

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

Bejelentés napja: (22) 1984.08.17. (21) (3125/84)

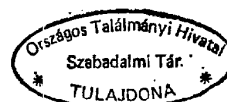
Közzététel napja: (41) (42) 1985.05.28.

Megjelent: (45) 1988.09.16.

(11)

191944

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZ04
C 07 C 65/01
C 07 C 65/21
C 07 C 69/76



Feltalálók: (72)
Demarne Henri, Filhol Robert,
Mosse Madeleine, Montpellier,
Franciaország

Szabadalmas: (73)
SANOFI Párizs, Franciaország

(54) ELJÁRÁS ANTIMIKRÓBÁS AKTIVITÁSÚ BENZOESAV- SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1 (57) KIVONAT

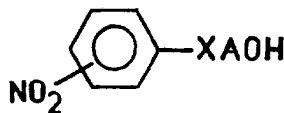
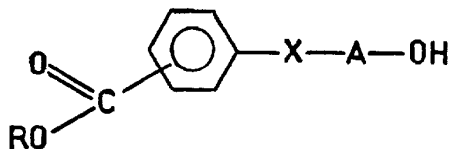
A találmány (I) általános képletű benzo-
oesav-származékok előállítására vonatkozik.

A képletben

- A jelentése egyenes vagy elágazó 5-7
szénatomos alkilcsoport;
X jelentése oxigénatom vagy egy közvetlen
kötés; és
R jelentése hidrogénatom vagy adott eset-
ben alkohol-funkcióval helyettesített 2-6
szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerint olyan módon járnak
el, hogy egy (IV) általános képletű vegyület-
tet katalitikusan hidrogénezznek, a kapott
anilin származékot savas közegben nátrium-
-nitrítal diazotálják, az így kapott diazónium
vegyületet réz(I)-cianiddal kezelik, és a ka-
pott benzonitril származékot (I) általános
képletű vegyületté alakítják, melyet kívánt
esetben észterré alakítanak.

A találmány szerinti vegyületek mikro-
ba-ellenes hatásuk révén ember- és állatgyó-
gyászatban antiszeptikus szerként vagy kö-
zömbös felületeken fertőtlenítőszerként, to-
vábbá tartósítószerként használhatók.



191944

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új benzoészav-származékok előállítására.

A képletben

- A jelentése egyenes vagy elágazó 5-7 5
szénatomos alkilcsoport;
X jelentése oxigénatom vagy egy közvetlen 10
kötés; és
R jelentése hidrogénatom vagy 2-4 szén-
atomos alkilcsoport.

E vegyületek mikróba-ellenes hatással rendelkeznek, és így különösen ember- és állatgyógyászatban antiszeptikus hatású gyógyszerekként vagy közömbös felületeken fertőtlenítésszerekként, továbbá tartósító- 15
szerekként használhatók.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek esetén X egy közvetlen kötést jelent, az irodalomban ismertetett módon (J. Med. Chem., 1983, Vol. 26, 335-341. o.) toluil- 20
-savból állíthatjuk elő. E vegyületeket továbbá (IV) általános képletű (nitro-fenil)-alkanolokból vagy (nitro-fenoxi)-alkanolokból is előállíthatjuk, olyan módon, hogy a (IV) 25
általános képletű vegyületet katalitikusan hidrogénezzük, majd a megfelelő (V) általános képletű anilint savas közegben nátrium-nitráttal kezeljük. A kapott diazónium vegyületből Sandmeyer reakcióban réz(I)-cianidval 30
benzonitril-származékot állítunk elő, amelyből önmagában jól ismert módon kapjuk az (I) általános képletű vegyületet, melyet kívánt esetben észterre alakítunk. Az eljárás az 1. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Abban az esetben, ha X közvetlen kö- 35
tést jelent, a (IV) általános képletű (nitro-fenil)-alkanolt a (II) általános képletű fenil-alkanolból állítjuk elő. Előzetesen azonban a hidroxilcsoportot acetyl-kloriddal végzett acetil- 40
télzéssel védjük. Füstölő salétromsavval végzett nitrálás után az alkoholt metanolos hidrogén-kloriddal történő kezeléssel kapjuk.

Az egyenes szénláncot tartalmazó (II) 45
általános képletű fenil-alkanolt kereskedelemben szerezhetjük be, egyébként pedig e vegyületeket különböző módon állíthatjuk elő. Így például a (II)' képletű szekunder fenil- 50
-alkanolt fenil-acetaldehidből - a 2. reakcióvázlaton bemutatott úton - magnézium-vegyülettel és ezt a reakciót követő hidrolízissel állítjuk elő. A (II)' általános képletben R₁ jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport. A (II)" képletű primér elágazó fenil-alkanolt 55
benzil-cianidból - a 3. reakcióvázlaton bemutatott módon - állítunk elő. Vizmentes közegben fenil-acetonitrilt nátrium-hidriddel, majd alkil-halogeniddal, például alkil-bromiddal kezelünk, és a kapott szimmetrikus dialkile- 60
zett fenil-acetonitrilből alkoholos közegben bázissal, majd savanyítással állítjuk elő a megfelelő savszármazékot. Ezt a vegyületet tionil-kloriddal, majd katalizátor, például piridin vagy (dimetil-amino)-piridin jelenlétében, vizmentes közegben etanollal kezeljük, és a kapott (VIII) általános képletű etil-ész- 65

tert vizmentes oldószerben kevert hidriddel redukáljuk; így (II)" általános képletű alkoholt kapunk.

Abban az esetben, ha X oxigénatomot jelent, a (IV) általános képletű (nitro-fenoxi)-alkanolt a (III) általános képletű nitro-fenolból állítjuk elő. A (III) általános képletű nitrofenolt bázikus közegben alkil-halogeniddal kezeljük, és a kapott (IX) általános képletű (nitro-fenoxi)-alkil-halogenidat savas közegben acetilezzük, majd a (X) általános képletű acetyl-származékot elszappanosítjuk (4. reakcióvázlat).

Mindazon (I) általános képletű vegyületeket, ahol a képletben R jelentése alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport, szokásos észterezéssel olyan (I) általános képletű vegyületekből állítjuk elő, ahol a képletben R jelentése hidrogénatom. Az észterezést különösen erős sav, mint katalizátor jelenlétében ROH képletű alkohollal és a savval, vagy RHal képletű halogeniddal és a sav nátrium sójával végezzük.

A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebbről, az oltalmi kör korlátozása nélkül. Abban az esetben, ha a terméket olajként kapjuk, mágneses magrezonancia (NMR) spektrumával jellemezzük. A felvételeket 60 MHz mérési frekvencián deuterio-kloroformban készítettük, s belső standardként hexametil-disziloxánt használtunk. A spektrumadatok részletezésénél a következő rövidítéseket használjuk:

s: szingulett	qa: kvartett
d: dublett;	m: multiplétt
t: triplétt;	J: kapcsolási
	állandó

1. Példa

4-(3-Hidroxil-propil)-benzoészav
SR 41323) előállítás

a) 3-(4-Nitro-fenil)-1-propanol

Keverés közben 171,5 g 3-fenil-1-propanolhoz 1 óra alatt 95 ml acetyl-kloridot adunk, majd a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyás közben forraljuk és a fejlődött hidrogén-kloridot és az acetyl-klorid feleslegét eltávolítjuk. Miután a reakcióelegy már visszahűlt szobahőmérsékletre, keverés köz- 50
ben 1 óra alatt 800 ml, -25 °C-ra hűtött füstölő salétromsavba (d = 1,49) csepegtetjük úgy, hogy a hőmérsékletet közben -15 és -20 °C között tartjuk. Ezután 1,5 l tört je- 55
get tartalmazó vízbe öntjük és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumokat háromszor vízzel, háromszor 10%-os nátrium-karbonát oldattal, majd ismét háromszor vízzel mossuk. Az éteres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárakra pároljuk. A maradékot 800 ml metanolban felvesszük és 0 °C-on 1

órán át hidrogén-kloridot vezetünk át rajta, végül 14 órán át visszafolyás közben forraljuk. Ezután az oldószert lepároljuk, és a maradékot víz és éter keverékében vesszük fel. A vizes fázist elválasztjuk, a szerves fázist vízzel kétszer, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal háromszor, majd vízzel háromszor mossuk. Az éteres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. így 259 g narancs színű olajat kapunk, melyet 3 kg szilikagélen kloroformmal kromatografálunk. Hozam: 218 g (95%) narancs színű olaj.

b) 4-(3-Hidroxi-propil)-anilin

218 g 3-(4-nitro-fenil)-1-propanolt 500 ml metanolban oldunk és 10 g előzőleg 10 ml vízzel nedvesített 10%-os szénhordozós palládiumot adunk hozzá.

Keverés közben 40 bar nyomáson 1,5 órán át hidrogénezzük, majd celiten szűrjük és metanollal mossuk. A szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 168 g barna olajat háromszor összesen 6 kg alumínium-oxidon kromatografáljuk, eluálószerként metilén-kloridot használunk. így 49,2 g (27%) világosbarna porszerű terméket kapunk, melynek olvadáspontja 43-45 °C.

c) 4-(3-Hidroxi-propil)-benzonitril

49,07 g b) pont szerinti terméket 87 ml koncentrált sósavhoz - melyhez ezt megelőzően 400 g tört jeget adunk - öntünk. Majd 0 és +5 °C közötti hőmérsékleten 23,15 g nátrium-nitrit 80 ml vízzel készített oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 10 percen át keverjük, és ezt követően 300 ml 10%-os nátrium-karbonát oldattal semlegesítjük.

A réz(I)-cianid oldatot az alábbi módon állítjuk elő.

40,35 g réz(I)-kloridot 150 ml vízben szuszpendálunk és 54 g nátriumcianid 80 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá. Hő fejlődik és a réz(I)-klorid feloldódik, az oldat pedig elszintelenedik.

Az így kapott oldatot 0 °C-ra hűtjük és 200 ml benzolt adunk hozzá, majd erős keverés közben 40 perc alatt 0 °C hőmérsékletű diazónium sót tartalmazó oldatot csepegtetünk hozzá és további 40 percen át keverjük. Állandó keverés közben szobahőfokra engedjük felmelegedni, majd keverés nélkül 50 °C hőmérsékletre melegítjük, utána pedig szobahőfokra hűtjük vissza. A reakcióelegyet háromszor extraháljuk éterrel, az egyesített extraktumokat kétszer vízzel, kétszer telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Az éteres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 51 g sötétbarna színű olajat toluollal és 1500 g szilikagéllal készített oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 9:1 térfogat-

arányú toluol-éter elegyet használunk. így vörös olajként 41,6 g (79%) terméket kapunk. NMR Spektroszkópiai adatok (ppm)

1,7-2,2 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂-OH), 2,4 (1H, s, -OH), 2,8 (2H, t, J = 7 Hz, CN-C₆H₄-CH₂-CH₂), 3,6 (2H, 6, J = 6 Hz, -CH₂CH₂-OH), 7,3 (2H, d, J = 9 Hz, CH₂-höz képest orto-helyzetű H-k), 7,6 (2H, d, J = 9 Hz, CN-hez képest orto-helyzetű H-k).

d) SR 41323

41 g c) pont szerinti vegyületet 150 ml 95%-os alkoholban feloldunk, és 15 g maró szódát adunk hozzá, majd a kapott reakcióelegyet keverés és visszafolyás közben 17 órán át forraljuk. Lehűlés után vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot vízben felvesszük és a pH-t koncentrált sósavval kb. pH = 1-re állítjuk be. Ezt követően kétszer éterrel extraháljuk, az éteres fázist kétszer vízzel, majd telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Az éteres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A sárga kristályos anyagot éter-hexán elegyből átkristályosítjuk. így 33,7 g krémszínű port kapunk, melynek olvadáspontja: 139-141 °C.

2. Példa

4-(3-Hidroxi-propil)-benzoesav-etilészter (SR 41324) előállítása

13,5 g 1/d pont szerinti vegyületet (SR 41323) 200 ml absz. etanolban feloldunk, és keverés közben 6 ml tionil-kloridot csepegtetünk hozzá. Amikor a reakcióelegy ismét szobahőmérsékletű, keverés és visszafolyás közben 6 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékleten éjjelen át állni hagyjuk. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a kapott maradékot éterrel háromszor extraháljuk, kétszer telített nátrium-bikarbonát oldattal, kétszer vízzel, majd telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Az éteres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. így 15,43 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR spektroszkópiai adatok (ppm):

1,3 (3H, t, J = 7 Hz, -COO-CH₂-CH₃), 1,5-2,2 (3H, széles, HO-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,7 (2H, t, J = 7 Hz, HO-CH₂-CH₂-CH₂-C₆H₄), 3,6 (2H, t, J = 6 Hz, HO-CH₂-CH₂-CH₂-), 4,3 (2H, qa, J = 7 Hz, -CO₂-CH₂-CH₃), 7,2 (2H, d, J = 9 Hz, H-orto CH₂), 7,9 (2H, d, J = 9 Hz, H-orto CO₂).

3. Példa

4-(2-Hidroxi-butil)-benzoesav (CM 41074) előállítása

a) 1-Fenil-2-butanol

2,92 g magnézium forgácshoz 7,5 ml etil-bromid 50 ml vízmentes éterrel készült oldatát nitrogén-atmoszférában csepegtetjük, olyan sebességgel, hogy a rendszer enyhén visszafolyás közben forrjon. A reakcióelegyet további 2 órán át nitrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten keverjük, majd 9,4 ml fenil-acetaldehidet csepegtetünk hozzá és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután 200 ml 20%-os 0 °C hőmérsékletű ammónium-klorid oldatba öntjük és háromszor extraháljuk éterrel. Az egyesített éteres extraktumokat vízzel háromszor mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk, és így 12,2 g halványsárga olajat kapunk.

b) CM 41074

Az 1. példa a)-d) lépései szerinti módon állítjuk elő, a jelen példa a) lépésében kapott termékből kiindulva az átkristályosítást éter-hexán elegyből végezzük, olvadáspontja: 103-106 °C.

4. Példa

4-(2-Hidroxi-butyl)-benzoesav-etilészter
(CM 41075) előállítása

A CM 41074 jelű savból állítjuk elő. NMR spektroszkópiai adatok (ppm): 0,9 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃-CH₂-CH/OH/-CH₂-), 1,1-1,7 (6H, széles, CH₃-CH₂-CH/OH/-CO₂CH₂-CH₃), 2,6-2,9 (2H, m, CH/OH/-CH₂-C₆H₄), 3,5-3,9 (1H, m, -CH₂-CH/OH/-CH₂), 4,3 (2H, qa, J = 7 Hz, -CO₂-CH₂-CH₃), 7,3 (2H, d, J = 9 Hz, H-orto CH₂), 8 (2H, d, J = 9 Hz, H-orto CO₂).

5. Példa

4-(4-Hidroxi-butoxi)-benzoesav
(CM 40841) előállítása

a) 1-(4-Nitro-fenoxi)-4-bróm-bután

4-Nitro-fenol 275 ml vízzel készített oldatához 83 ml 1,4-dibrom-butánt adunk, majd 49,5 ml 10 n nátrium-hidroxidot csepegtetünk hozzá keverés közben. A keverést folytatjuk és 24 órán át visszafolyás közben forraljuk. Ekkor lehűtjük és éterrel háromszor extraháljuk, majd az egyesített éteres extraktumokat hatszor n nátrium-hidroxid oldattal, majd háromszor vízzel mossuk. Az éteres fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepá-

roljuk és az oldatlan anyagot kiszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot 6,66 Pa-os vákuumban leszivatjuk, majd hexánnal kezeljük és a kapott kristályos anyagot szűrjük, hexánnal mossuk és vákuum exsikkátorban szárítjuk. Így 75 g (55%) paszta-szerű, krémszínű terméket kapunk.

b) 1-(4-Nitro-fenoxi)-4-acetil-oxi-bután

75 g a) pont szerinti vegyületet 80 ml jégcetben feloldunk és 45 g vízmentes nátrium-acetátot adunk hozzá. A reakcióelegyet keverés közben 15 órán át visszafolyás közben forraljuk, majd 1 liter jeges víz és 500 ml éter keverékébe öntjük, és szilárd nátrium-karbonáttal pH-ját pH = 7,5-re állítjuk be. Éterrel háromszor extraháljuk, az egyesített éteres extraktumokat vízzel háromszor mossuk, majd az éteres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk. Ezután szárazra pároljuk és a maradékot vákuumban pumpával szivatjuk. Így 70 g (100%) narancs színű olajat kapunk.

c) 1-(4-Nitro-fenoxi)-4-butanol

70 g b) pont szerinti vegyületet 300 ml metanolban feloldunk, 30 ml 10 n nátrium-hidroxidot adunk hozzá, majd keveréssel 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A metanolt lepároljuk, a maradékot víz-éter keverékben felvesszük és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat telített nátrium-klorid oldattal háromszor mossuk. Az éteres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A kapott kristályos anyagot hexánnal kezeljük, szűrjük, hexánnal mossuk és vákuum exsikkátorban szárítjuk. Így 48,8 g halványsárga kristályos terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 53-55 °C.

d) CM 40841

A fenti módon előállított 1-(4-nitro-fenoxi)-4-butanolból az 1. példában ismertetett módon az alábbi vegyületeket állítunk elő, az 1. példa b) lépése szerint: 4-(4-hidroxi-butoxi)-anilin, olvadáspontja: 56-58 °C; majd ebből az 1. példa c) lépése szerint 4-(4-hidroxi-butoxi)-benzonitril, olvadáspontja: 54-58 °C; majd ebből az 1. példa d) lépése szerint CM 40841, olvadáspontja: 143-145 °C (éterből való átkristályosítás után).

Hasonló módon állítjuk elő az I. táblázatban összefoglalt vegyületeket, melyeket olvadáspontjukkal vagy NMR spektrumukkal jellemezünk etanol-hexán oldószerkelegyből való átkristályosítás után.

I. Táblázat
(I) általános képletű vegyület

A vegyület jele	A szubszt. helyzete	X	A-OH	R	Előáll. mód példa sor- száma	Jellemzési mód Op. (°C) ill. spektr.
SR 41945	P	-	(CH ₂) ₅ OH	H	1	104-106
CM 41093	P	-	(CH ₂ CH/OH/-nC ₃ H ₇)	H	3	128-130
CM 40937	P	O	(CH ₂) ₅ OH	H	5	105-115
SR 41709	P	-	(CH ₂) ₅ OH	C ₂ H ₅	2	NMR
CM 41094	P	-	(CH ₂ CH/OH/-nC ₃ H ₇)	C ₂ H ₅	4	NMR
CM 40939	P	-	(CH ₂) ₅ OH	C ₂ H ₅	5	NMR

NMR spektroszkópiai adatok (pmm):

- SR 41709: 1,1-1,9 (9H, széles, HO-CH₂(CH₂)₃-CH₂ és CO₂-CH₂-CH₃), 2,6 (2H, t, J = 7 Hz, -CH₂-CH₂-C₆H₄), 3,6 (2H, t, J = 6 Hz, HO-CH₂-CH₂-), 4,3 (2H, qa, J = 7 Hz, -CO₂-CH₂-CH₃), 7,2 (2H, d, J = 9 Hz, H-orto CH₂), 8 (2H, d, J = 9 Hz, H-orto CO₂); 20
- SR 41094: 0,7-1,7 (11H, széles, CH₃-CH₂-CH₂-CH/OH/-, -CO₂-CH₂-CH₃), 2,6-2,9 (2H, m, -CH/OH/-CH₂-C₆H₄), 3,6-4 (1H, m, -CH₂-CH/OH/-CH₂), 4,3 (2H, qa, J = 7 Hz, -CO₂-CH₂-CH₃), 7,3 (2H, d, J = 9 Hz, H-orto CH₂), 8 (2H, d, J = 9 Hz, H-orto CO₂); 30
- CM 40939: 1,3 (3H, t, J = 7 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 1,4-1,9 (6H, széles, HO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-), 3,6 (2H, t, J = 6 Hz, -CH₂-CH₂-O-C₆H₄), 4 (2H, t, J = 6 Hz, HO-CH₂-CH₂), 4,3 (2H, qa, J = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6,9 (2H, d, J = 9 Hz, H-meta CO₂), 8 (2H, d, J = 9 Hz, H-orto CO₂); 40

A találmány szerinti vegyületek baktericid hatását különböző törzseken az alábbiak szerint határoztuk meg.

A vizsgálandó vegyület különböző hígításával meghatározott ideig baktérium inokulumot kezelünk. Az érintkeztetési periódus végén a baktérium szuszpenzió - vizsgált vegyület keverékének alikvot részét olyan agar táptalajra helyezjük, amely a vegyület bakterium-ellenes hatását semlegesíti. 45

Meghatározzuk a minimális baktericid koncentrációt - µg/ml-ben kifejezve -, amely koncentrációnál nagyobb esetén a baktériumok nem növekednek.

Az alábbi baktérium törzseket használ- 50

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| (1) Escherichia coli | CNCM 54125 |
| (2) Klebsiella pneumoniae | RO30 kap-
szulázott |
| (3) Pseudomonas aeruginosa | CNCM A22 |
| (4) Streptococcus faecalis | CNCM 5855 |
| (5) Staphylococcus aureus | CNCM 53154 |

A második törzset Wogel Fergusson táptalajon, míg a többi tripszines szója agar-Difco (TSA) táptalajon tartjuk. 65

A Wogel Fergusson táptalaj összetétele:

Nátrium-klorid	2 g
Kálium-szulfát	1 g
Magnézium-szulfát	0.25 g
Szacharóz	20 g
Élesztőkivonat	2 g
Agar	15 g

Desztillált vízzel 1 literre kiegészítve, 120 °C-on 15 percig sterilizálva.

A telepeket 37 °C-on 24 órán át tenyésztjük, majd üveggyöngyökkel és 1000 ml desztillált vízben 1 g tripton, valamint 8,5 g nátrium-kloridot tartalmazó oldat 10 ml-nyi oldatával összegyűjtjük. A kapott szuszpenziót keverjük, és a fény-transzmisszió intenzitást (%-ban kifejezve) 620 mm hullámhosszon spektrofotometriásan mérjük. Eredményeinket az alábbiakban foglaljuk össze:

1. sz. törzs: 70%
2. sz. törzs: 80%
3. sz. törzs: 70%
4. sz. törzs: 60%
5. sz. törzs: 60%

A baktérium-inokulum olyan szuszpenzióknak felel meg, amelynek koncentrációja 1/20-a ezen baktérium szuszpenzióknak.

Üregeket tartalmazó lemezekre a vizsgált anyag különböző hígításait helyezük. A vizsgált vegyület különböző hígításával több helyű inokulátort használva különböző baktérium szuszpenziókat kezelünk. 20 perces érintkezési időszak után Petri-csészébe helyezett olyan agar-agar (TSA) táptalajra, mely a vegyület hatását közömbösítő szert - 1000 ml TSA-ban (Difco) 20 g Lubrol W-t [α-hexadecil-w-hidroxi-polioxi-1,2-eténdiil)], 2,5 g Tween 80-at felületaktív anyag és 2,5 g nátrium-tioszulfátot - tartalmaz, az inokulátorral alikvot részeket viszünk. A közömbösítő szer hatékonyságát minden vizsgált vegyület esetén olyan módon ellenőriz- 60
zük, hogy a vizsgált vegyület hígításának alikvot részét a táptalajra helyezjük. A megfelelő inokulumot ugyanarra a helyre visszük. Agar-agar táptalajon közömbösítő szerrel és anélkül inokulum-kontrollt készí- 65
tünk. Az eredményeket - melyeket a 2. táblázatban foglalunk össze - 37 °C-on végzett 48 órás inkubáció után határoztuk meg.

2. Táblázat

A minimális baktericid koncentráció értékeket (MBC) µg/ml-ben fejezzük ki

A vegy. jele	Baktérium törzs sorszáma				
	1	2	3	4	5
SR 41945	500	750	250	500	500
CM 40937	600	200	400	800	600
CM 40939	500	800	1000	1000	1000
SR 41709	250	100	600	400	100

A fenti eredményekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek a vizsgált baktérium törzseken széles spektrumú hatást mutatnak.

A találmány szerinti vegyületek gomba-ellenes hatását agar táptalajon hígítási sorozatos módszerrel szintén meghatároztuk.

20%-os tetraglikollal a különböző vegyületek törzssoldatait állítjuk elő, és a törzsoldatokból 1/2-es faktorú geometriai sorozat szerinti hígításokat készítünk. E hígítások mindegyikéből 2-2 ml-t és Sabouraud-Dextróz-Agar agar táptalajból 1,8 ml-t Petri-csészébe helyezünk.

Az élesztőgombák vizsgálatára való inoculum 27 °C hőmérsékleten 48 órán át Sabouraud folyékony táptalajon tartott kultúra 1/20-ad hígításából áll, míg dermatofiták és

15 fertőzések vizsgálatára szolgáló inokulumot Sabouraud agar táptalajban lévő kultúra gyűjtésével, 5 ml folyékony Sabouraud kultúrát használva állítjuk elő.

20 Az inokulumot több oldalú inokulátorral a Petri-csészék felületére helyezzük. Élesztőgombák esetén 48 órán 27 °C-on végzett inkubáció után, dermatofiták esetén 7 napos 27 °C-on végzett inkubálás után, míg a fertőzések esetén 4 napos 27 °C-on végzett inkubálás után értékelünk. A minimális inhibitor koncentrációt (MIC) - mely azt a legkisebb koncentrációértéket jelenti, ahol növekedés nem megy végbe - µg/ml-ben fejezzük ki.

30 Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. Táblázat
Gomba-ellenes hatás

A vegy. jele	élesztőgombák	dermatofiták	fertőzések
SR 41709	150-750	13-75	750
SR 41945	750	9-75	750
CM 40939	200-500	25	200-500
CM 40937	100-500	50-100	100-500

A kísérleteket 22 élesztőgomba, 18 dermatofita és 18 fertőző törzssel végeztük. A megadott eredmények (MIC, µg/ml-ben kifejezve) az egyes típusokra vonatkozó szélső értékeket szemléltetik. A 3. táblázat adatai azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek a vizsgált gombák ellen jó hatásúak.

A találmány szerinti vegyületekkel szembeni toleranciát tengeri malacokon tanulmányoztuk. Az állatok szórátét a hát középvonalának valamelyik oldalán leborotváltuk és ezt minden két napban megismételtük. A találmány szerinti vegyület vizes vagy alkoholos oldatának 0,2 ml-nyi mennyiségével a leborotvált területen hatos csoportokat kezelünk. Amennyiben alkoholos oldatokat alkalmazunk, az állatok kontroll csoportját az egyik oldalon alkohollal kezeljük.

A bőr tolerancia előzetes vizsgálata céljából 3 hétig hetente 6 napon át, a 7. nap kivételével, naponta egyszer végzünk keze-

45 lést. Megállapítjuk eritéma, bőr-erupció vagy hiperkeratózis jelenlétét és ezek rögzített skála szerinti intenzitását.

A bőr érzékenységi tesztet 2 hetes szünet után ugyanazokon az állatokon végezzük. 50 A kezelés 1 hétig tart, az előzővel megegyező módon. A helyi tolerancia vizsgálatánál ismertett szempontok és skála szerint értékelünk. Tengeri malacokon továbbá vizsgálatot végeztünk a találmány szerinti vegyületek fototoxikus és fotoallergiás hatásának meghatározása céljából. A vizsgálati módszert az irodalom ismerteti (J. Unkovic, G. Mazue, J. Girard: Sciences et Techniques de l'Animal de laboratoire, Vol. 8 (3), 149-160 (1983), mely L. C. Harber és munkatársai (Arch. Dermatol., 1967, Vol. 96, 646-656) és L. J. Vinson és munkatársai (J. Soc. Cosm. Chem., 1966, Vol. 17, 123-130) által leírt módszer alkalmazása.)

65 Tengeri malacokon a vizsgált vegyületek egyikével szemben sem mutatkozik csekély

tolerancia, velük szembeni érzékenység és fototoxikus vagy fotoallergiás hatás sem mutatható ki.

Egerek (CD1 törzsből származó himennő állatok; Charles Rivers tenyésztételep) meghatároztuk az akut orális toxicitást is az alábbi módon.

Mindegyik öt, 24-30 g testsúlyú állatból álló csoportot azonos ketrecben tartjuk. Az állatok a kezelés előtt 6 órán át éheztetjük, majd a vizsgálat céljából a vegyület 10%-os gumiarábikum oldattal készített szuszpenzióját nyelőcső szondával mesterségesen adagoljuk.

4 órával a mesterséges táplálást követően az állatokat ismét elkülönítjük, majd 14 napon át megfigyelés alatt tartjuk. Ezalatt az idő alatt valamennyi kísérleti csoport esetén meghatározzuk a pusztulási arányt, és amennyiben lehetséges Litchfield és Wilcoxon módszere (J. of Pharmacol and Exper Therap 95, 99-113 /1949/) szerint meghatározzuk az 50%-os letális dózist (LD₅₀). A kapott eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze (az értékeket mg-szubsztancia/testsúly-kg fejezzük ki):

CM 40937	LD O > 3000
SR 41709	LD O > 3000
CM 41939	LD O > 3000

A találmány szerinti vegyületek a gyakorlatban használatos antiszeptikus szerek fő típusaihoz viszonyítva előnyös hatásszintet mutatnak, továbbá a vizsgált baktériumokkal szembeni hatásuk egyedülálló. Ugyanakkor toxicitásuk csekély, jól tolerálhatók és nincs szensibilizáló, fototoxikus és fotoallergiás hatásuk.

Fentiek alapján a találmány szerinti vegyületeket antiszeptikus, tartósító és fertőtlenítő hatású szerként sokoldalúan használhatjuk. Így különösen terápiás célokra például impetigo, akné, fertőzőes dermatózis, fertőzött nyitott sebek, zárt fertőzések, például furunkulus, ujjgyulladás, impetigós ruhesség kezelésére alkalmas antiszeptikus hatású gyógyászati készítményeket állíthatunk elő. E vegyületeket továbbá megelőzési célokra, például sebészeti területen a sebész és/vagy kórházi személyzet kéz-előkészítésre alkalmas készítmény előállítására is használhatjuk.

Állatgyógyászati célokra antiszeptikus szerként (például emlőmirigy gyulladás megelőzése) vagy fertőtlenítőszerként (emlősök, istállók vagy más állatok tartására szolgáló helyiségek fertőtlenítésére), valamint élelmiszer-növények területén is használhatjuk a vegyületeket.

Figyelembe véve jó tolerabilitásukat és csekély toxicitásukat, megelőző szerként nemcsak gyógyászati és kozmetológiai területen, hanem élelmiszer-növények területén is használhatjuk a találmány szerinti vegyületeket.

A találmány szerinti vegyületek különböző galénikus készítményeire az alábbiakban adunk példákat, az oltalmi kör korlátozása nélkül.

6. Példa

Antiszeptikus hatású alkoholos oldat készítmény

SR 41945	0.5 g
Alkildimetil-karboxi-metilamin (30%-os oldatban)	0.5 g
(Amonyé (R), Seppic gyártmány) Etilén-oxid/propilén-glikol kondenzátum	1 g
(Pluronic (R) L62 (ATOCHEM gyártmány), átlagmólsúly 2500)	
Tejsav vagy nátrium-hidroxid pH = 6,5-re elegendő mennyiségben 70%-os etil-alkohol elegendő mennyiségben 100 g-hoz	

7. Példa

Megelőző hatású shampoo készítmény

Montopol 200 (teppic gyártmány)	20 g
Kálium-palmitát és polipeptidek komplexe, sűrűség: d ₂₀ = 1,06-1,09	
Nátrium-alkil-szulfátok	2 g
Comperlan KD (R) (Henkel gyártmány, Kókusz-zsír-sav dietanolamid	5 g
3,7-Dimetil-1,6-oktadién-3-il-acetát	0.200 g
CM 40937	0.150 g
Nátrium-hidroxid pH = 7-re elegendő mennyiségben	
Tisztított víz elegendő mennyiségben 100 g-hoz	

8. Példa

Megelőző hatású emulziós krém készítmény

Sűrű vazelin olaj	6 g
Cetosztearil-alkohol és oximetilénezett	
cetosztearil-alkohol keveréke	9 g
Vízmentes mononátrium-foszfát	0.300 g
Dinátrium-EDTA	0.010 g
Vazelin	15 g
CM 40937	0.100 g
Foszforsav pH = 4,5-re elegendő mennyiségben	
Tisztított víz elegendő mennyiségben 100 g-hoz	

9. Példa

Megelőző hatású kozmetikai krém készítmény

Kollagén	0.500 g	
Karboxi-polimetilén (Carbopol 934 /Goodrich Chem. Co. gyártmány)	0.400 g	
Hidrogénezett lanolin	4 g	10
Perhidroszkvalén	20 g	SR 41945
Poliximetilezett szorbitol monopalmitát	2 g	
SR 41709	0.150 g	
Tejsav vagy nátrium-hidroxid pH = 6,5-re elegendő mennyiségben		15
Tisztított víz elegendő mennyiségben 100 g-hoz		

Tejsav elegendő mennyiségben pH = 3,5-re
Tisztított víz elegendő mennyiségben 100 g-hoz

13. Példa

Gyümölcsle vagy jam tartósítására alkalmas készítmény

14. Példa

Krémek tartósítására alkalmas készítmény

10. Példa

Habzó detergens antiszeptikus hatású folyadékkészítmény

CM 40939	0.3 g	
Alkildimetil-karboxi-metilamin (30%-os oldatban) (Amonyé (R), teppic gyártmány)	15 g	
Dinátrium-EDTA	0.1 g	
Propilén-glikol	20 g	
Nátrium-hidroxid pH = 5,8-ra elegendő mennyiség		
Tisztított víz elegendő mennyiségben 100 g-hoz		

11. Példa

Habzó detergens antiszeptikus hatású folyadékkészítmény

SR 41945	0.2 g	
Nátrium-paraffin szulfonát	15 g	
Nátrium-hidroxid vagy tejsav pH = 5,2-re elegendő mennyiség		
Tisztított víz elegendő mennyiségben 100 g-hoz		

12. Példa

Közömbös felület fertőtlenítésére alkalmas készítmény

SR 41709	0.5 g	
Dodecil-dimetil-karboxi-dimetilamin (Amonyé (R) teppic gyártmány)	20 g	
Dinátrium-EDTA	2 g	60

3 rajz

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 25 1. Eljárás (I) általános képletű benzo-sav-származékok előállítására - ahol a képletben
- A jelentése egyenes vagy elágazó 5-7 szénatomos alkilcsoport;
- 30 X jelentése oxigénatom vagy egy közvetlen kötés; és
- R jelentése hidrogénatom vagy adott esetben alkohol-funkcióval helyettesített 2-4 szénatomos alkilcsoport,
- 35 azzal jellemezve, hogy
- egy (IV) általános képletű vegyületet - ahol a képletben X és A jelentése a fentiekkel megegyező - katalitikusan hidrogénezünk, a kapott anilin-származékot
- 40 - savas közegben nátrium-nitrittel diazotáljuk, az így kapott diazónium vegyületet
- réz(I)-cianiddal kezeljük, és a kapott benzonitril származékot
- (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, melyet
- 45 - kívánt esetben észterre alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknek X közvetlen kötést, R hidrogénatomot vagy etilcsoportot, A-OH (CH₂)₅OH vagy CH₂CH(OH)ⁿ-C₃H₇ csoportot jelent, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben X oxigénatomot, R hidrogénatomot vagy etilcsoportot, A-OH (CH₂)₅OH csoportot jelent, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

88.549.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

9

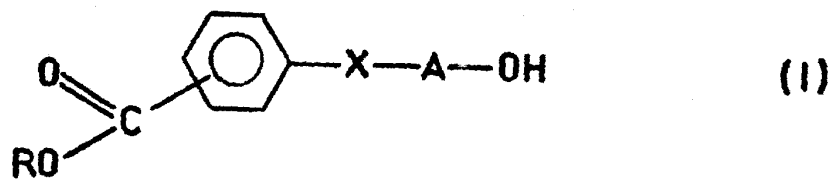
191944

Nemzetközi osztályozás:

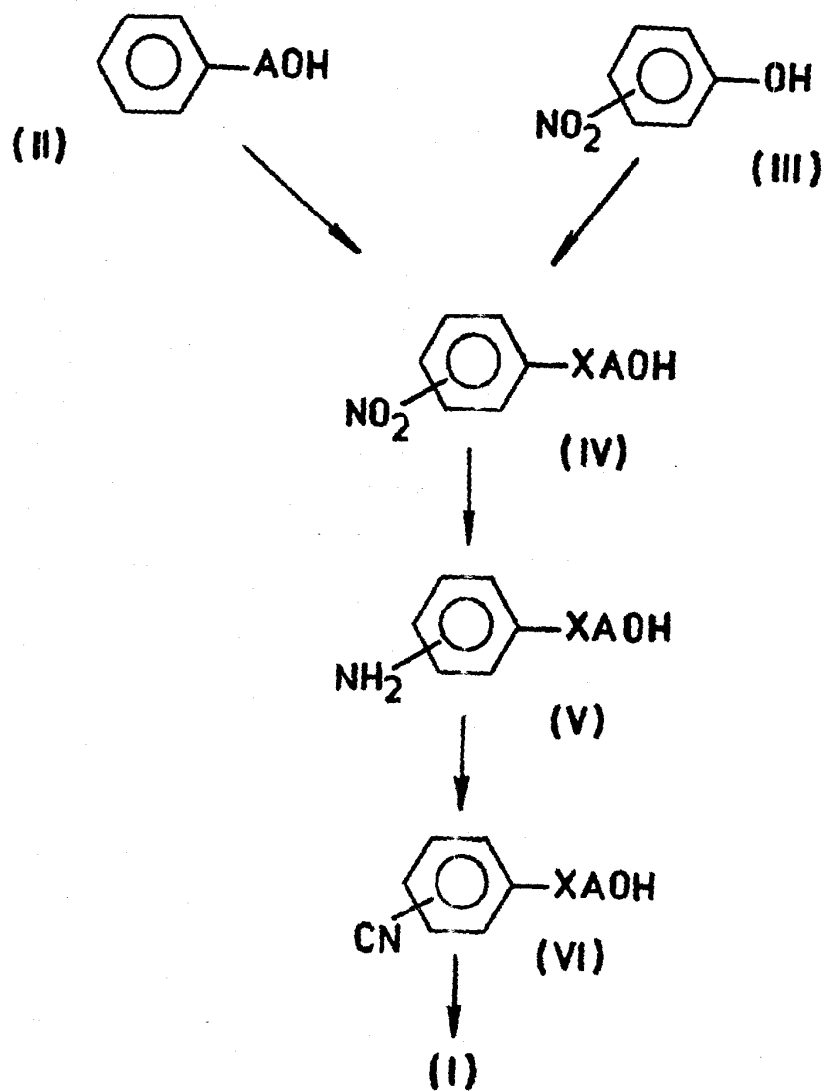
C 07 C 65/01

C 07 C 65/21

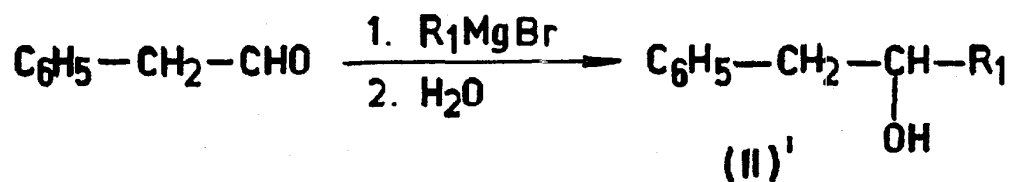
C 07 C 69/76



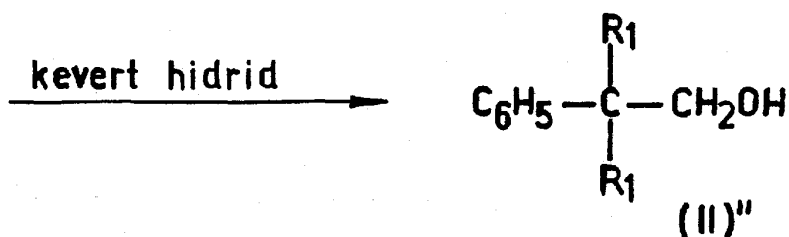
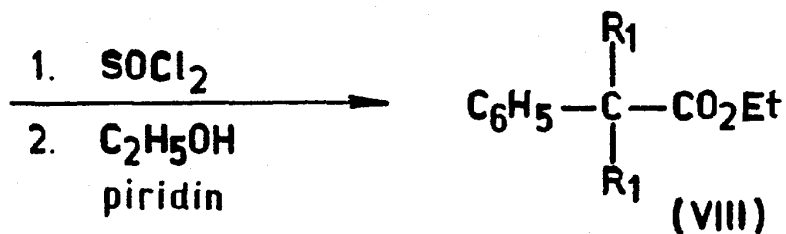
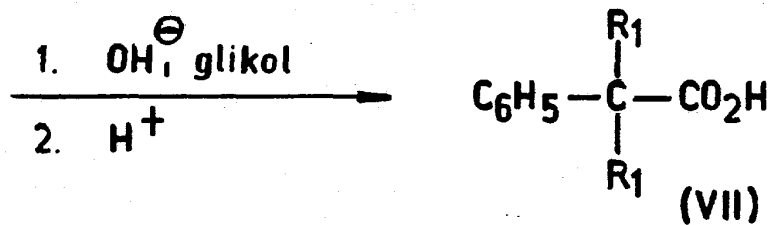
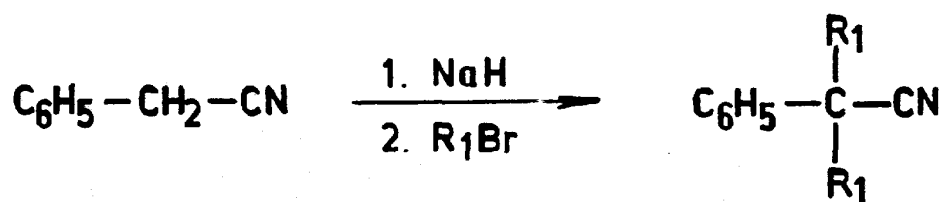
1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



191944

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 65/01

C 07 C 65/21

C 07 C 69/76

4. reakcióvázlat

