7; 72,6; 72,1; 69,0; 67,3; 63,6; 51,4; 46,2; 45,7; 42,2; 40,4; 38,3; 37,6; 36,1; 34,8; 33,5; 30,1; 26,6; 25,4; 24,5; 23,0; 21,1; 17,9; 14,3; 14,2; 12,1; 11,5; 10,9; 8,7; 8,3; 5,7 ppm-nél vannak; és

viii) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 19. ábra szerinti, és a nagy feloldású tömegmérésekkel meghatározott m/z értékei és feltételezett elemösszetétele:

462,3350	C ₂₈ H ₄₆ O ₅
444,3237	C ₂₈ H ₄₄ O ₄
425,2534	C ₂₃ H ₃₇ O ₇
407,2439	C ₂₃ H ₃₅ O ₆
406,3046	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
387,2895	C ₂₅ H ₃₉ O ₃
337,2010	C ₁₉ H ₂₉ O ₅
297,2031	C ₁₇ H ₂₉ O ₄
279,1944	C ₁₇ H ₂₇ O ₃
261,1851	C ₁₇ H ₂₅ O ₂
253,1797	C ₁₅ H ₂₅ O ₃
235,1697	C ₁₅ H ₂₃ O ₂
224,1754	C ₁₄ H ₂₄ O ₂
209,1530	C ₁₃ H ₂₁ O ₂
207,1744	C ₁₄ H ₂₃ O
184,1458	C ₁₁ H ₂₀ O ₂
179,1048	C ₁₁ H ₁₅ O ₂
173,1205	C ₉ H ₁₇ O ₃
167,1051	C ₁₀ H ₁₅ O ₂
155,1069	C ₉ H ₁₅ O ₂

LL – F28249₈ – amelynek
i) molekulatömege 616 (EI – MS);
ii) összegképlete C₃₅H₅₂O₉;
iii) HPLC retenciós térfogata 14,0 ml;
iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 20. ábra szerinti;
v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 21. ábra szerinti; és
vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 22. ábra szerinti –,
LL – F28249₆ – amelynek
i) molekulatömege 598 (EI – MS);
ii) összegképlete C₃₅H₅₀O₈;
iii) HPLC retenciós térfogata 14,8 ml;
iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 23. ábra szerinti;
v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 24. ábra szerinti; és
vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 25. ábra szerinti –,
LL – F28249₅ – amelynek
i) molekulatömege 598 (EI – MS);
ii) összegképlete C₃₅H₅₀O₈;
iii) HPLC retenciós térfogata 16,0 ml;
iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 26. ábra szerinti;
v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 27. ábra szerinti; és
vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 28. ábra szerinti –,
LL – F28249₇ – amelynek
i) molekulatömege 612 (EI – MS);
ii) összegképlete C₃₆H₅₂O₈;
iii) HPLC retenciós térfogata 23,5 ml;
iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 29. ábra szerinti;
v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 30. ábra szerinti; és
vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 31. ábra szerinti –,
LL – F28249₉ – amelynek
i) molekulatömege 626 (EI – MS);
ii) összegképlete C₃₇H₅₄O₈;
iii) HPLC retenciós térfogata 24,5 ml;
iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 32. ábra szerinti;
v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 33. ábra szerinti; és
vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 34. ábra szerinti –,
LL – F28249₄ – amelynek
i) molekulatömege 626 (EI – MS);
ii) összegképlete C₃₇H₅₄O₈;
iii) HPLC retenciós térfogata 26,0 ml;
iv) jellegzetes ultraibolya abszorpciós spektruma a 35. ábra szerinti;
v) jellegzetes proton-mágneses rezonancia spektruma a 36. ábra szerinti; és
vi) jellegzetes elektron-bombázásos tömegspektruma a 37. ábra szerinti –,
előállítására, *azzal jellemezve, hogy a Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* NRRL 15773 mikroorganizmus törzset, vagy annak egy, a tárgyi körben megadott vegyületeket termelő mutánsát asszimilálható szén- és nitro-

génforrást és szervesen anionokat és kationokat tartalmazó folyékony tápközegben aerob körülmények között tenyésztjük és a vegyületeket a fermentálóból izoláljuk

(Elsőbbsége: 1984. 06.05.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a fermentálást steril levegő átvezetése és keverés közben, 24–32 °C-on, 80–200 órán át végezzük, a teljes fermentációs biomaszt összegyűjtjük, és az LL-F28249 jelű vegyületet extraháljuk, majd az egyes komponenseket egymástól elválasztjuk.

(Elsőbbsége: 1984. 06.05.)

4. Eljárás húsállatok bélféreg-, szelvlábú külső élősködő- és atka-fertőzéseinek megelőzésére és kezelésére alkalmas takarmánykeverék előállítására, azzal jellemezve, hogy a *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* NRRL 15773 mikroorganizmus törzs segítségével a 2. igénypont szerinti előállított fermentációs tápközeget vagy teljes fermentációs biomaszt profilaktikusan vagy gyógyászati hatóanyagként mennyiségben egy vagy több ehető szilárd hordozóanyaggal összekeverünk.

(Elsőbbsége: 1984. 06.05.)

5. Eljárás húsállatok bélféreg-, szelvlábú külső élősködő- és atka-fertőzéseinek megelőzésére és kezelésére alkalmas takarmány-premix előállítására, azzal jellemezve, hogy a *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* NRRL 15773 mikroorganizmus törzs segítségével az 1. igénypont szerinti előállított, LL-F28249 α , LL-F28249 β , LL-F28249 γ , LL-F28249 δ , LL-F28249 ϵ , LL-F28249 ζ , LL-F28249 η , LL-F28249 θ , LL-F28249 ι , LL-F28249 κ , LL-F28249 λ , LL-F28249 μ , LL-F28249 ν és LL-F28249 w jelű vegyületeket tartalmazó fermentációs tápközeget vagy teljes fermentációs biomaszt profilaktikusan vagy gyógyászati hatóanyagként mennyiségben egy vagy több ehető hordozóanyaggal összekeverünk.

(Elsőbbsége: 1985. 06.04.)

6. Eljárás húsállatok bélféreg-, szelvlábú külső élősködő- és atka-fertőzéseinek megelőzésére és kezelésére alkalmas takarmány-premix előállítására, azzal jellemezve, hogy a *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* NRRL 15773 mikroorganizmus törzs segítségével az 1. igénypont szerinti előállított, LL-F28249 α , LL-F28249 β , LL-F28249 γ , LL-F28249 δ , LL-F28249 ϵ , LL-F28249 ζ , LL-F28249 η , LL-F28249 θ , LL-F28249 ι , LL-F28249 κ , LL-F28249 λ , LL-F28249 μ , LL-F28249 ν és LL-F28249 w jelű vegyületeket tartalmazó fermentációs tápközeget vagy teljes fermentációs biomaszt profilaktikusan vagy gyógyászati hatóanyagként mennyiségben egy vagy több ehető hordozóanyaggal összekeverünk.

(Elsőbbsége: 1984. 06.05.)

7. A 4. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot 0,00001–5 tömeg% mennyiségben használjuk.

Kladja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest

Felölös kladó: Himer Zoltán osztályvezető

(Elsőbbsége: 1984.06.05.)

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot 0,00001–5 tömeg% mennyiségben használjuk.

(Elsőbbsége: 1985. 06. 04.)

9. Nematocid készítmények, amelyek biológiailag aktív hatóanyagból, valamint szilárd hordozóanyagból – előnyösen agyagból – vagy cseppfolyós hordozóanyagból – előnyösen ciklohexanonból – és adott esetben felületaktív szerből – előnyösen nemionos vagy anionos emulgeátorból – állnak, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 0,025–10 tömeg%-ban *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* NRRL 15773 mikroorganizmus törzs segítségével előállított LL-F28249 α , LL-F28249 β , LL-F28249 γ , LL-F28249 δ , LL-F28249 ϵ , LL-F28249 ζ , LL-F28249 η , LL-F28249 θ , LL-F28249 ι , LL-F28249 κ , LL-F28249 λ , LL-F28249 μ , LL-F28249 ν és LL-F28249 w jelű vegyületeket tartalmazó fermentációs tápközeget vagy teljes fermentációs biomaszt vagy az egyes fenti hatóanyagokat vagy azok tetszőleges arányú elegyét alkalmazzák.

(Elsőbbsége: 1985. 06.04.)

10. Nematocid készítmények, amelyek biológiailag aktív hatóanyagból, valamint szilárd hordozóanyagból – előnyösen agyagból – vagy cseppfolyós hordozóanyagból – előnyösen ciklohexanonból – és adott esetben felületaktív szerből – előnyösen nemionos vagy anionos emulgeátorból – állnak, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 0,025–10 tömeg%-ban *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* NRRL 15773 mikroorganizmus törzs segítségével előállított LL-F28249 α , LL-F28249 β , LL-F28249 γ , LL-F28249 δ , LL-F28249 ϵ , LL-F28249 ζ , LL-F28249 η , LL-F28249 θ , LL-F28249 ι , és LL-F28249 w jelű vegyületeket tartalmazó fermentációs tápközeget vagy teljes fermentációs biomaszt vagy az egyes fenti hatóanyagokat vagy azok tetszőleges arányú elegyét alkalmazzák.

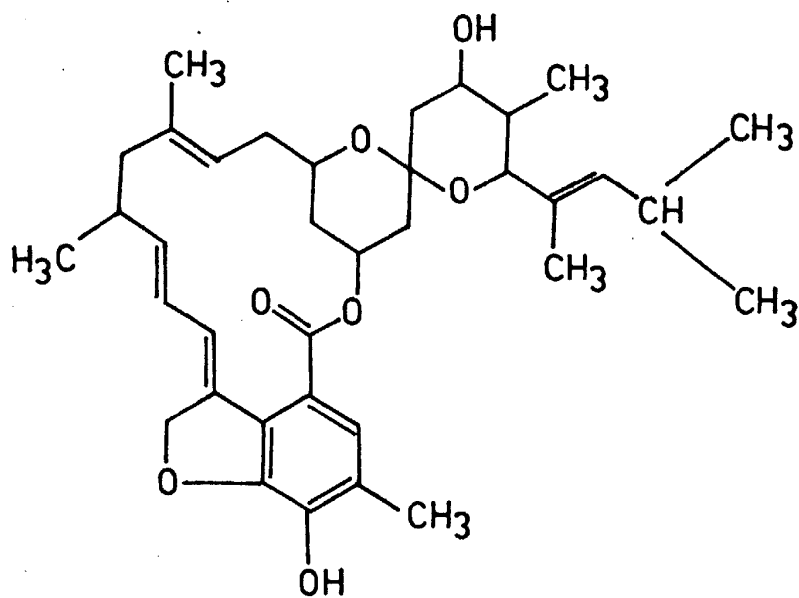
(Elsőbbsége: 1985. 06.05.)

11. Insekticid és akaricid készítmények, amelyek biológiailag aktív hatóanyagból, valamint szilárd hordozóanyagból – előnyösen bentonitból – vagy cseppfolyós hordozóanyagból – előnyösen ciklohexanonból – és adott esetben felületaktív szerből – előnyösen nemionos vagy anionos emulgeátorból – állnak, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 0,025–10 tömeg%-ban *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* NRRL 15773 mikroorganizmus törzs segítségével előállított LL-F28249 α , LL-F28249 β , LL-F28249 γ , LL-F28249 δ , LL-F28249 ϵ , LL-F28249 ζ , LL-F28249 η , LL-F28249 θ , LL-F28249 ι , LL-F28249 κ , LL-F28249 λ , LL-F28249 μ , LL-F28249 ν és LL-F28249 w jelű vegyületeket tartalmazó fermentációs tápközeget vagy teljes fermentációs biomaszt vagy az egyes fenti hatóanyagokat vagy azok tetszőleges arányú elegyét alkalmazzák.

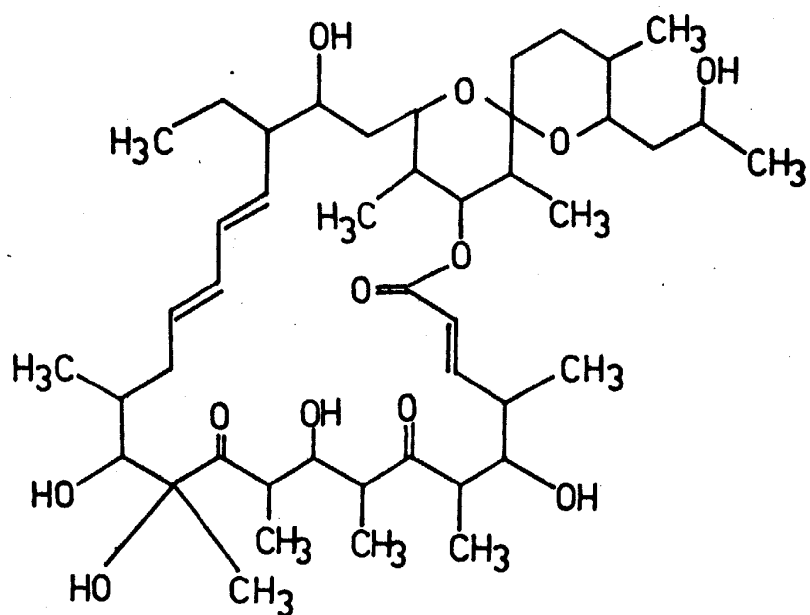
(Elsőbbsége: 1985. 06.04.)

The chemical structure shows a complex bicyclic molecule. It features a central bicyclic core with several substituents: a methyl group (CH₃) at the top left, a hydroxyl group (OH) at the top right, and a hydroxyl group (OH) at the bottom right. The structure is labeled with R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, and R₆ at various positions. A carbonyl group (C=O) is present, and a methoxy group (OR₂) is attached to the bottom right. The structure is also labeled with A, B, and C, indicating specific atoms or regions of interest.

(1)

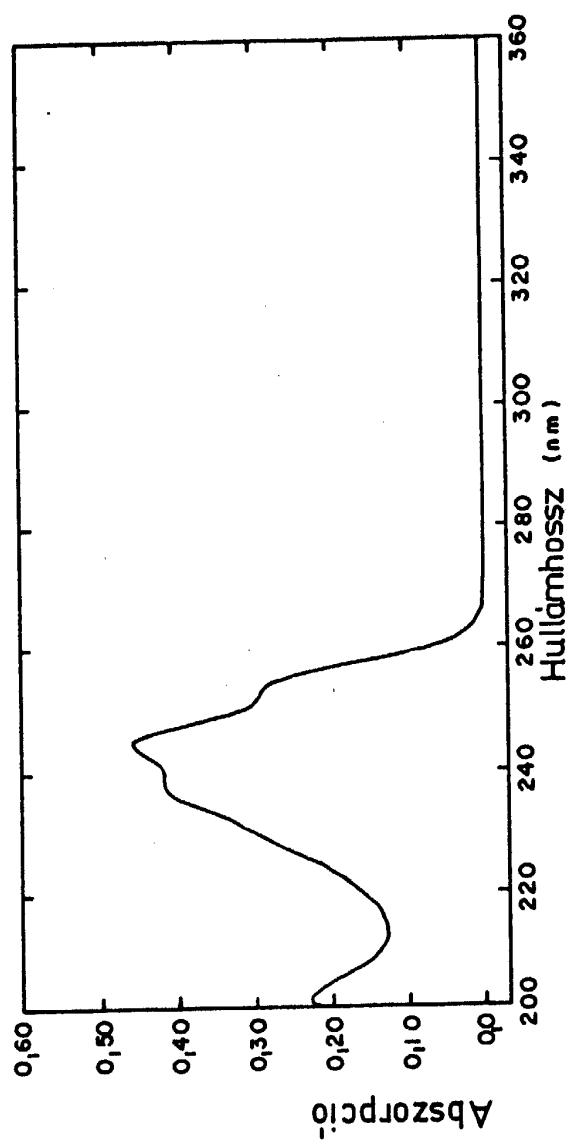


(11)



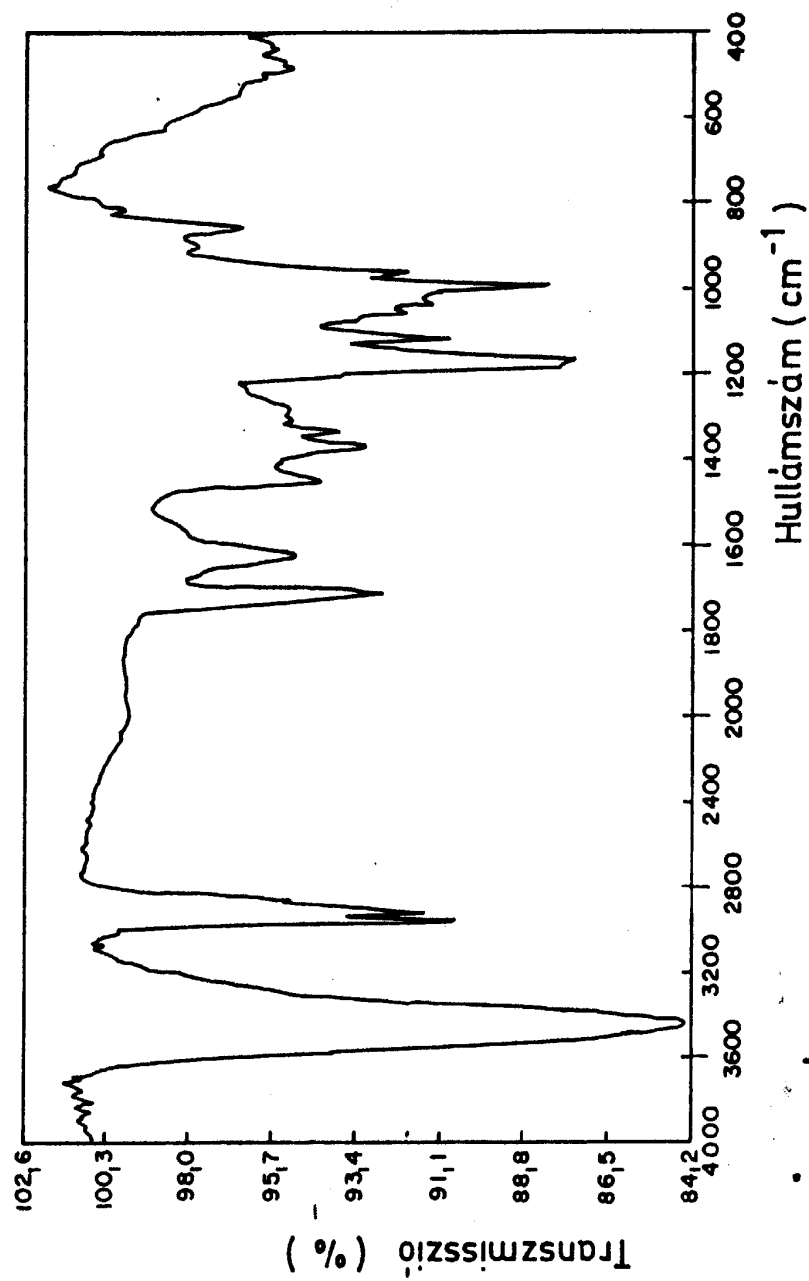
(III)

LL-F 28249 α ultraibolya abszorpció
spektruma (10 μ g / ml , metanol)



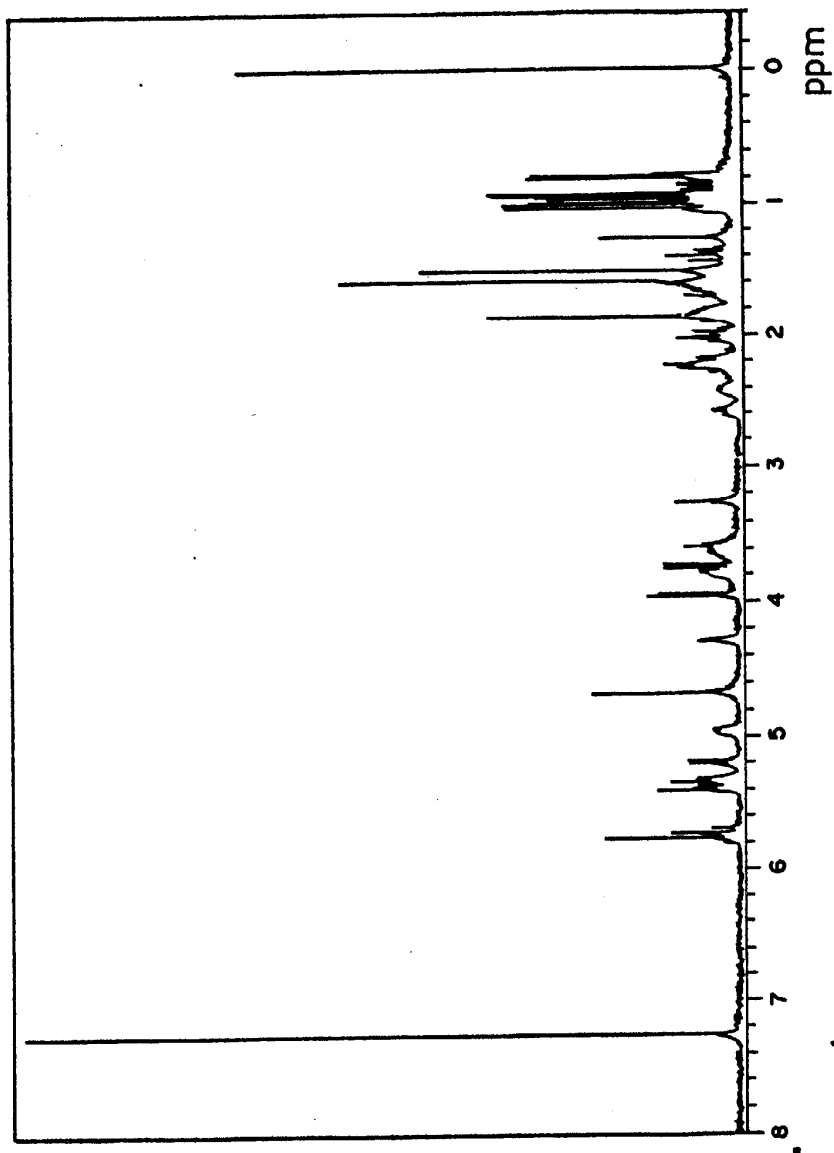
1. ábra

LL - F 28 249 α infravörös abszorpció
spektruma (KBr)



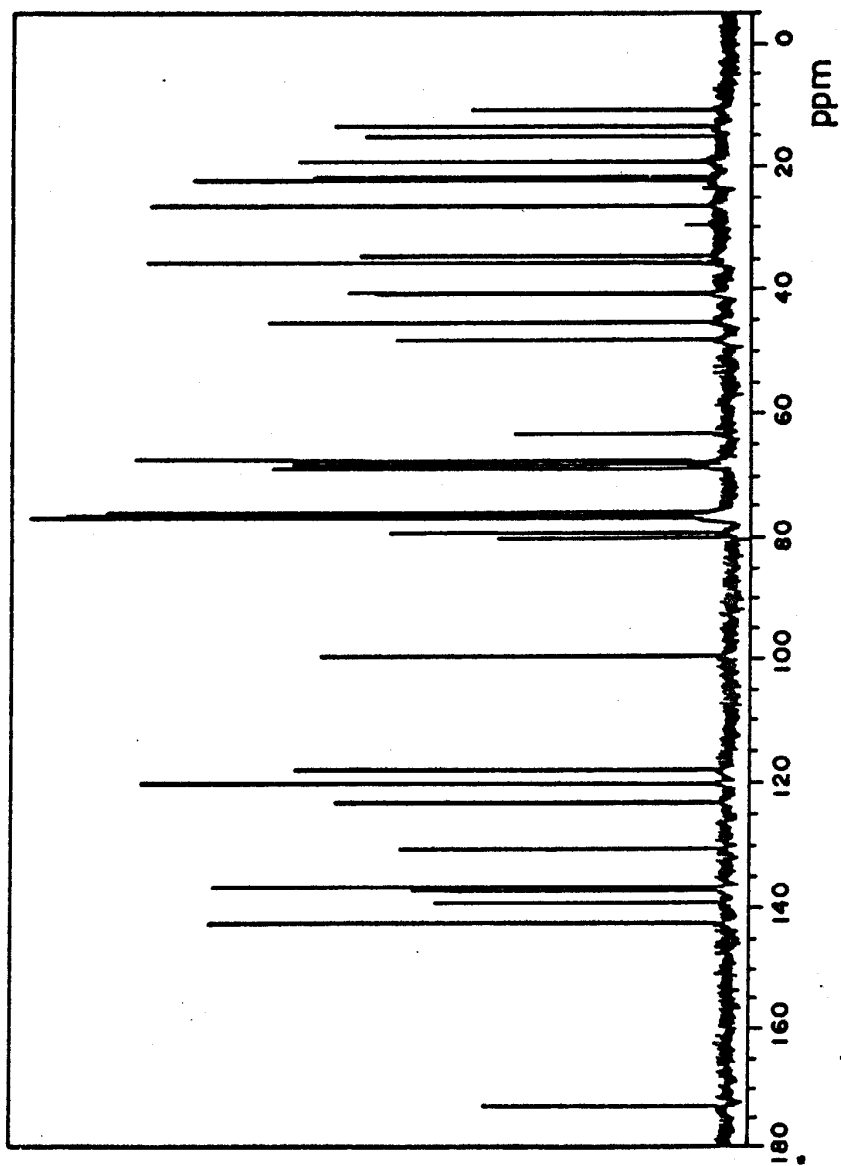
2. ábra

LL - F 28249 α proton - magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



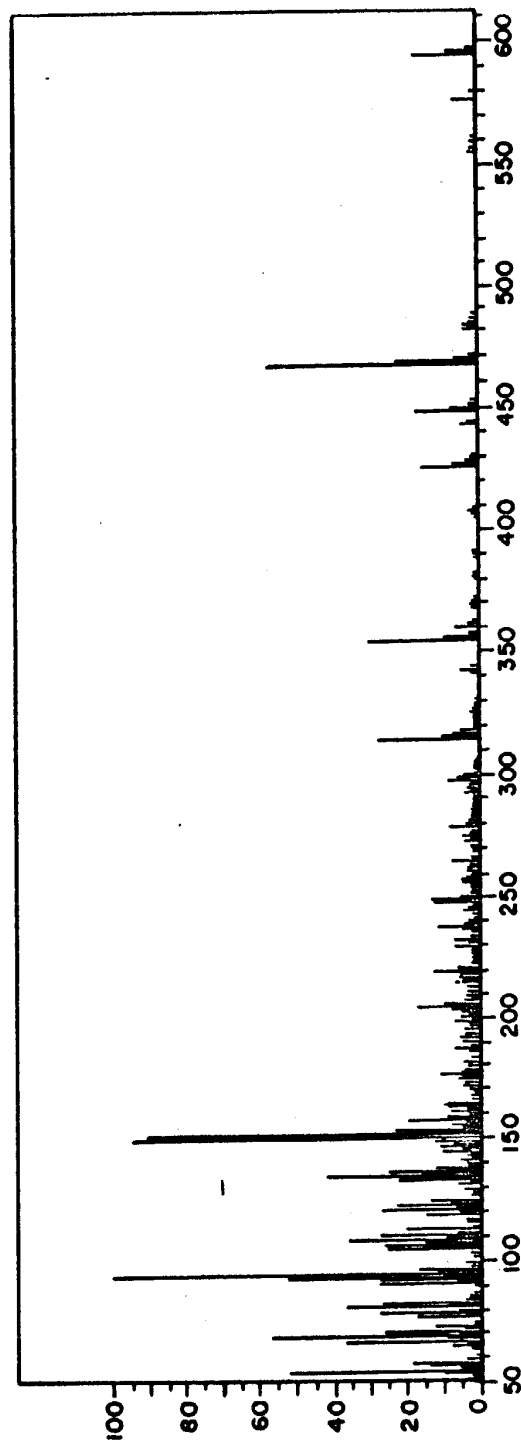
3. ábra

LL-F 28 249 α ¹³C - magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



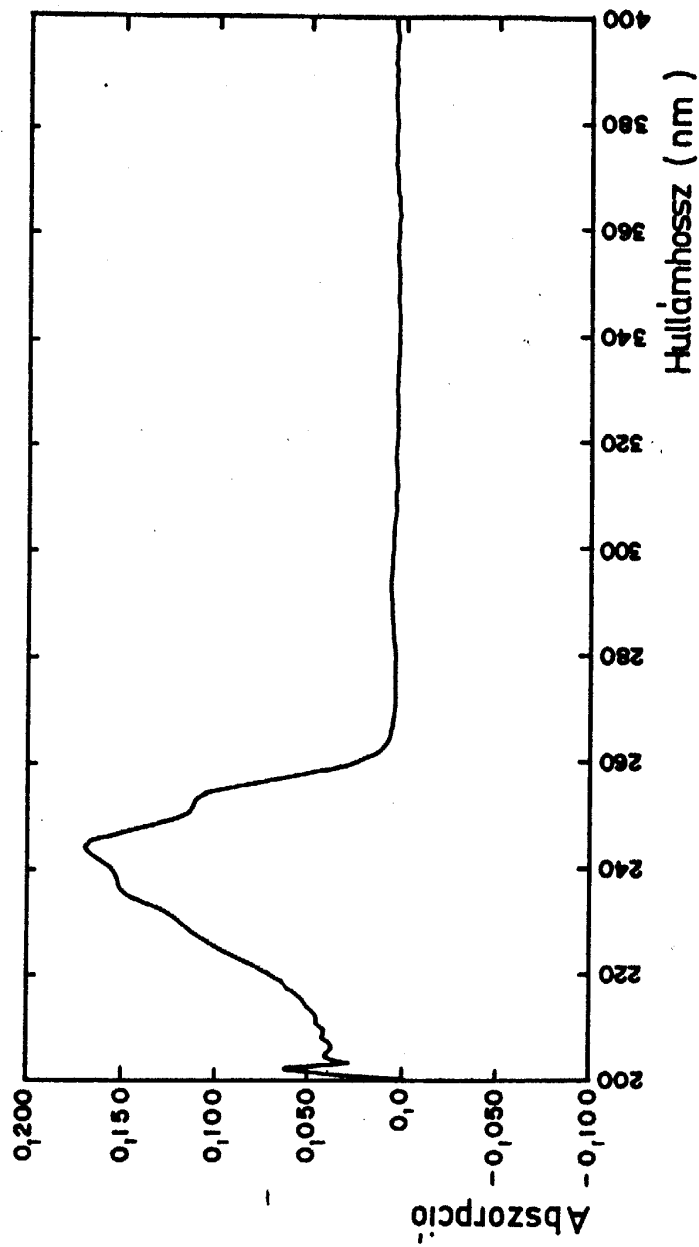
4. ábra

LL-F28249 α elektron-bombázás tömegspektruma



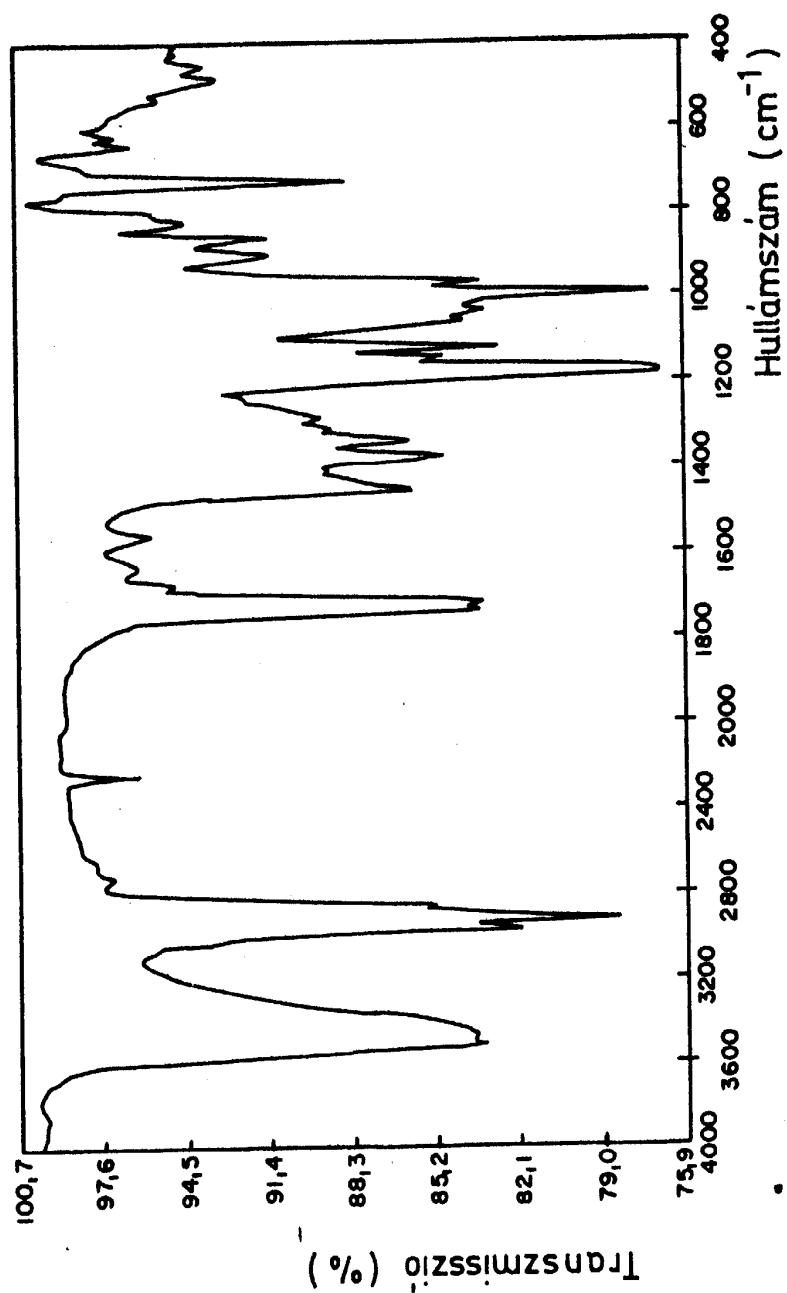
5. ábra

LL - 28249 β ultraibolya abszorpció
spektruma (10 μ g / ml, metanol)



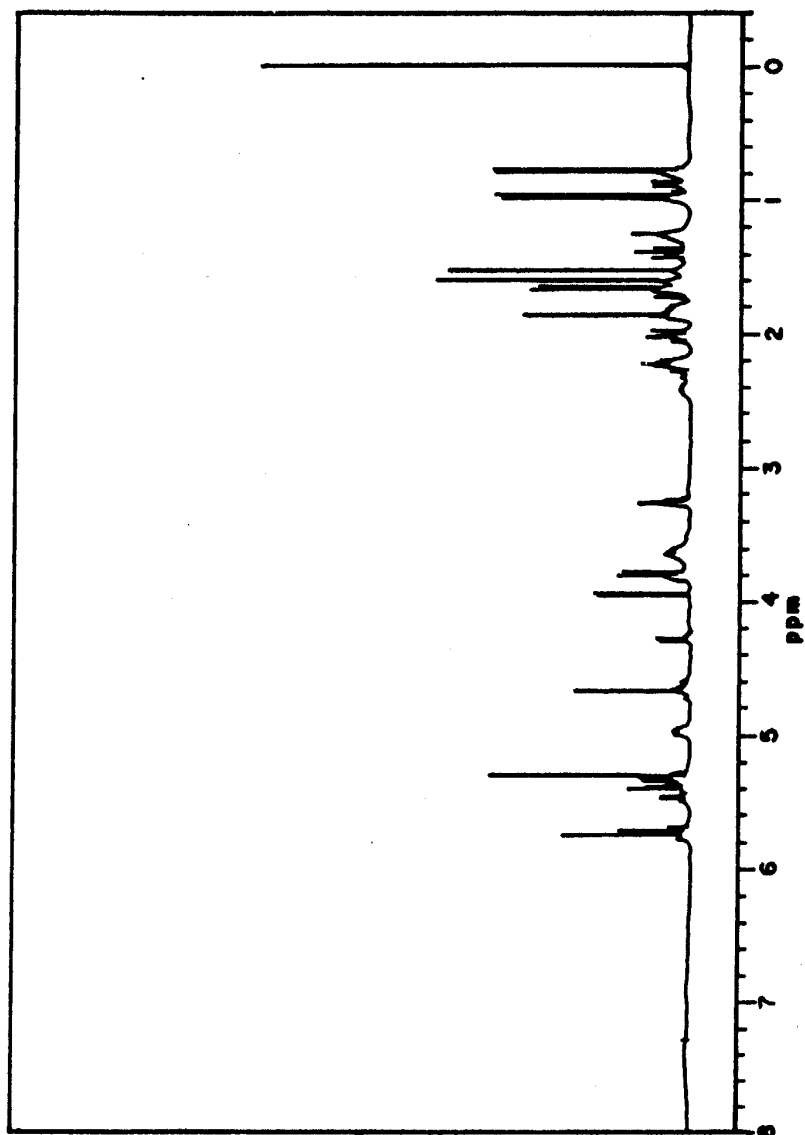
6. ábra

LL - 28 249 β infravörös abszorpció
spektruma (KBr)



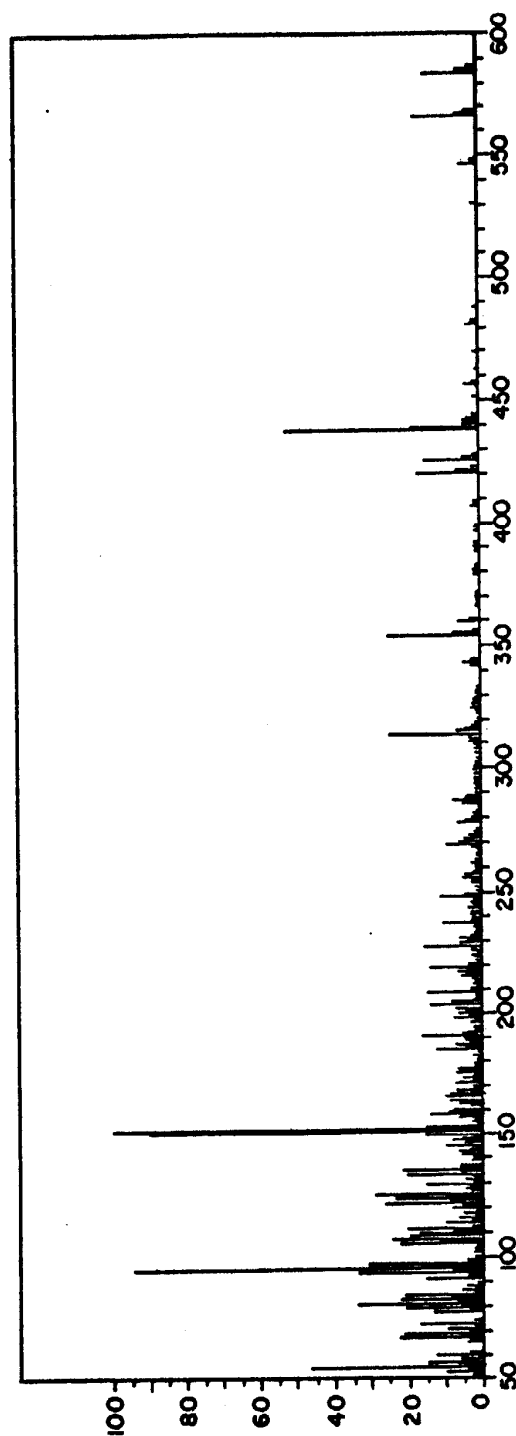
7. ábra

LL - F 28249 β proton - magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



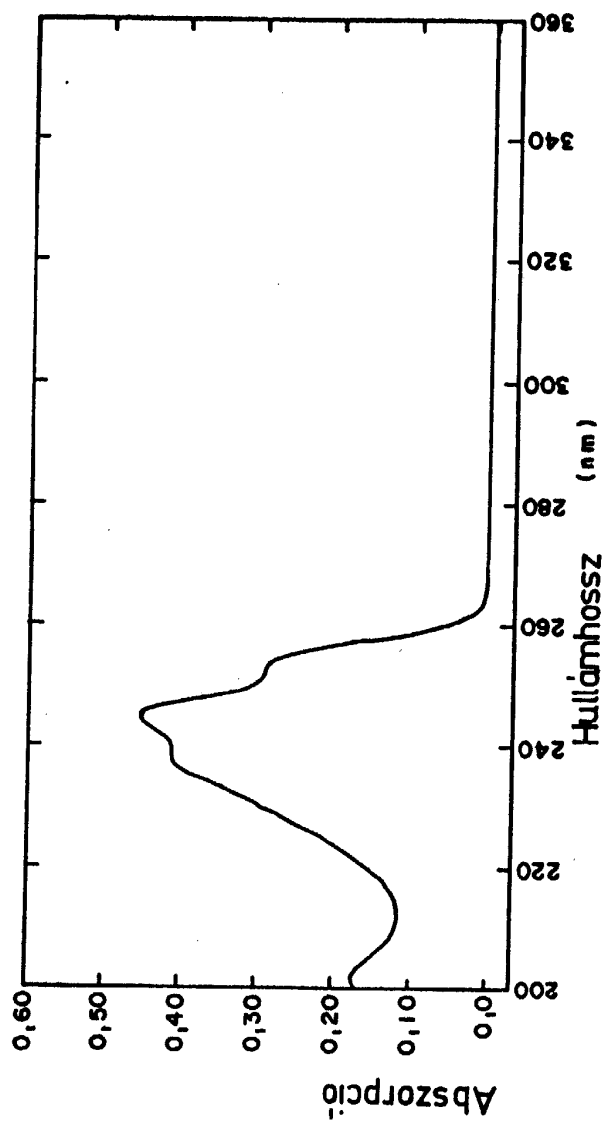
8. ábra

LL-F 28249 β elektron - bombázásos tömegspektruma



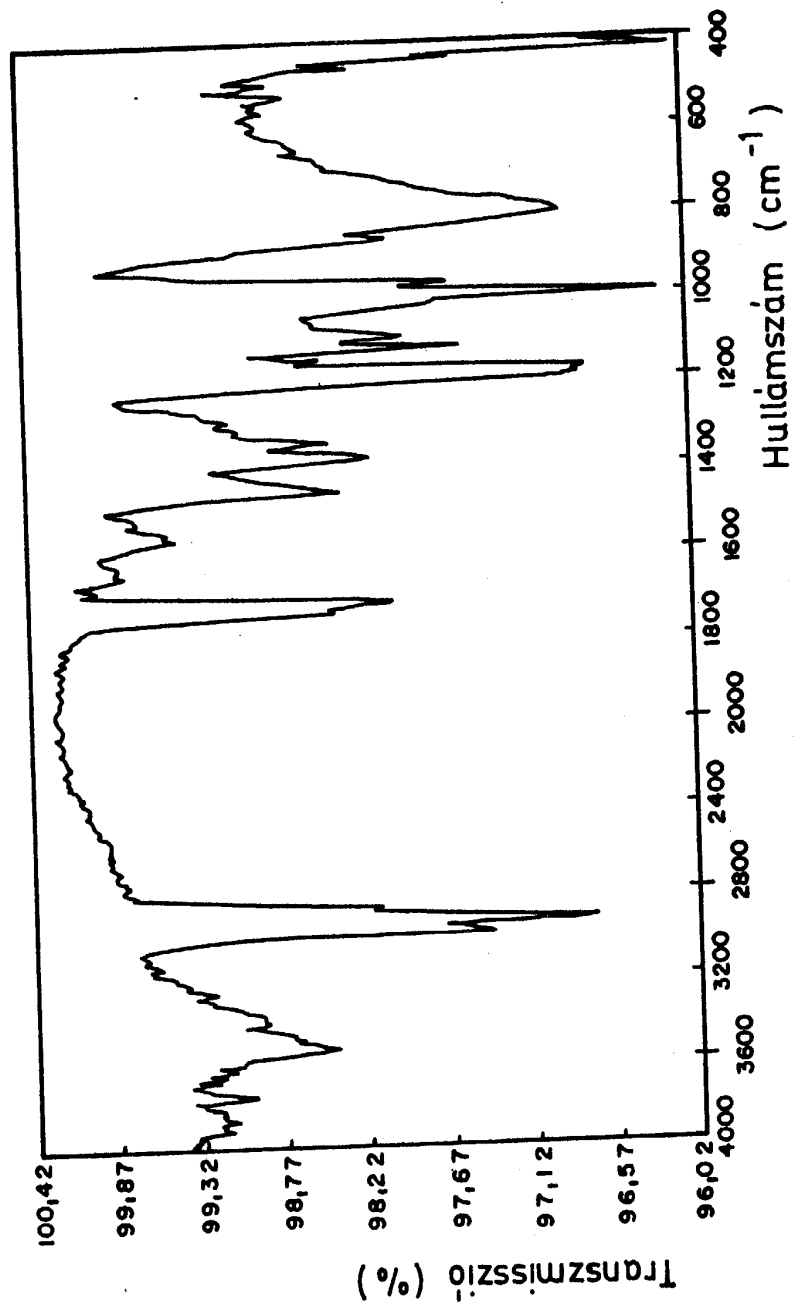
9. ábra

LL - F 28249 γ ultraibolya abszorpció
spektruma (10 $\mu\text{g} / \text{ml}$, metanol)



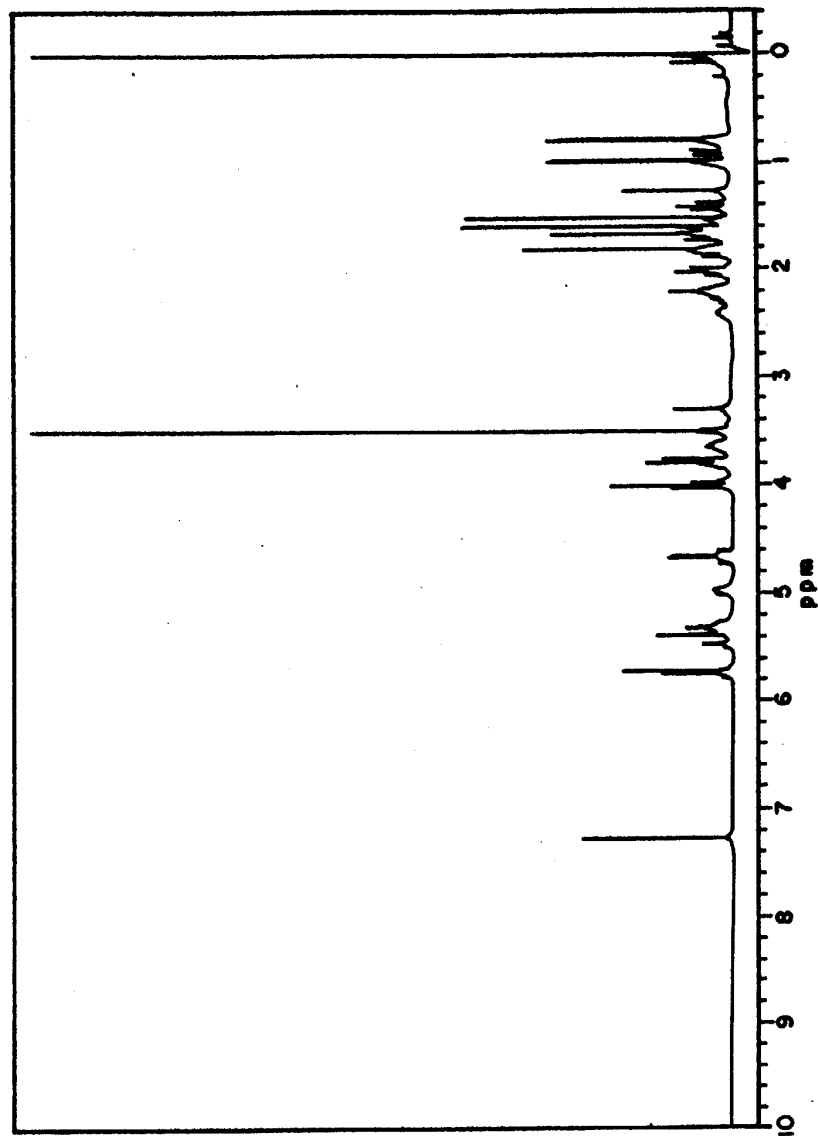
10. ábra

LL - F 28249 γ infravörös abszorpció spektruma (KBr)



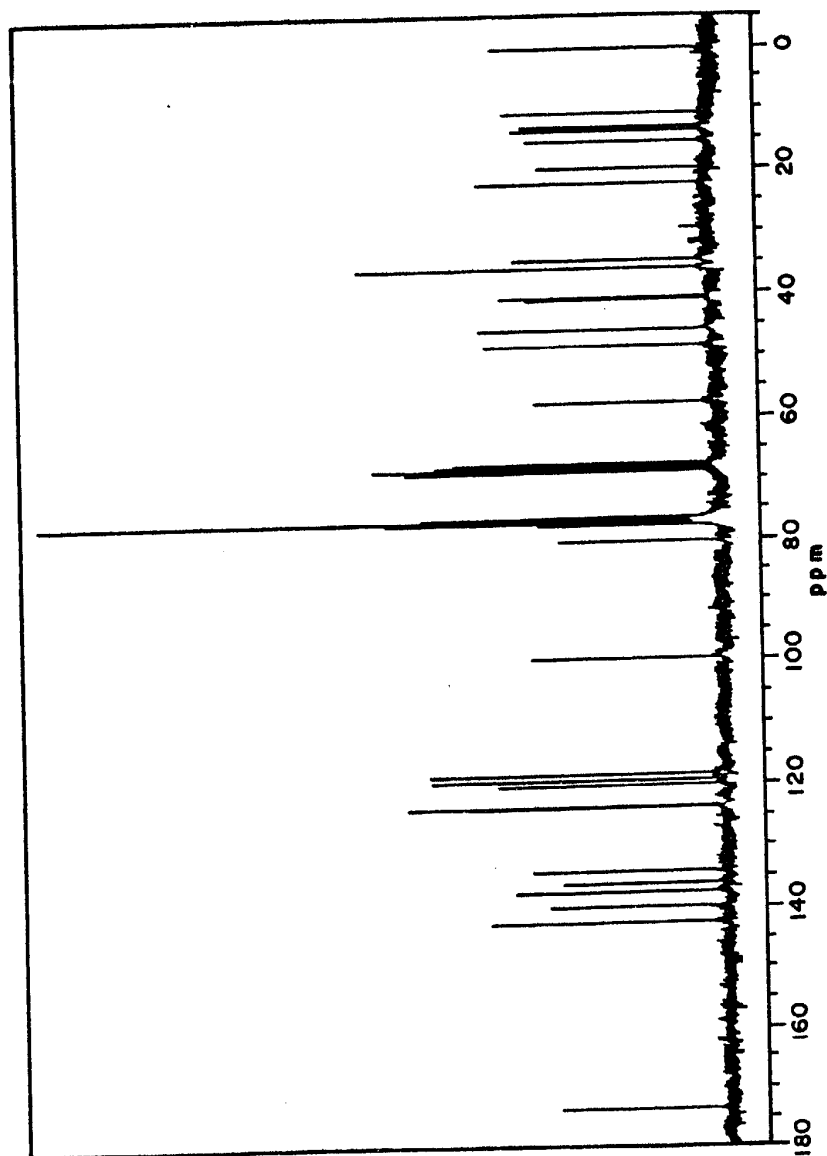
11. ábra

LL - F 28 249 γ proton - magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



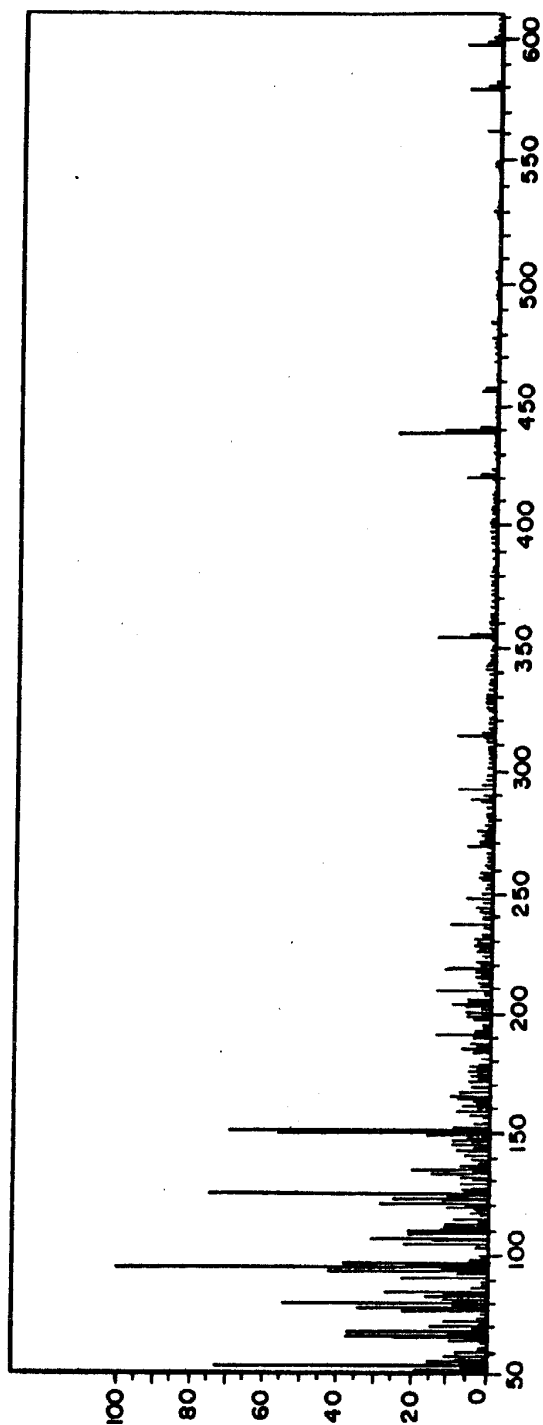
12. ábra

LL - F 28249 γ ¹³C - magnágneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



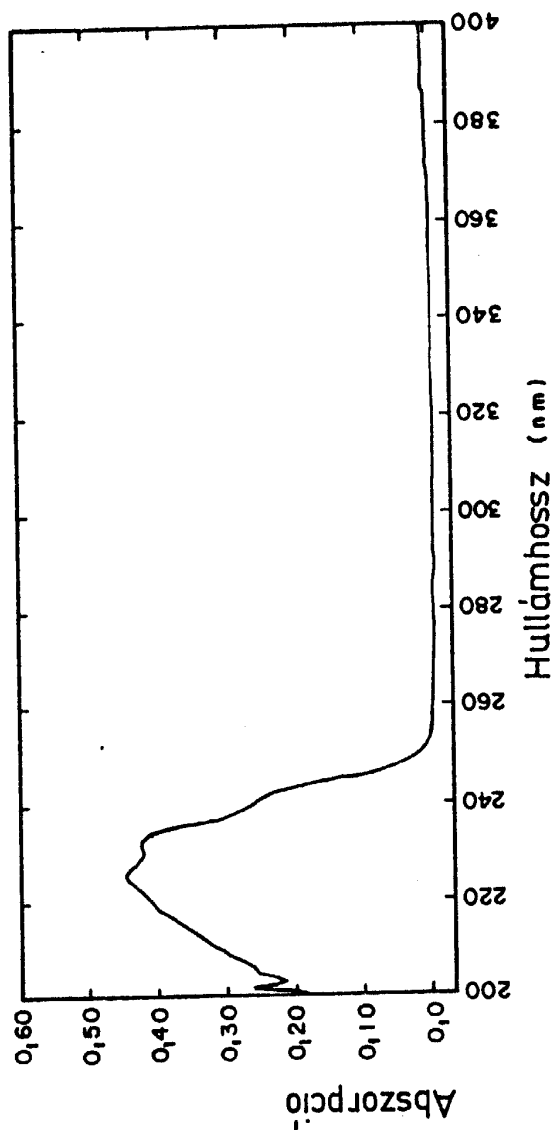
13. ábra

LL - F 28249 γ elektron - bombázásos tömegspektruma



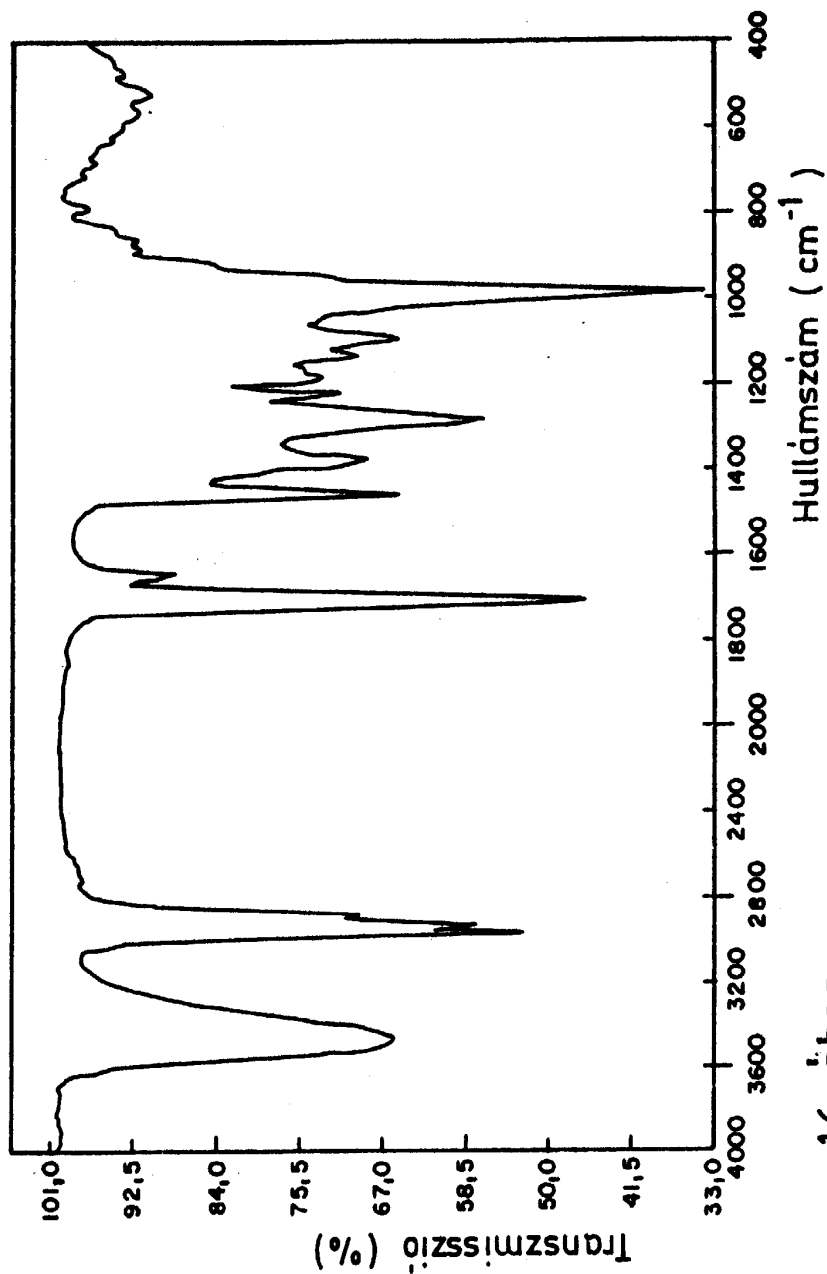
14. ábra

LL - F 28249 ω ultraibolya abszorpció spektruma



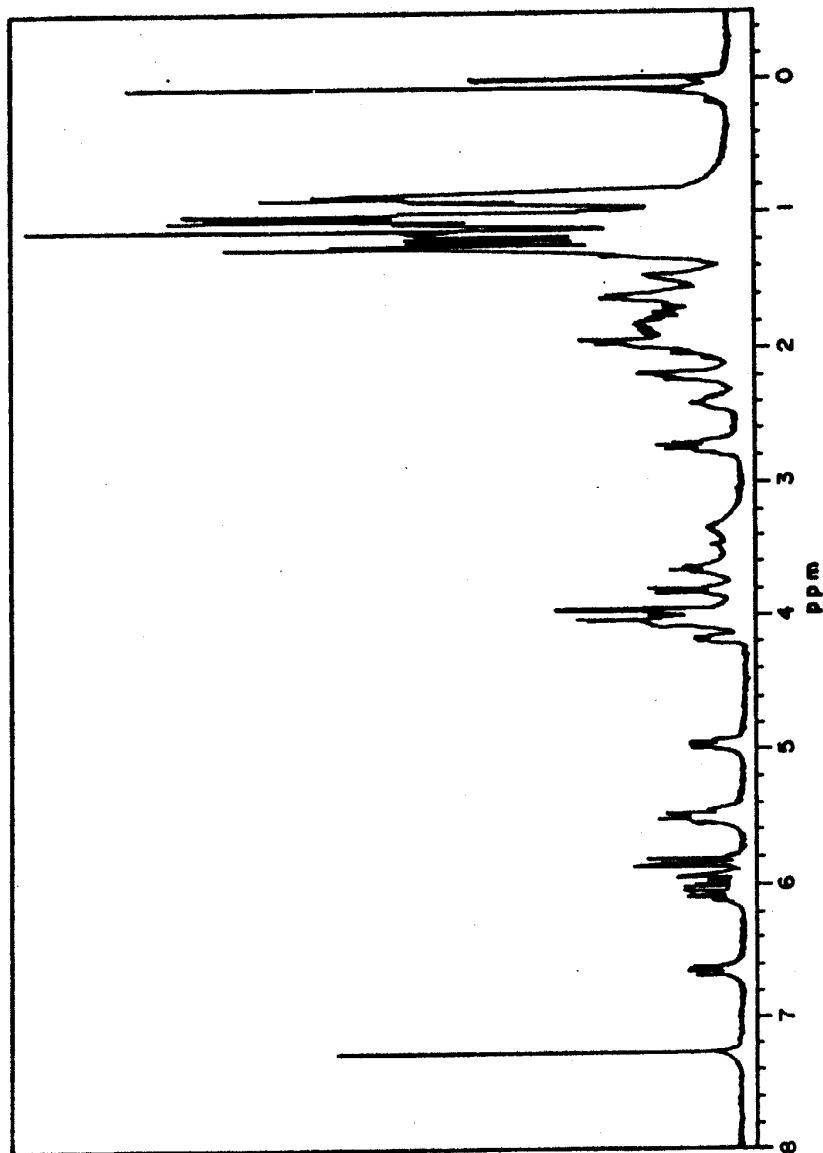
15. ábra

LL - F 28249 ω infravörös abszorpció spektruma (KBr)



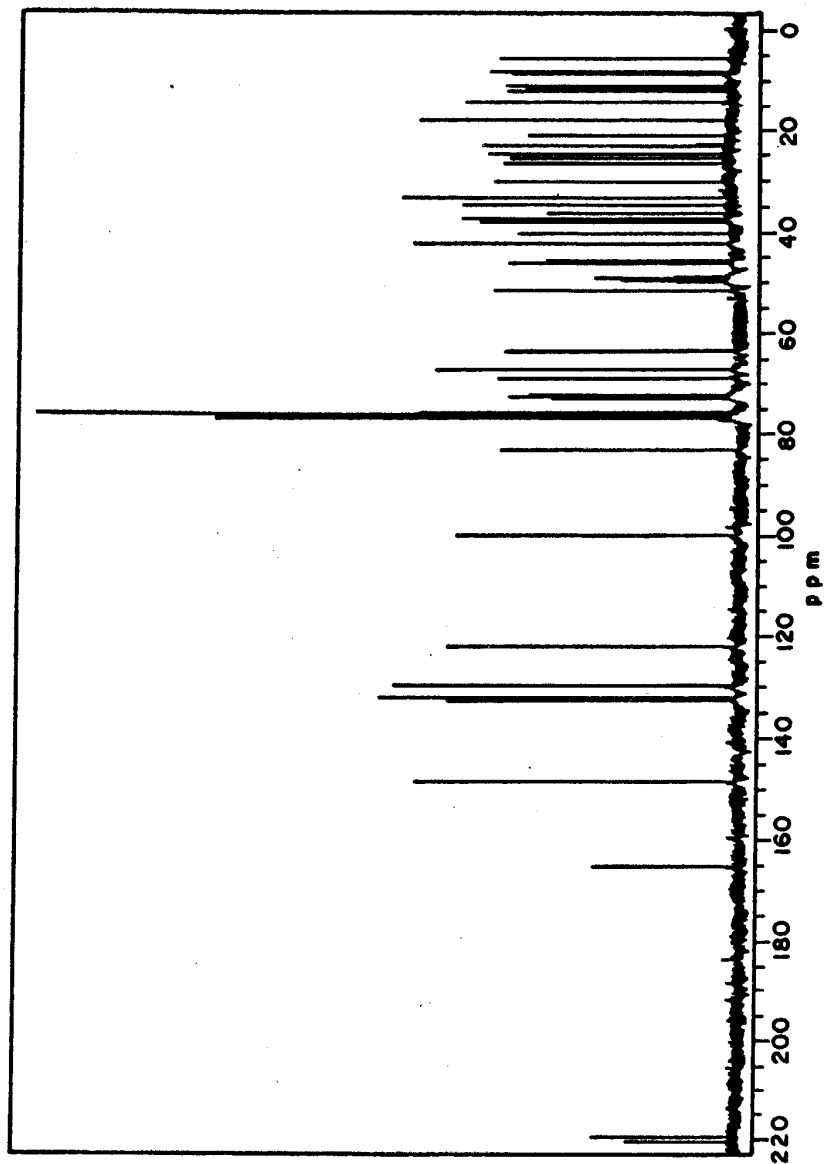
16. ábra

LL - F 28249 ω proton - magnághneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



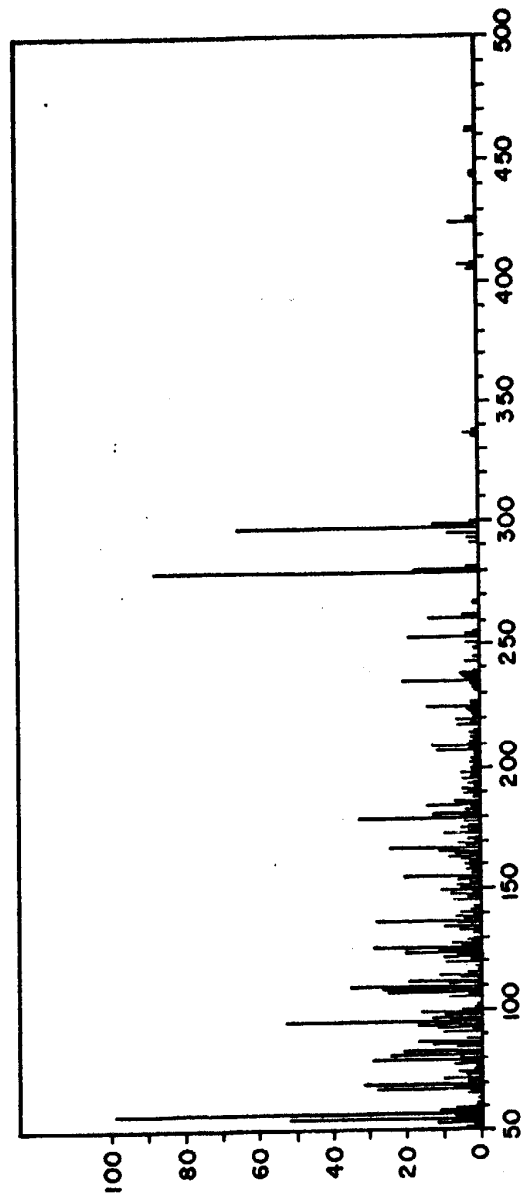
17. ábra

LL - F 28 249 ω ¹³C - magnághneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



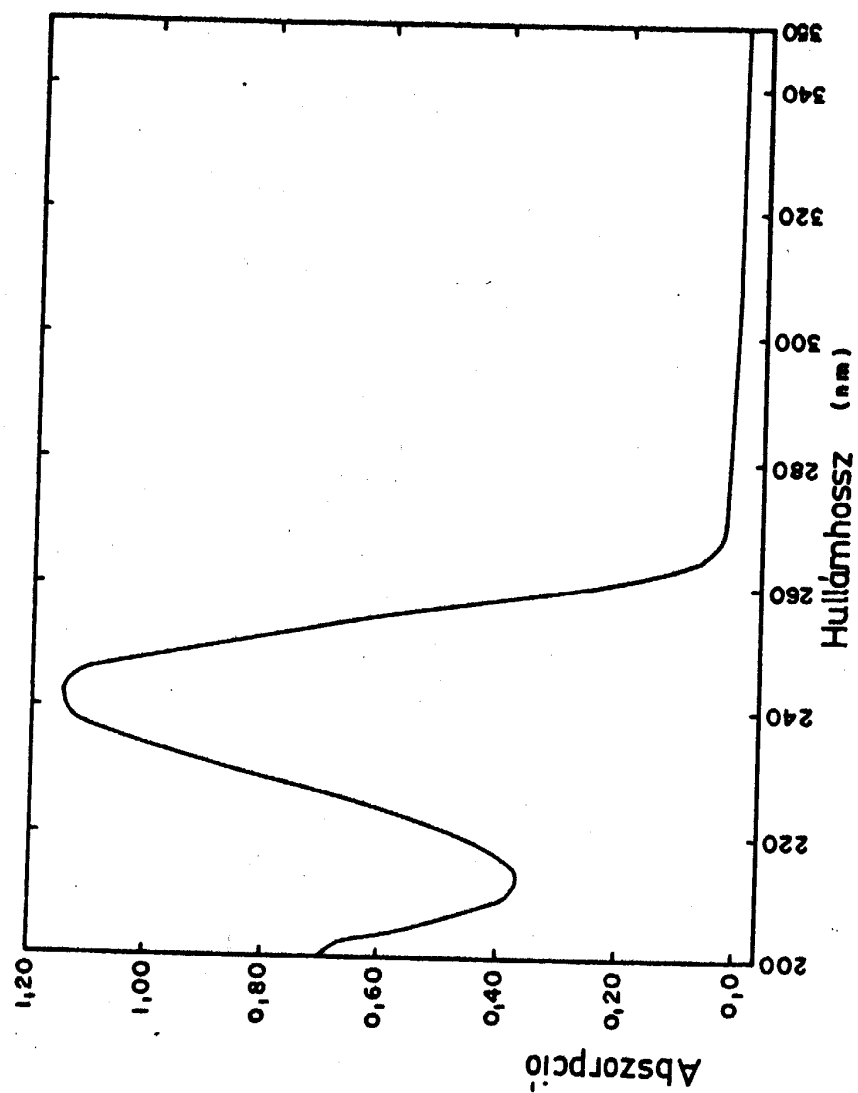
18. ábra

LL-F 28249 ω elektron - bombázásos tömegspektruma



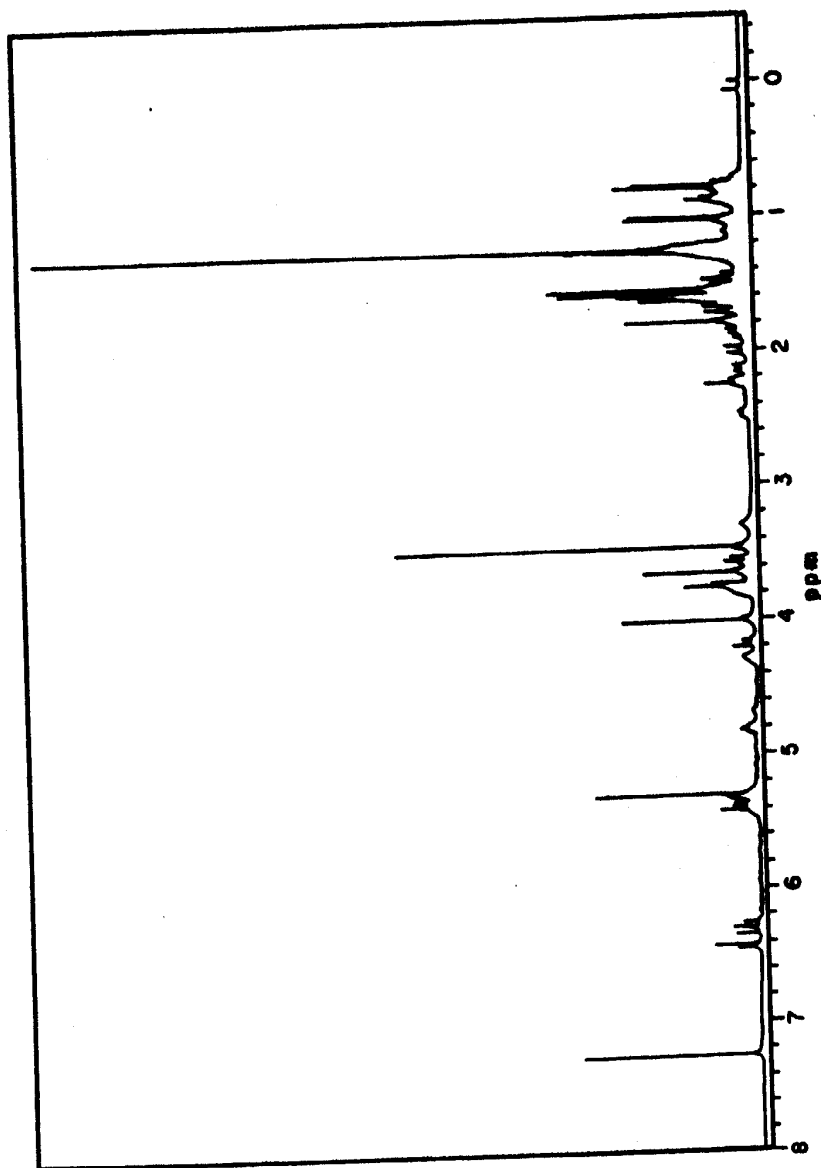
19 . ábra

LL-F 28249 δ ultraibolya abszorpció spektruma



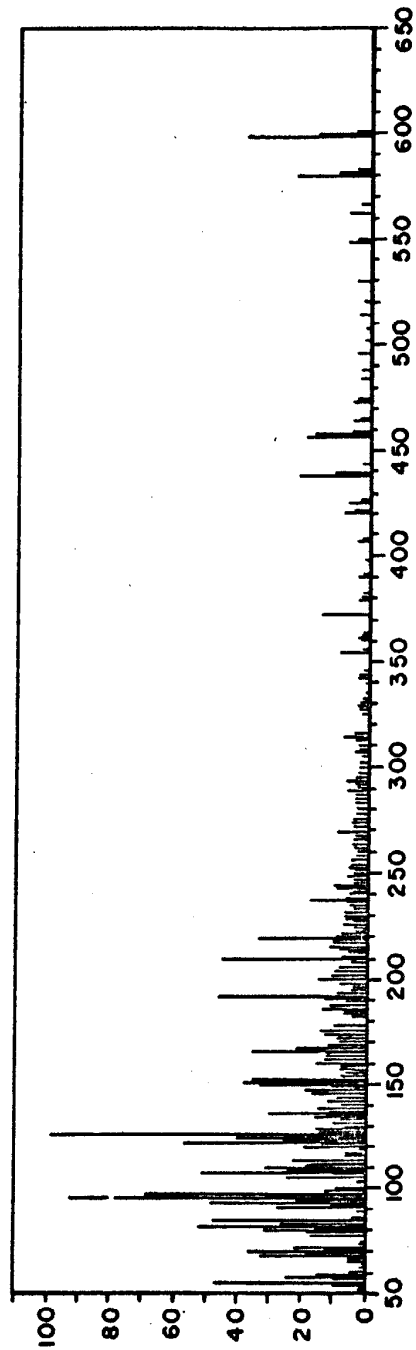
20. ábra

LL - F 28249 δ proton- magnéses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



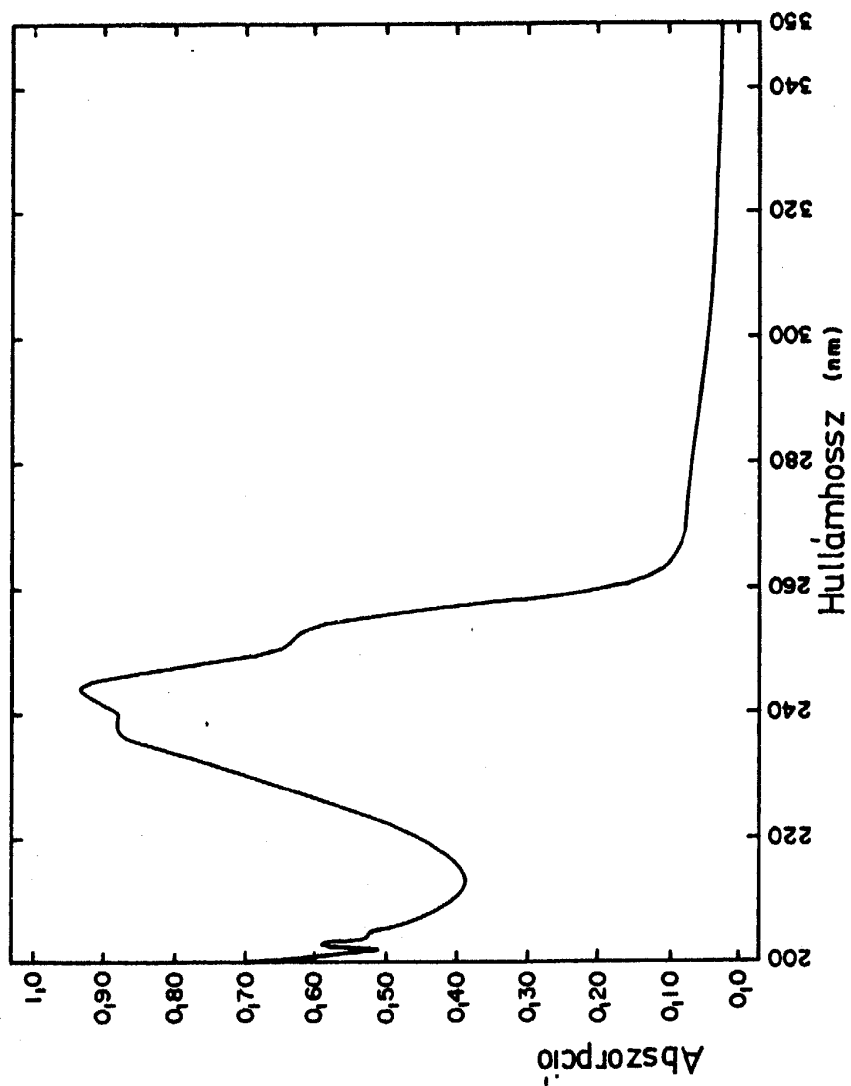
21. ábra

LL - F 28249 δ elektron - bombázásos tömegspektruma



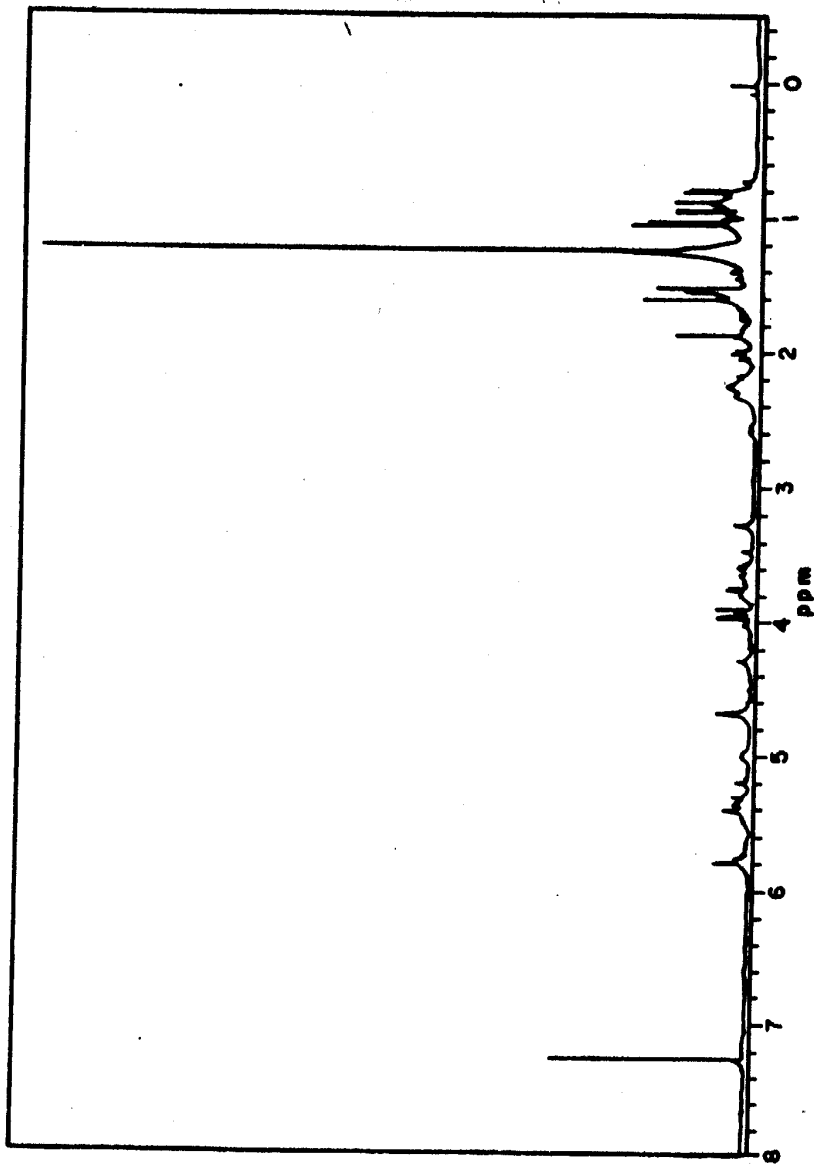
22. ábra

LL - F 28249E ultraibolya abszorpció spektruma



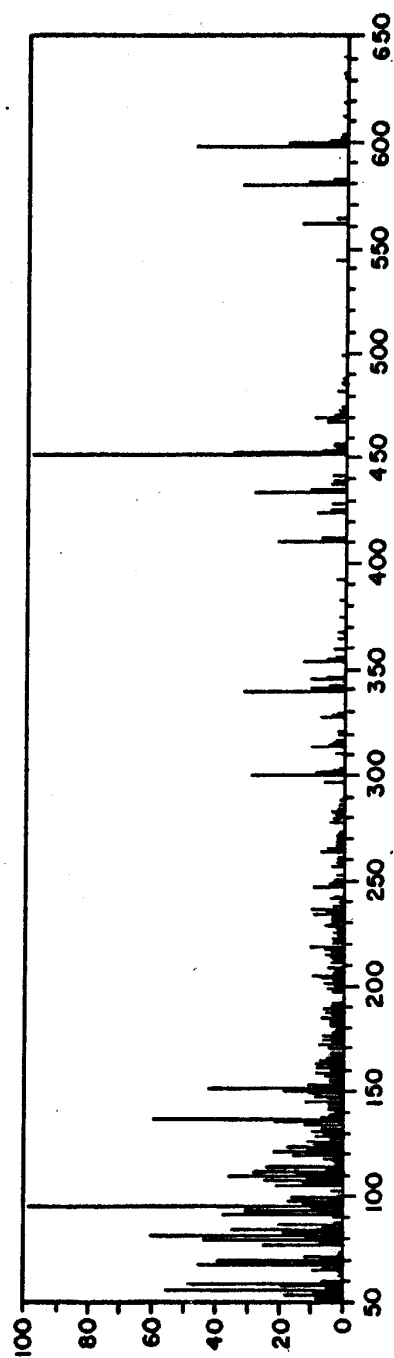
23. ábra

LL - F 28249 E proton - magnáneses rezonancia spektruma



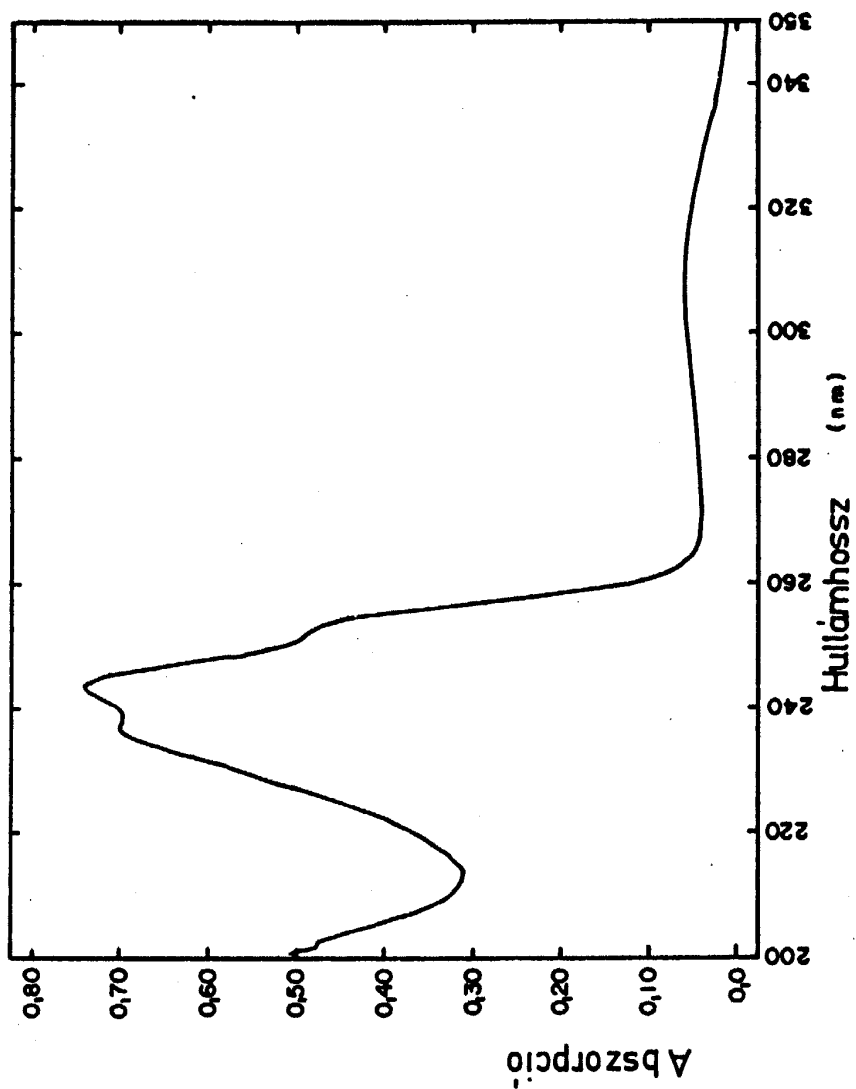
24. ábra

LL-F 28249E elektron - bombázásos tömegspektruma



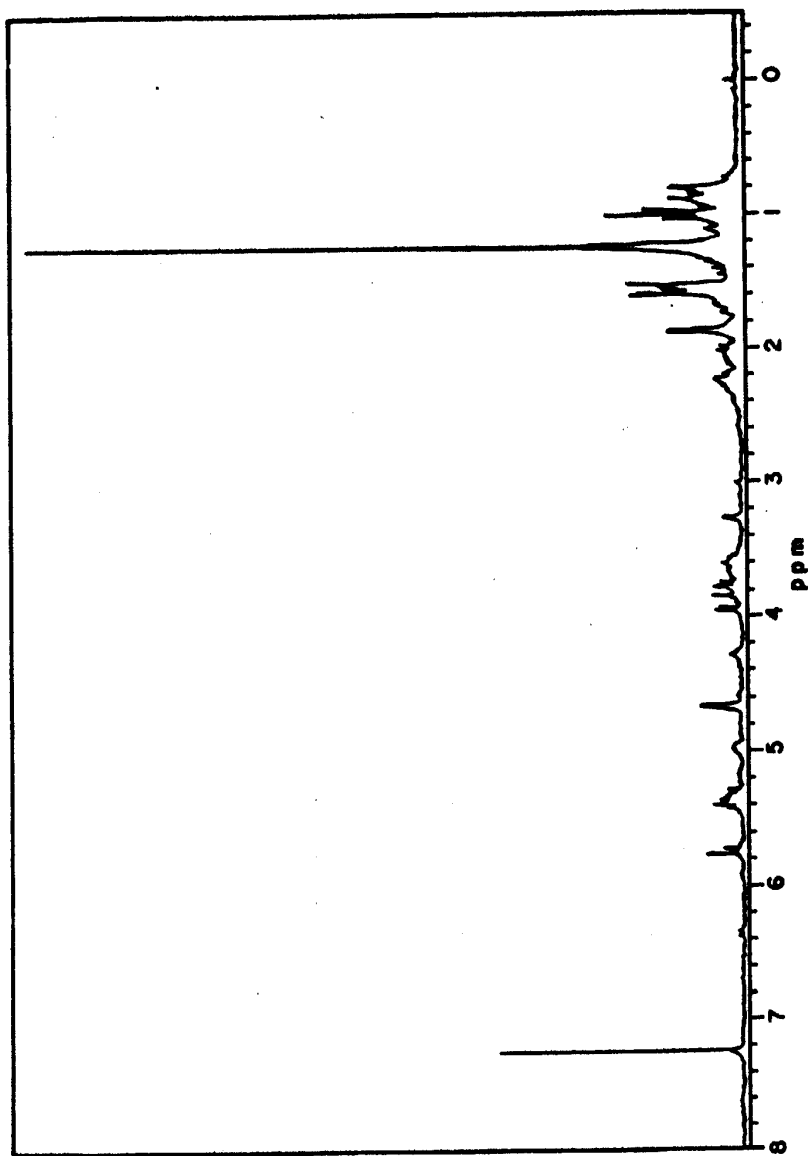
25. ábra

LL-F 28249 § ultraibolya abszorpció spektruma



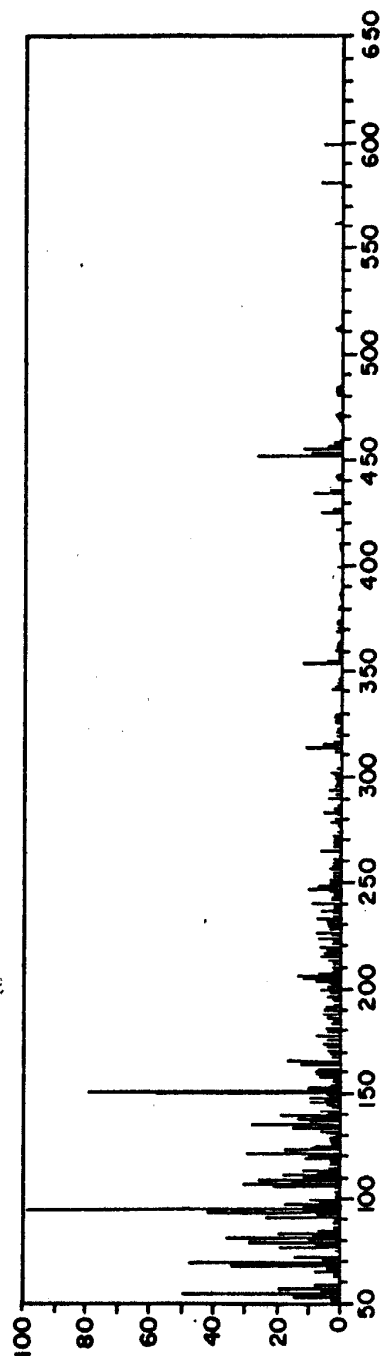
26. ábra

LL - F 28249 § proton - magnáneses rezonancia
spektruma



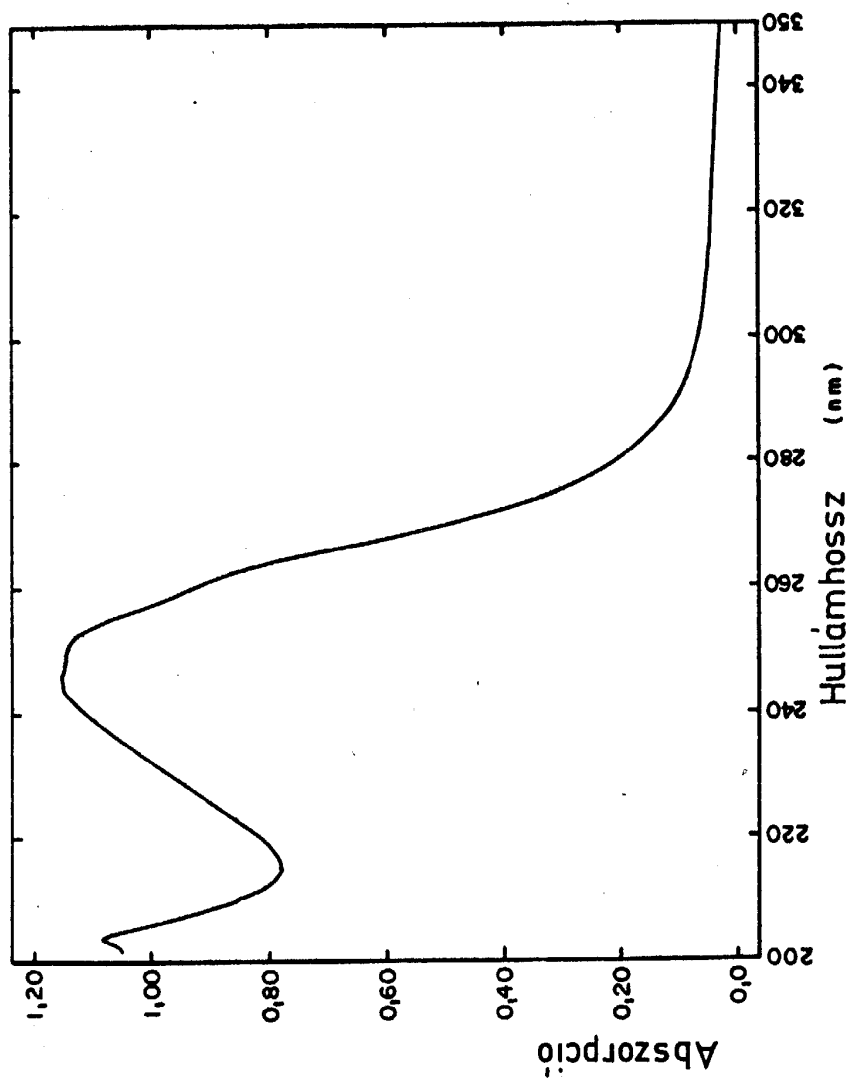
27. ábra

LL-F 28249 ζ elektron - bombázásos tömegspektruma



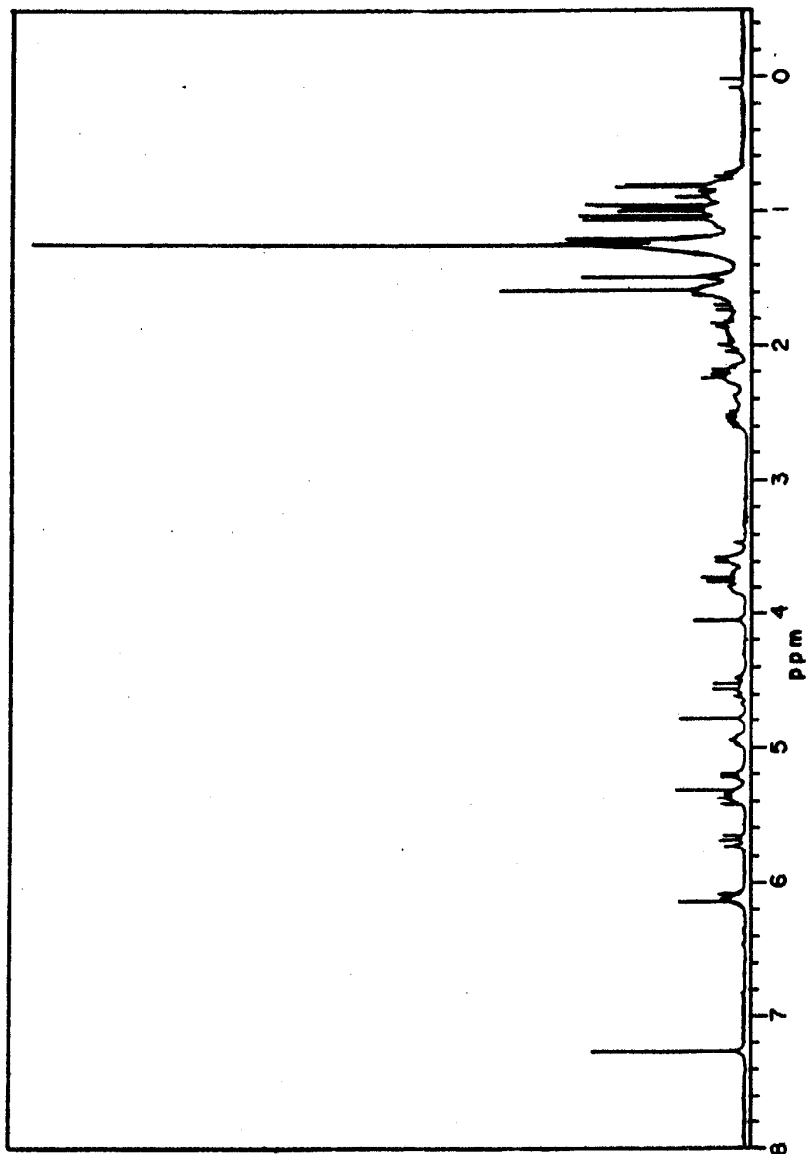
28. ábra

LL - F 28249 η ultraibolya abszorpció spektruma



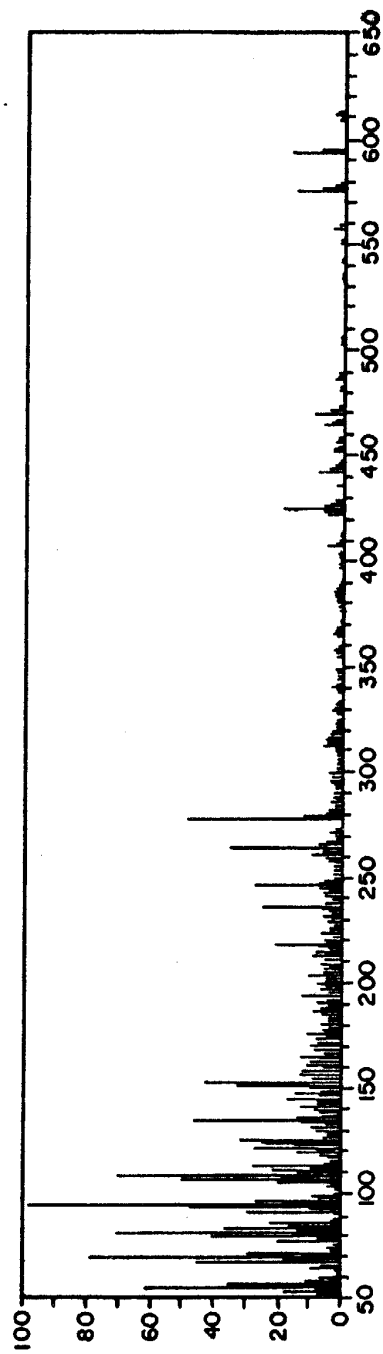
29. ábra

LL - F 28249 π proton - magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



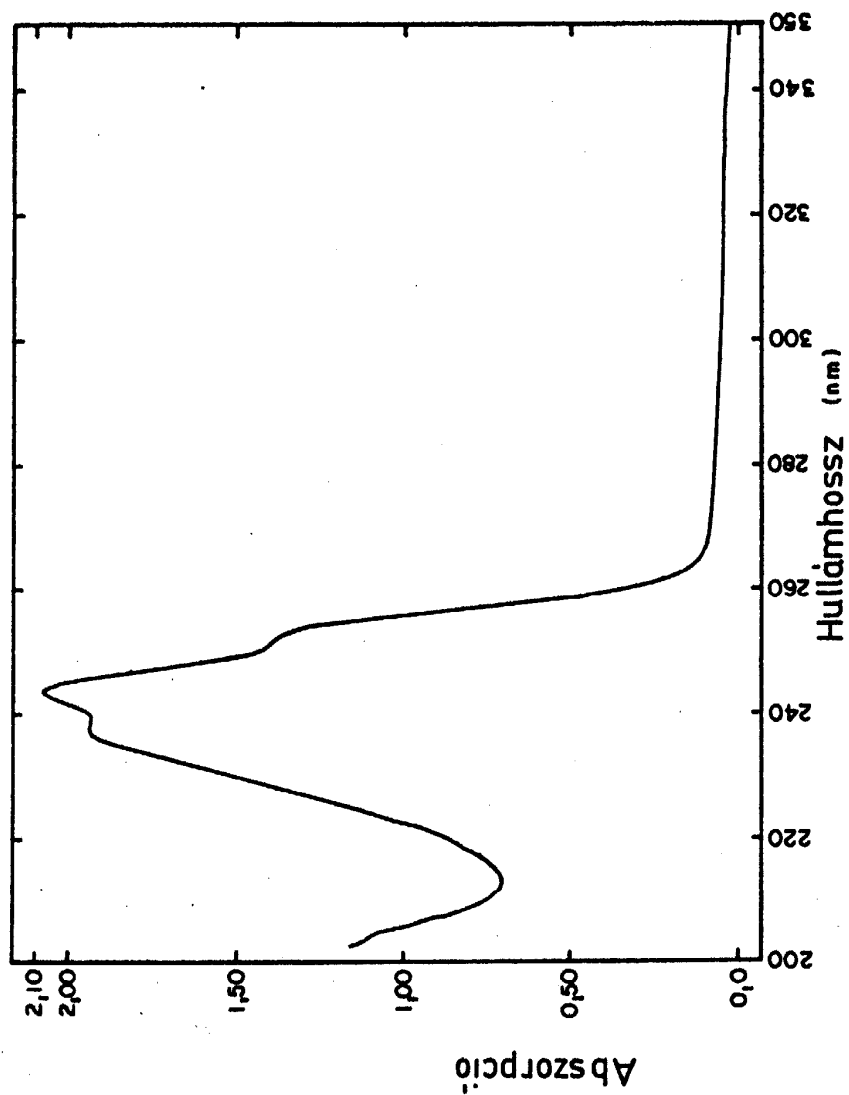
30 . ábra

LL -F 28 249 η elektron - bombázásos tömegspektruma



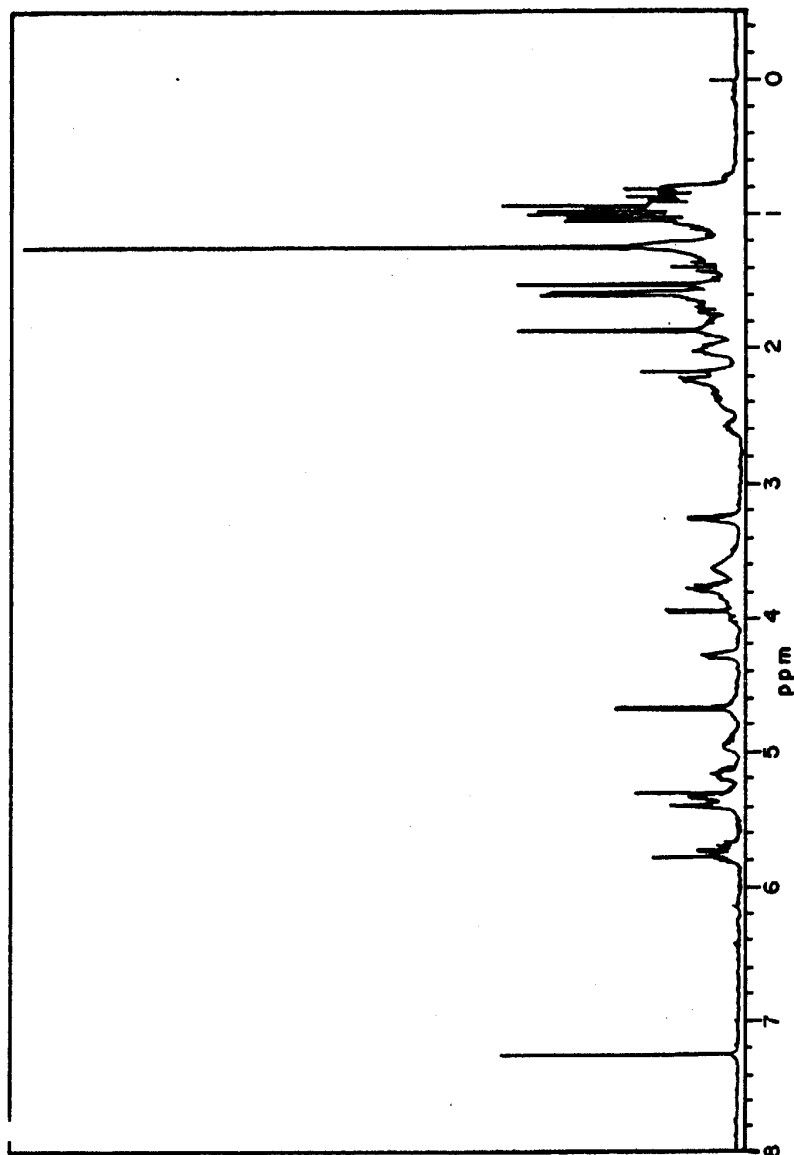
LL - F 28249 0 ultraibolya abszorpció

spektruma



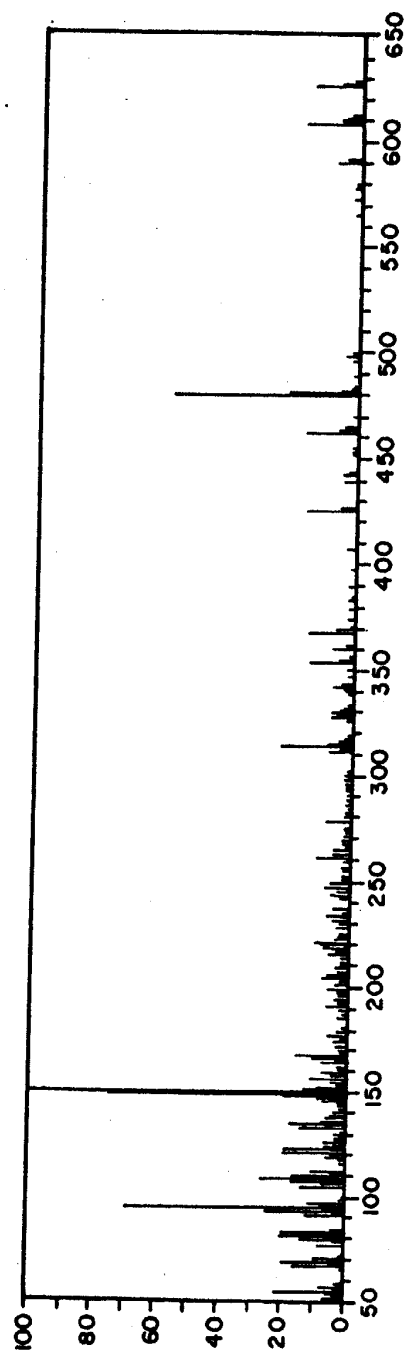
32. ábra

LL - F 28 249 0 proton - magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



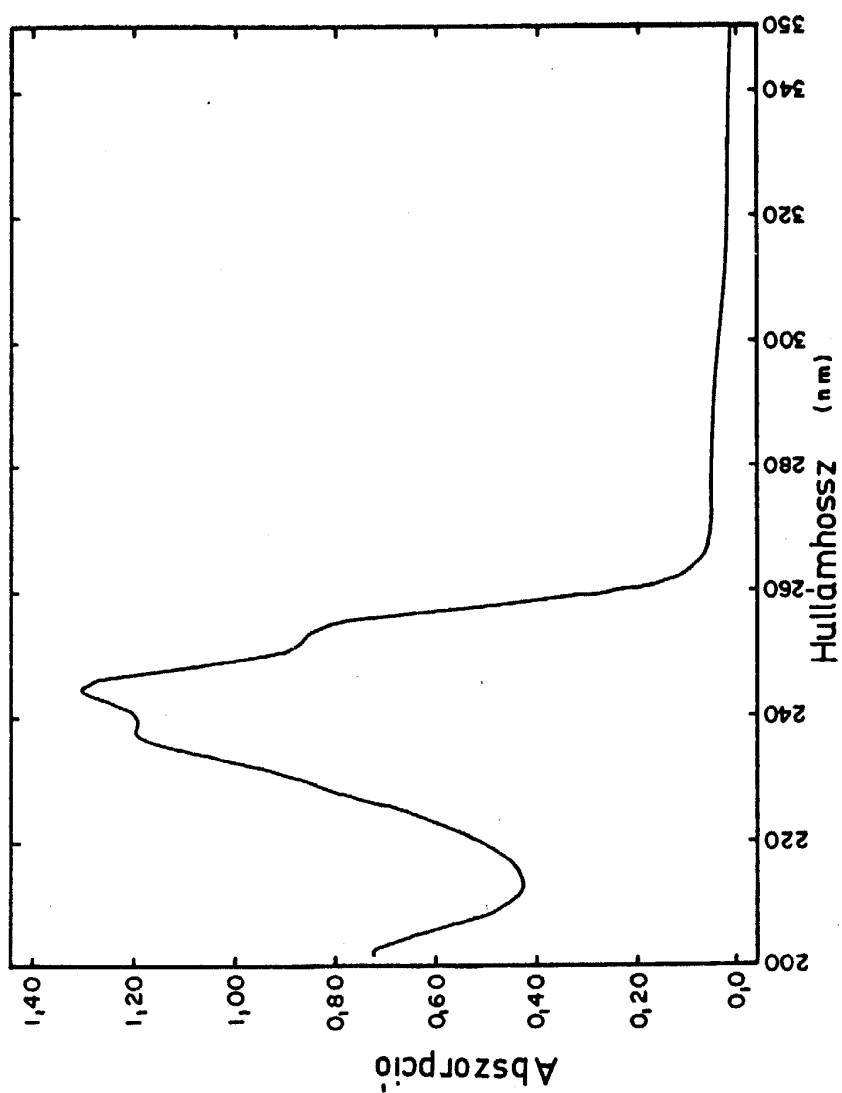
33 . ábra

LL - F 282490 elektron - bombázásos tömegspektruma



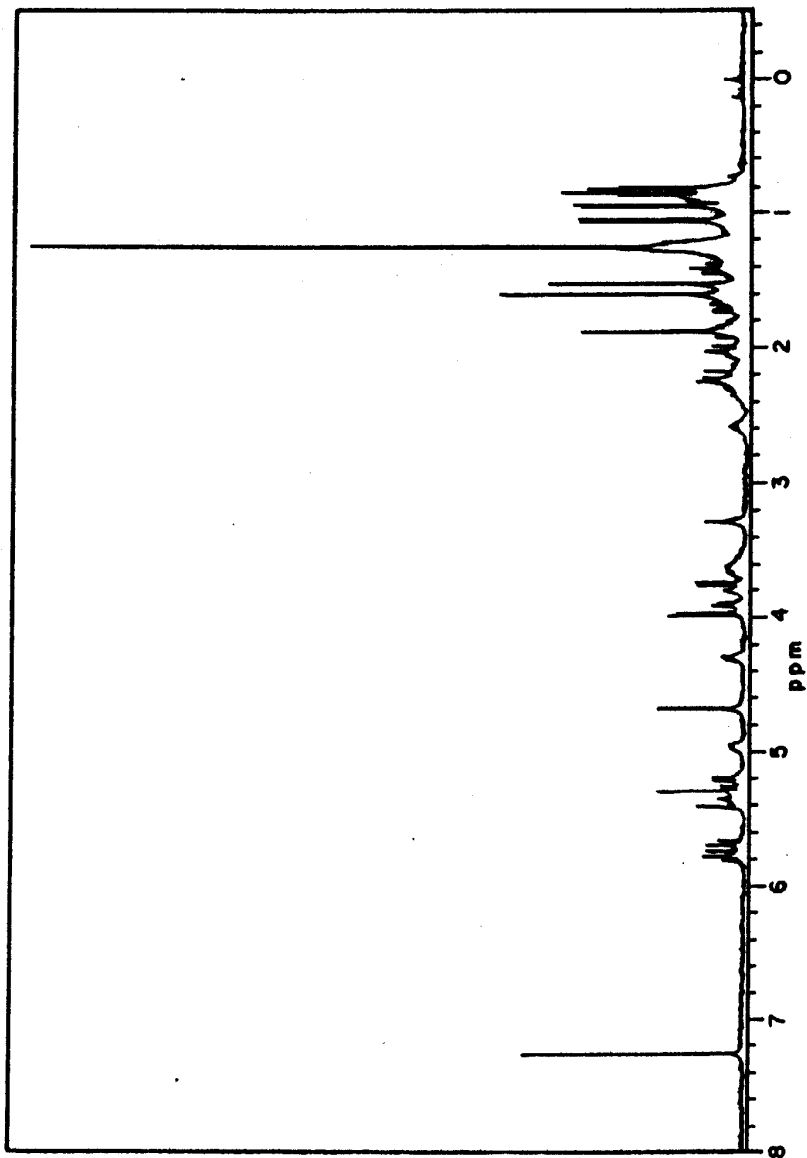
34. ábra

LL - F 28249_u ultraibolya abszorpció
spektruma



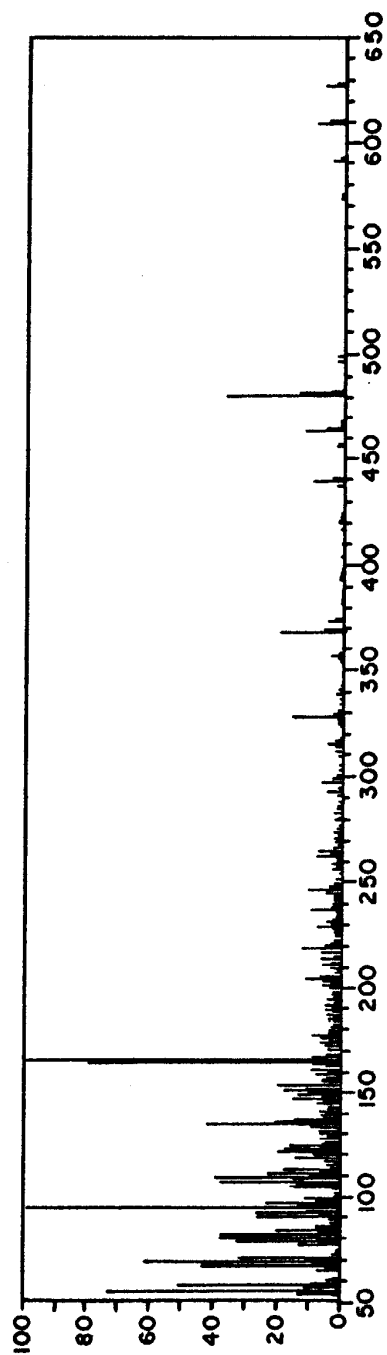
35. ábra

LL - F 28249_u proton - magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



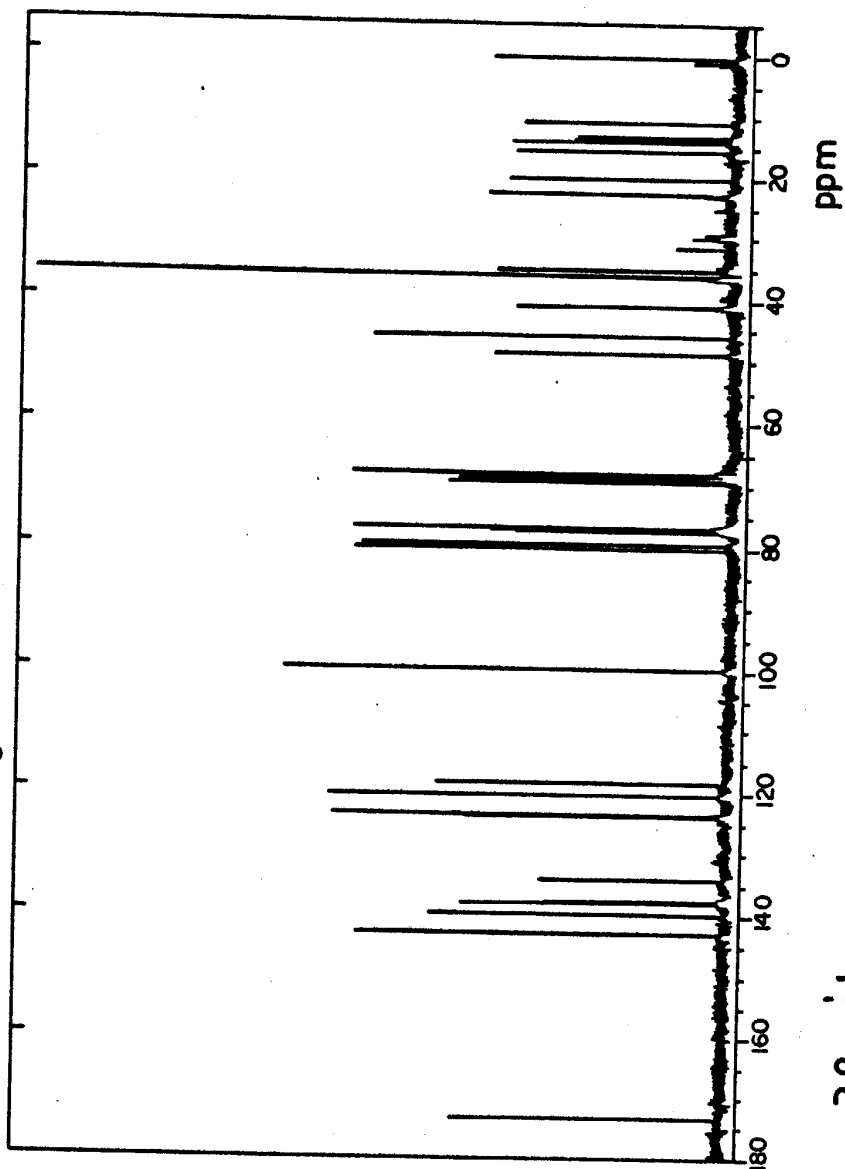
36. ábra

LL - F 28249_u elektron - bombázásos tömegspektruma



37. ábra

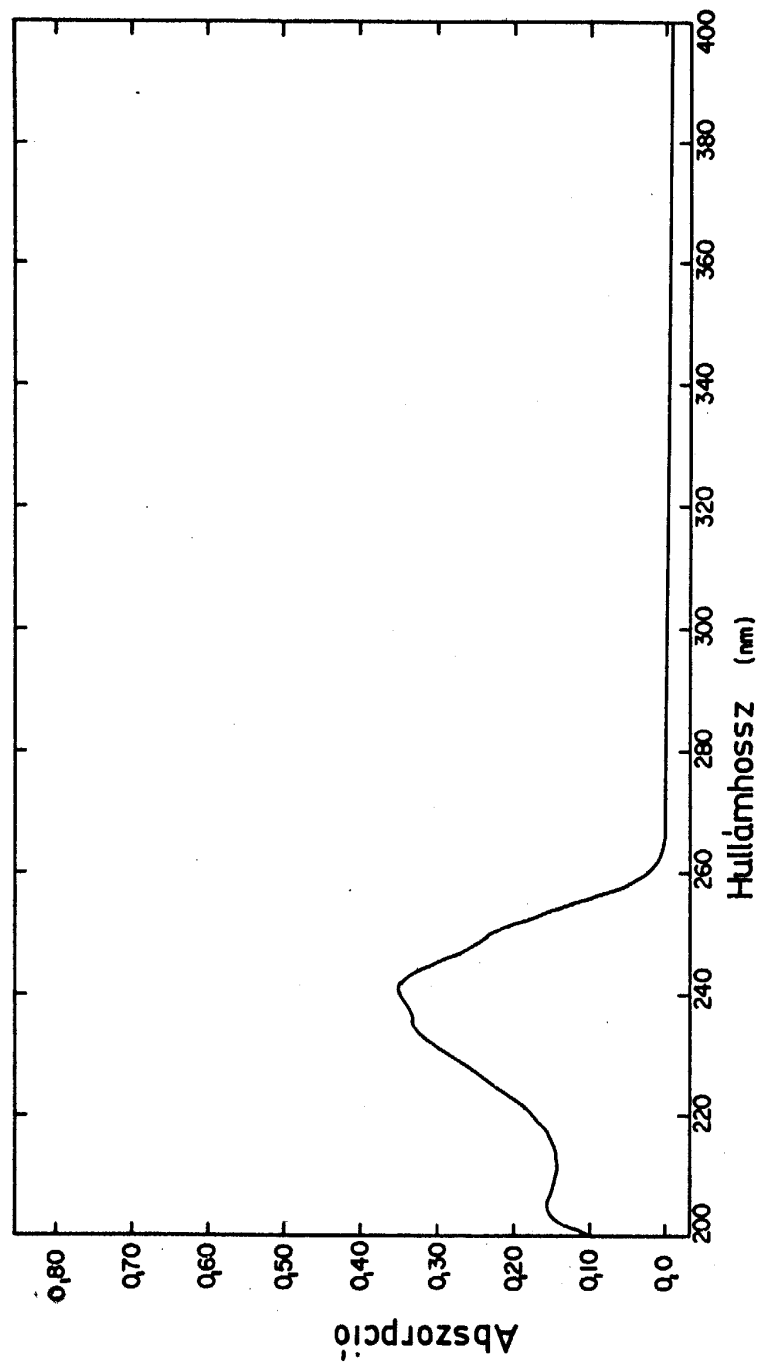
LL - F 28249 β ¹³C -magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



38. ábra

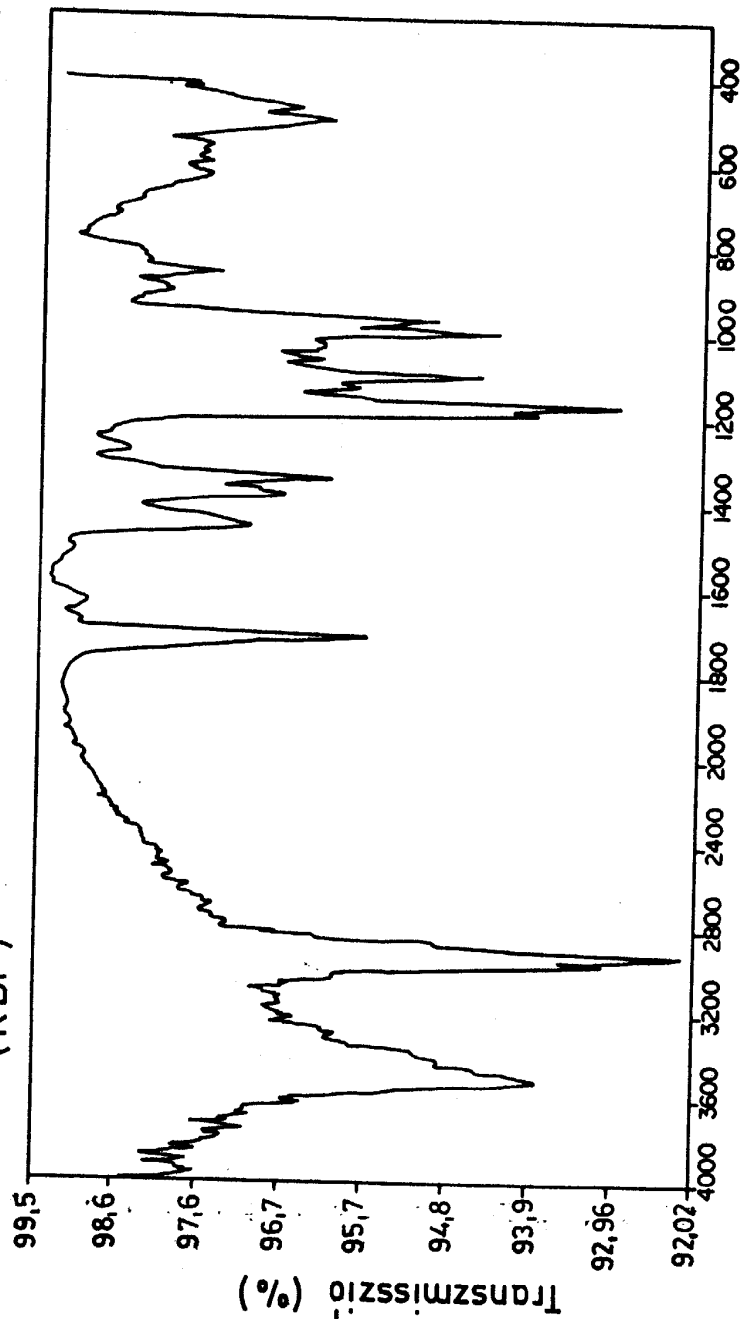
LL - F 28249 K ultraibolya abszorpció spektruma

(10 µg / ml, metanol)



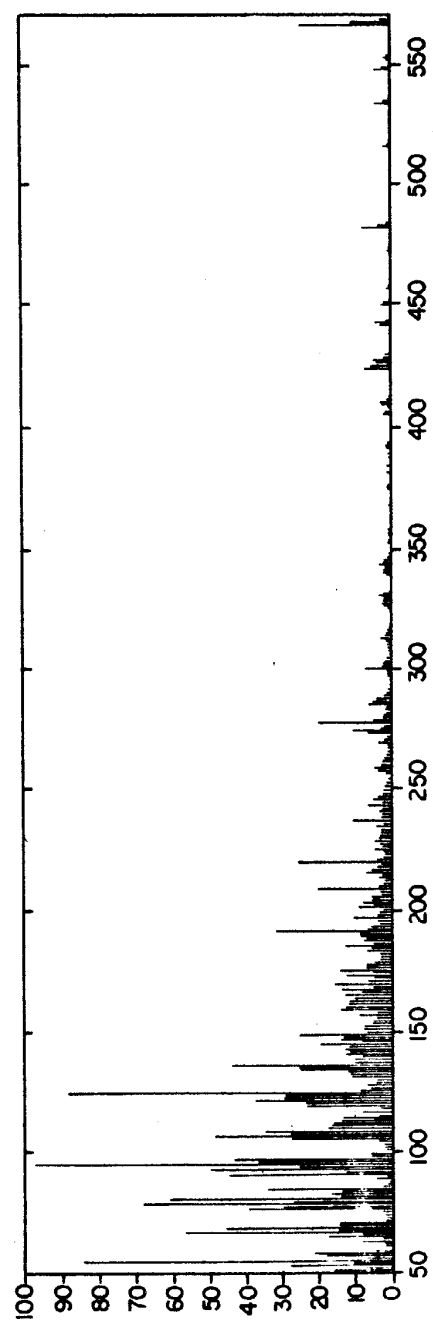
39. ábra

LL - F 28 249 K infravörös abszorpció spektruma
(KBr)



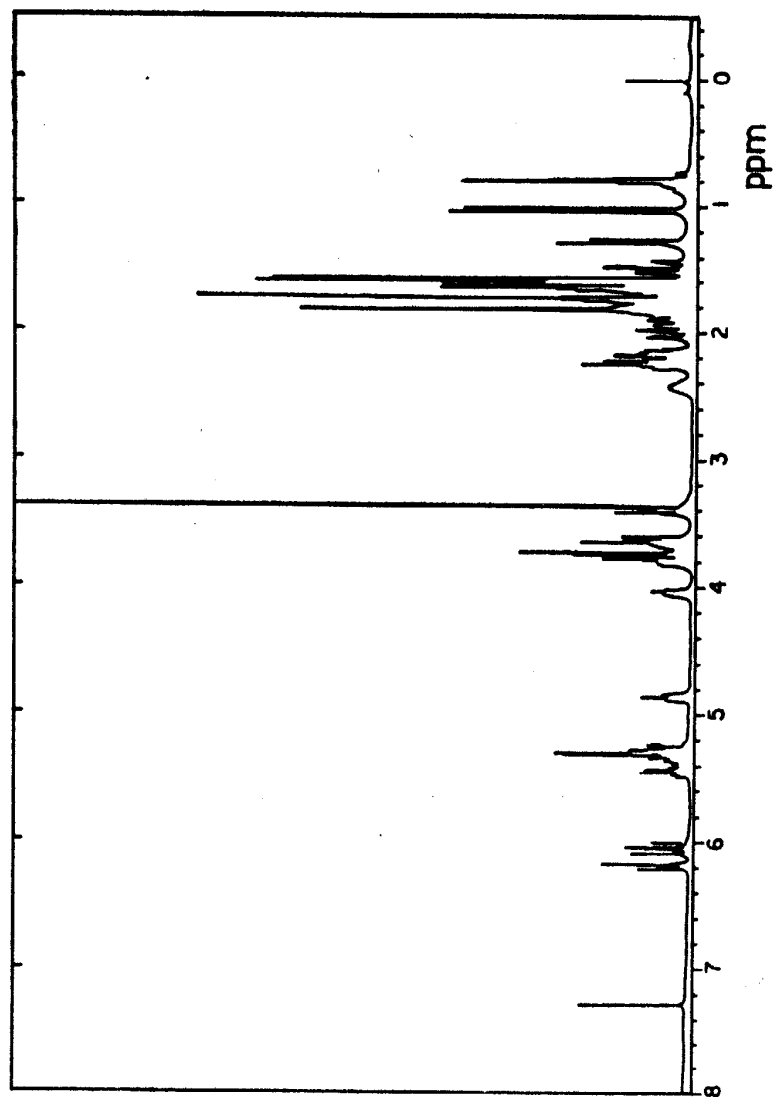
40. ábra

LL - F 28249K elektron - bombázásos tömegspektruma



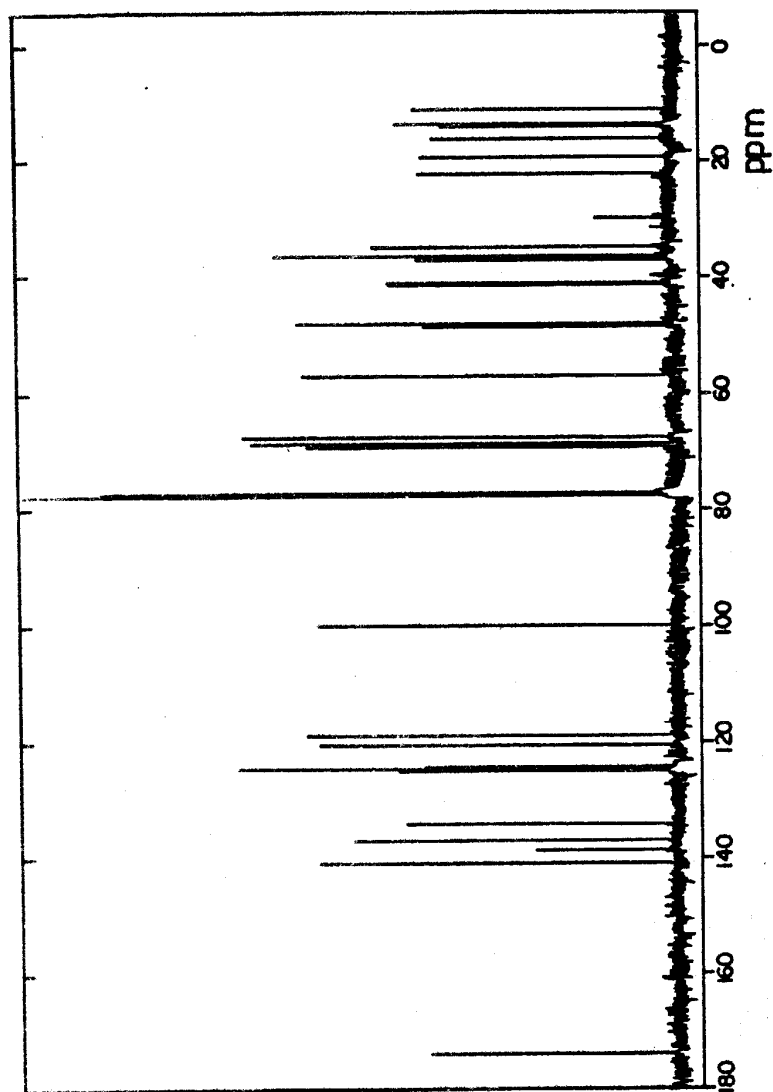
41. ábra

LL - F 28249 K proton-magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



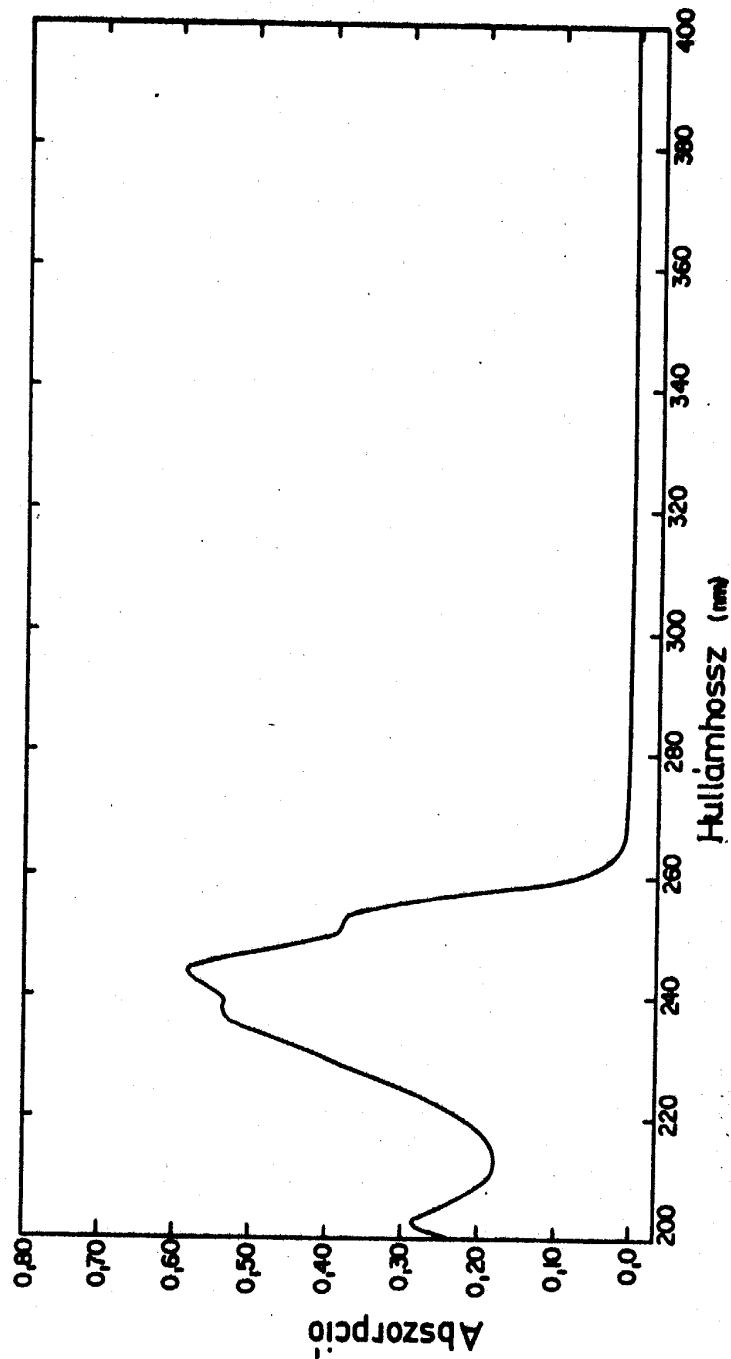
42 . ábra

LL -F 28249K ¹³C - magnághneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



43. ábra

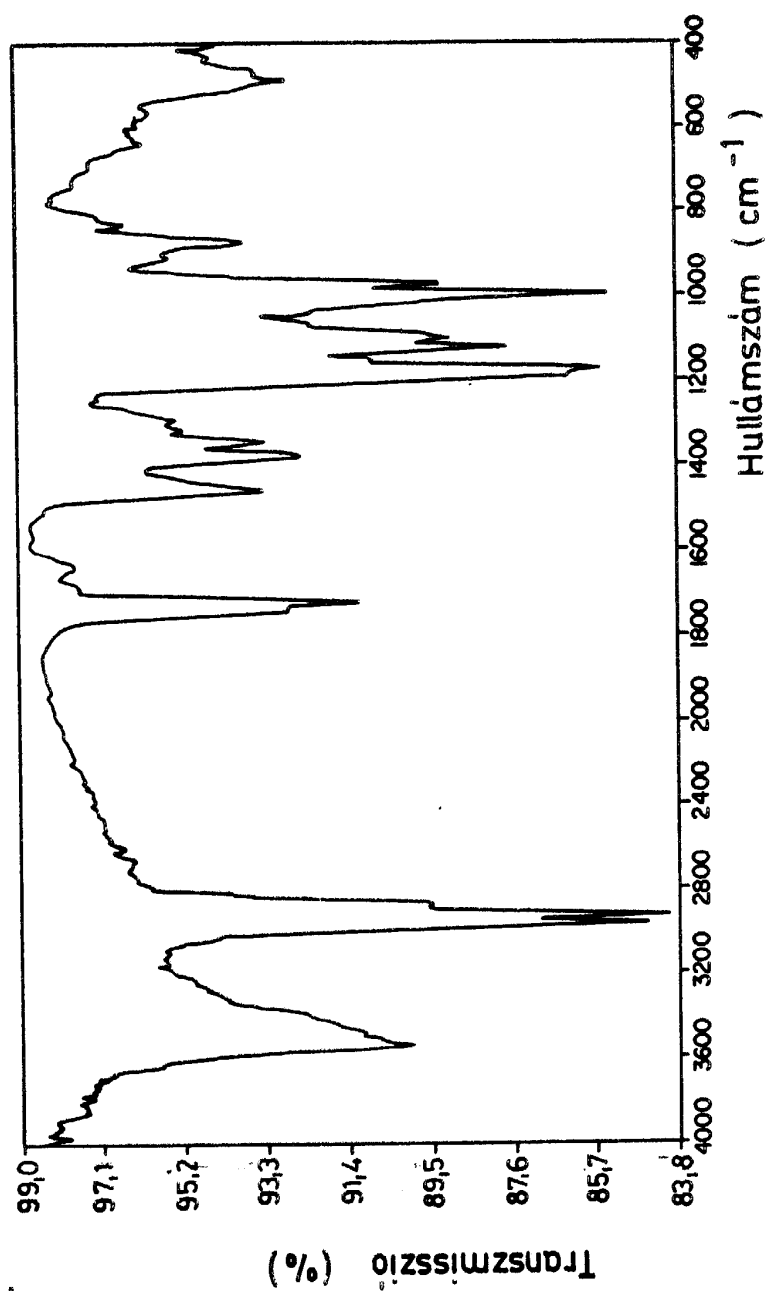
LL - F 28249 λ ultraibolya abszorpció spektruma
(10 μg / ml , metanol)



44. ábra

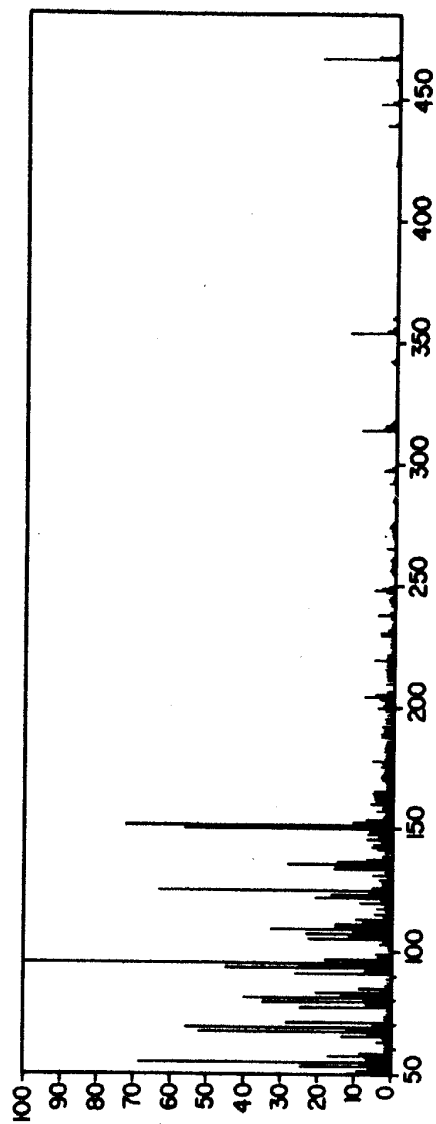
LL - F 2824,9 λ infravörös abszorpció spektruma

(KBr)

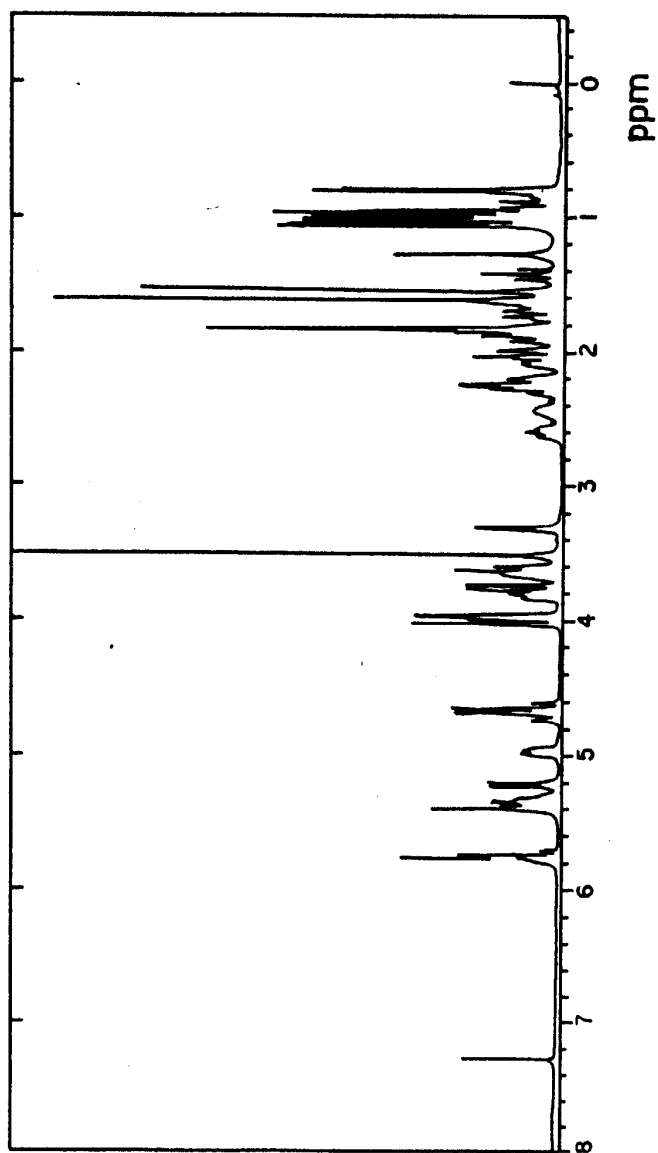


45. ábra

LL - F 28249 λ elektron - bombázásos tömegspektruma

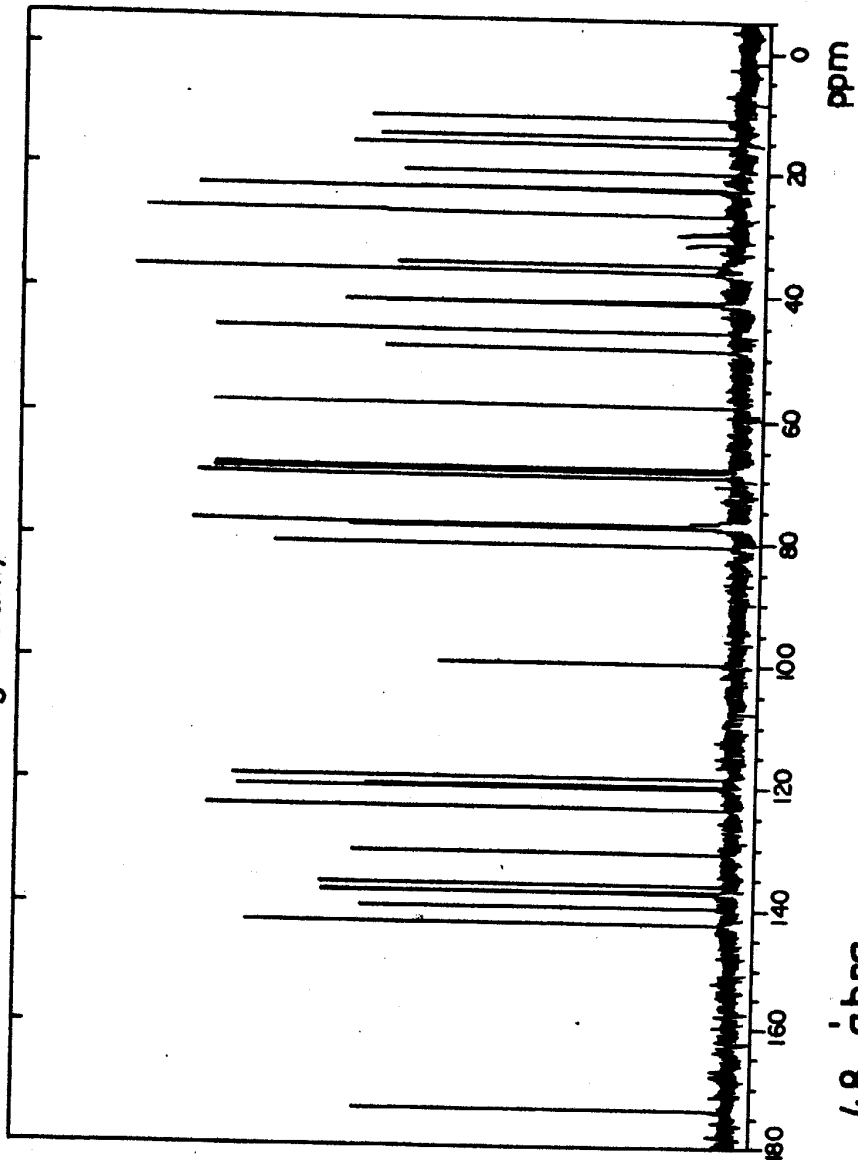


46. ábra



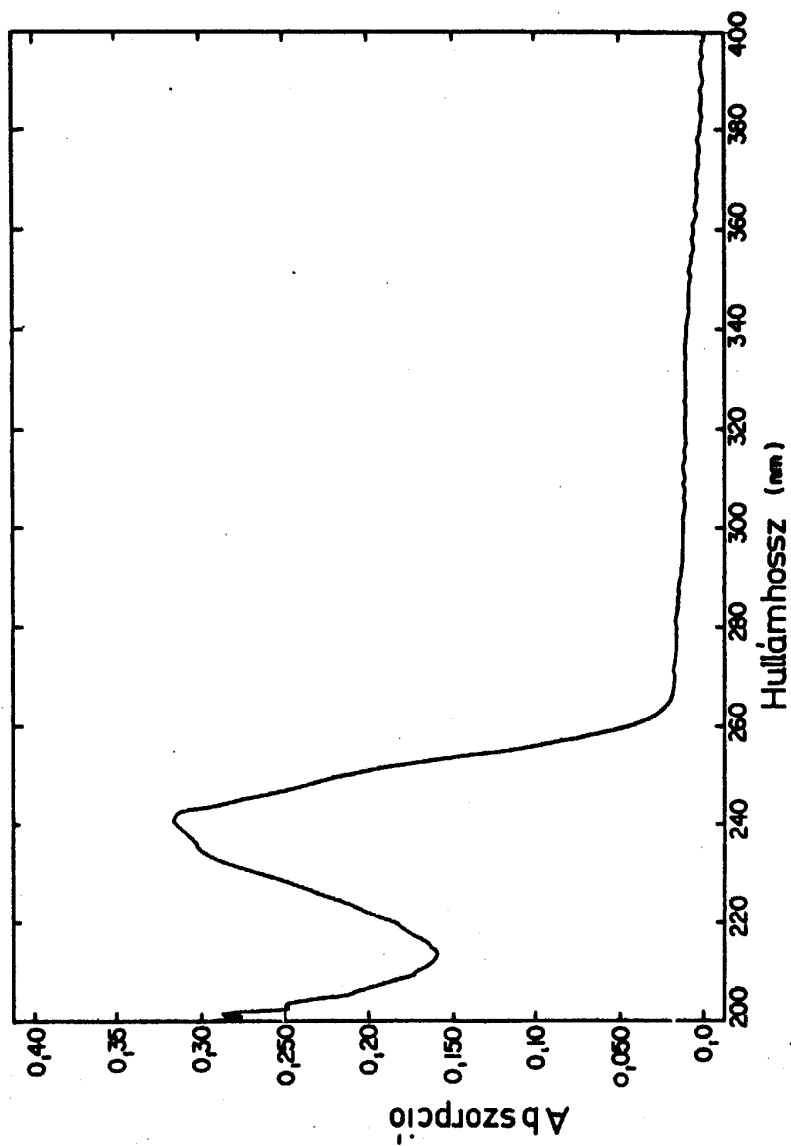
47. abra

LL - F 28249 λ ¹³C - magnághneses rezonancia
spektruma (CDCl₃ - ban)



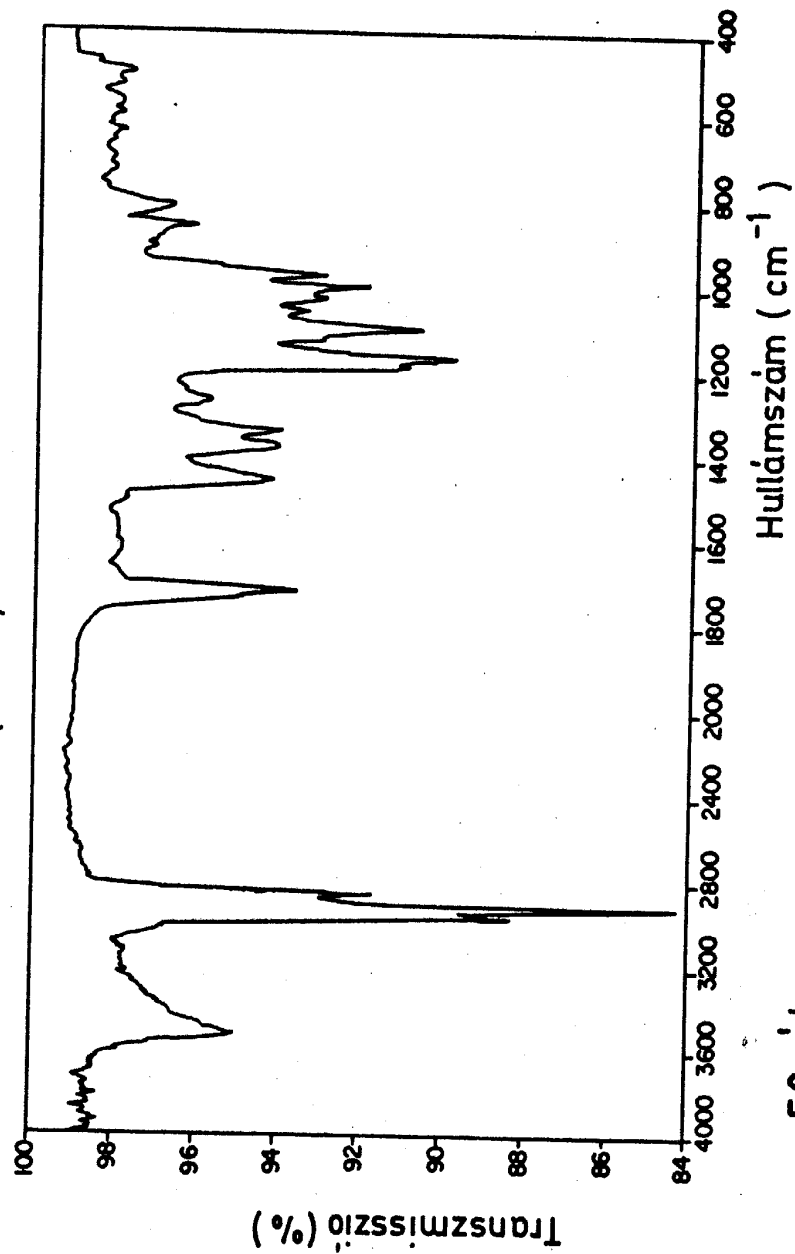
48. ábra

LL -F 28249 μ ultraibolya abszorpció spektruma
(10 μ g / ml, metanol)



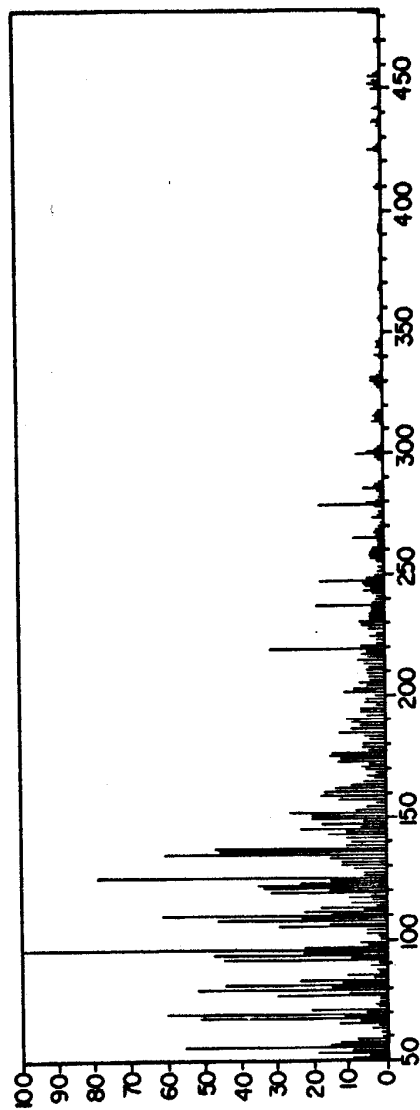
49. ábra

LL - F 28 249 μ infravörös abszorpció spektruma
(KBr)



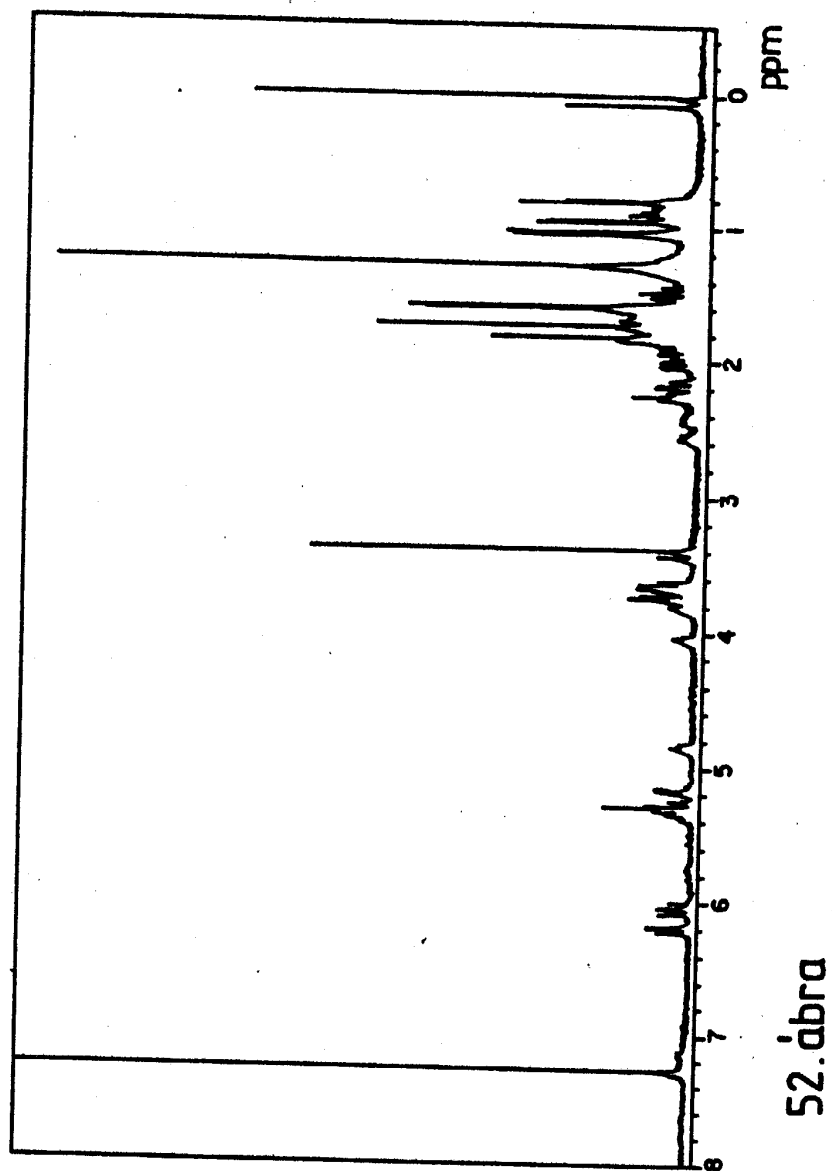
50. ábra

LL -F28249 μ elektron - bombázásos tömegspektruma

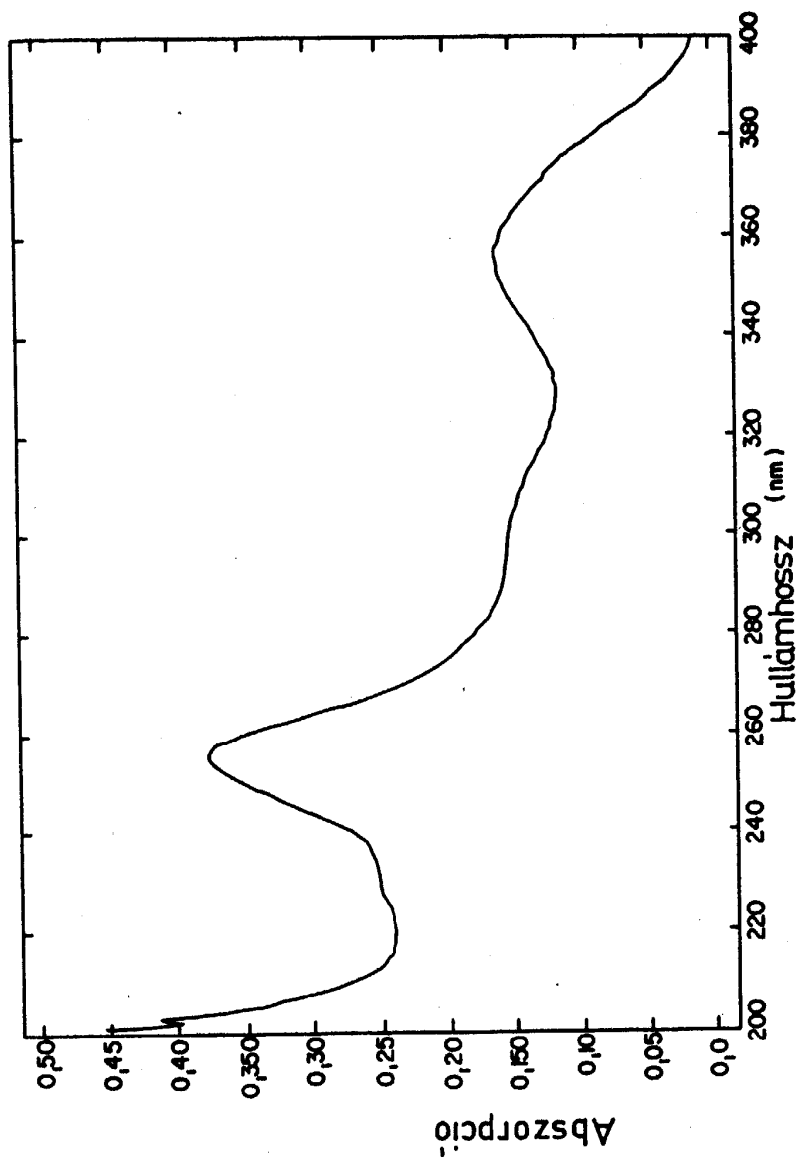


51. ábra

LL - F 28249 μ proton - magnáneses rezonancia
spektruma (CDCl_3 - ban)

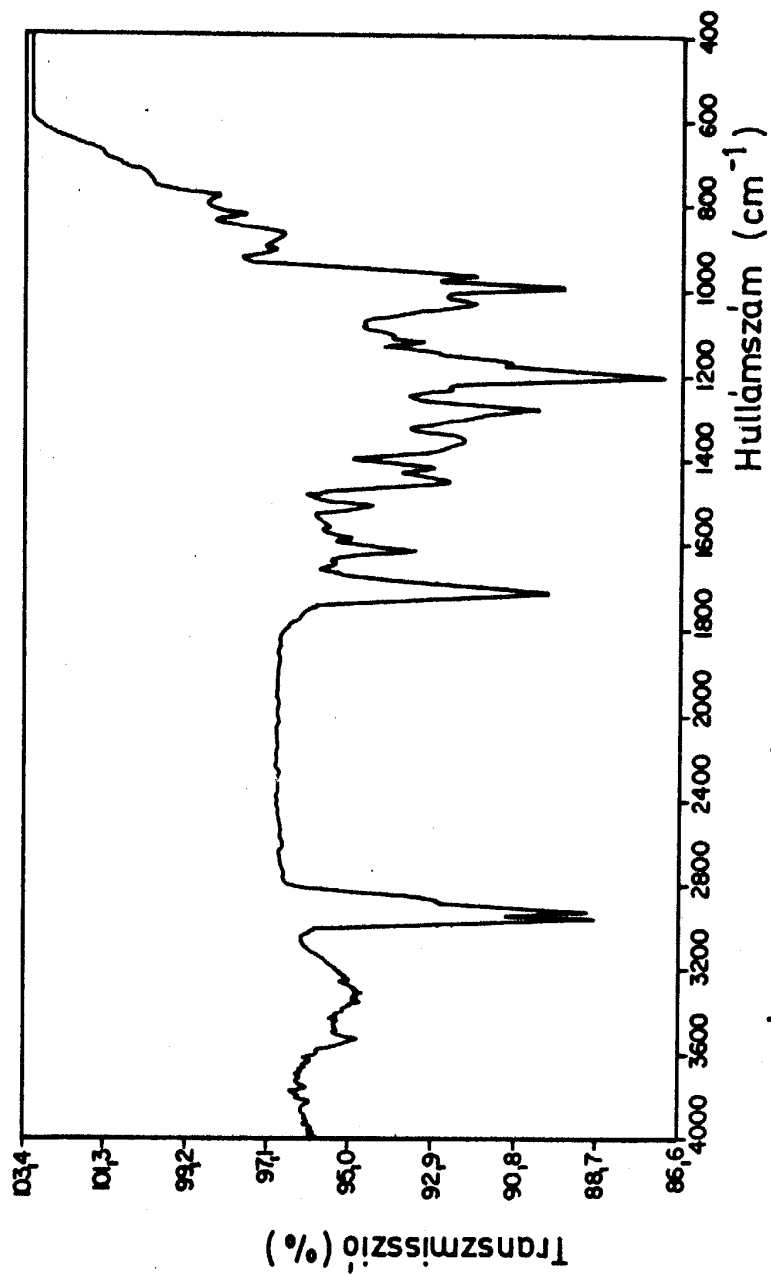


LL - F 28249 ν ultraibolya abszorpció
spektruma (10 $\mu\text{g/ml}$, metanol)



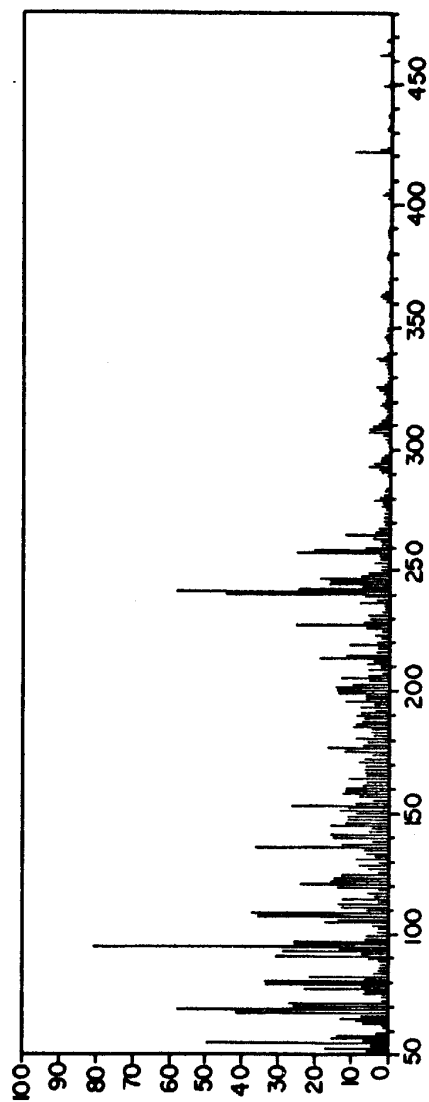
53. ábra

LL - F 28240v infravörös abszorpció spektruma
(KBr)



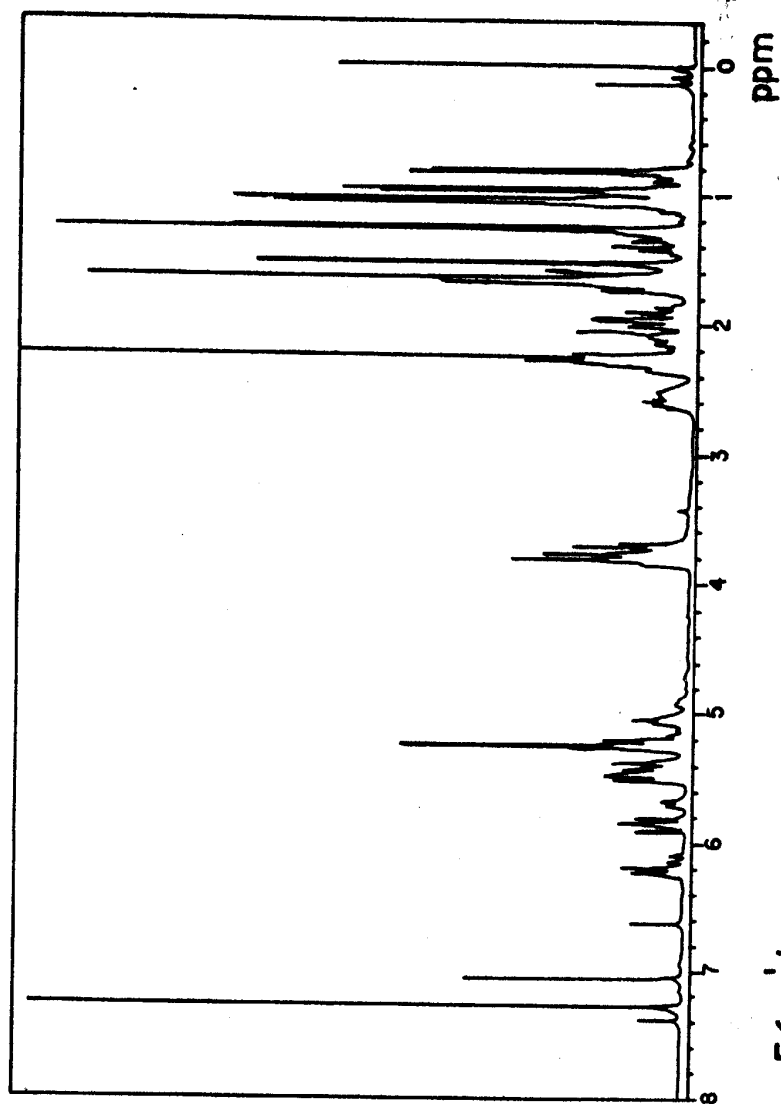
54. ábra

LL - F 28249 v elektron - bombázásos tömegspektruma



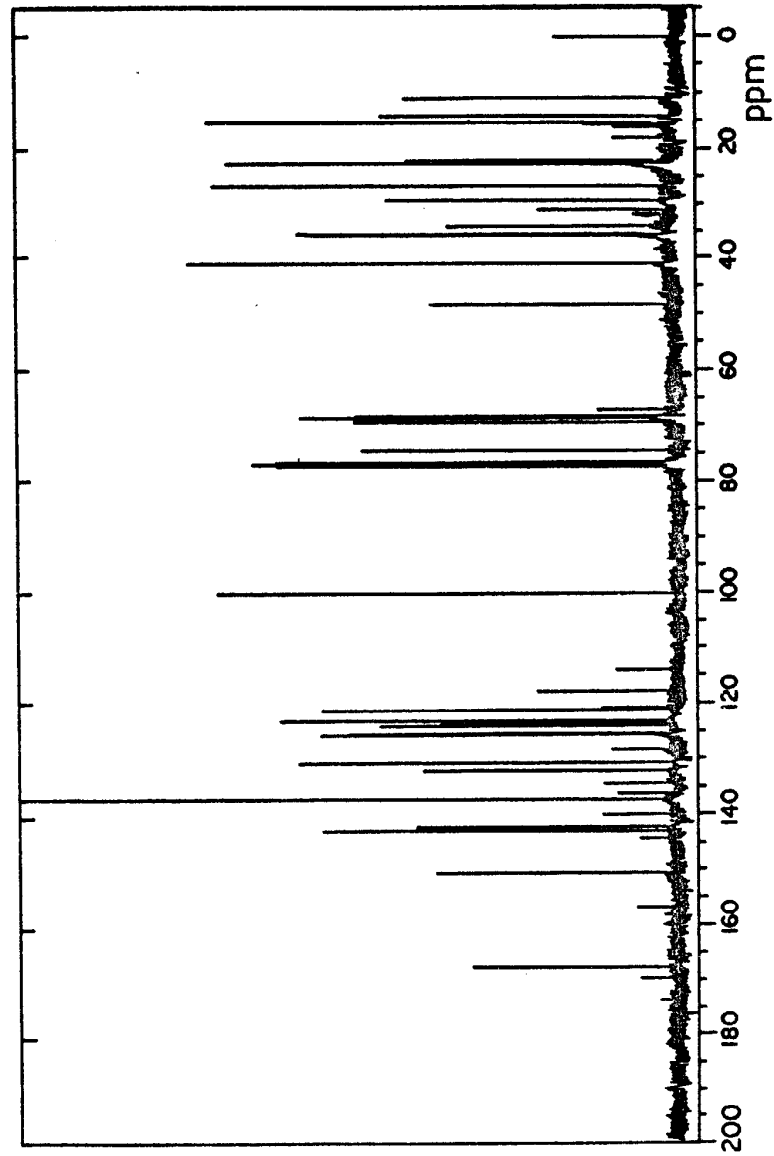
55. ábra

LL - F 28249 v proton - magnânes rezonancia
spektruma (CDCl₃-ban)



56. abra

LL - F 28249 v ¹³C-magnáneses rezonancia spektruma



57. ábra