



H U 0 0 0 2 1 8 5 6 9 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 569 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 97 02045
(22) A bejelentés napja: 1995. 10. 05.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 44 37 198.5 1994. 10. 18. DE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 95/03926
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 96/11945

(51) Int. Cl.⁷

C 07 K 11/02

C 07 D 273/00

(40) A közzététel napja: 1998. 03. 02.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 10. 30.

(72) Feltalálók:

dr. Harder, Achim, Köln (DE)
dr. Jeschke, Peter, Leverkusen (DE)
dr. Mencke, Norbert, Leverkusen (DE)
Plant, Andrew, Leverkusen (DE)
dr. Scherkenbeck, Jürgen, Wermelskirchen (DE)

(73) Szabadalmaz:

BAYER AG, Leverkusen (DE)

(74) Képvisező:

dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Eljárás ciklusos depszipeptidek szulfonilezésére,
az így előállított új vegyületek és parazitaellenes szerkénti alkalmazásuk**

KIVONAT

Eljárást ismertetnek az (I) általános képletű depszipeptidek – a képletben

R³, R⁵, R⁷ és R⁹ közül kettő vagy három jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, a többi jelentése –SO₂NR'R'' csoporttal szubsztituált benzilcsoport, ahol

R' és R'' egymástól függetlenül adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált 1–8 szénatomos alkilcsoportot; vagy a kettő együtt a kapcsolódó nitrogénatommal morfolino-, tiomorfolino-, piperazino-, pirrolidino- vagy piperidinocsoportot jelent, ezek a heterociklusos csoportok adott esetben egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal vannak szubsztituálva; és

R¹, R², R⁴, R⁶, R⁸, R¹⁰, R¹¹ és R¹² jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport –

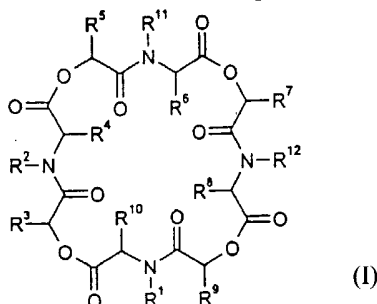
előállítására, oly módon, hogy egy, az (I) általános képletnek megfelelő vegyületet – a képletben

R³, R⁵, R⁷ és R⁹ közül kettő vagy három jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, a többi jelentése benzilcsoport; és

R¹, R², R⁴, R⁶, R⁸, R¹⁰, R¹¹ és R¹² jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport –

szulfonilezőszerrel kezelnek adott esetben katalizátor, segédanyag és/vagy hígítószer jelenlétében, majd egy HNR'R'' általános képletű aminnal – a képletben R' és R'' jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatnak.

A találmány az így előállított új vegyületekre, az ezeket tartalmazó endoparazitoid készítményekre és endoparaziták elleni alkalmazásukra is vonatkozik.



(I)

A találmány tárgya eljárás ciklusos depszipeptidek szulfonilezésére, valamint új vegyületek, és azok endoparazitcidkénti alkalmazása.

Ciklusos depszipeptidek és azok endoparazitcid hatása az EP 381 173, PCT WO 93/19053 számú szabadalmi leírásokból ismert. Azonban ezen vegyületek aktivitása nem mindig kielégítő.

A találmány tárgya

1. eljárás 24 gyűrűatomot tartalmazó, α -hidroxikarbonsavakból és α -aminosavakból előállított, és legalább egy fenilcsoportot tartalmazó ciklusos depszipeptidek aromás szulfonilezésére, oly módon, hogy a fenti ciklusos depszipeptideket szulfonilezőszerekkel reagáltatjuk adott esetben katalizátor, segédanyagok és/vagy hígítószeranyagok jelenlétében; és

2. 24 gyűrűatomot tartalmazó, α -hidroxikarbonsavakból és α -aminosavakból előállított, és legalább egy fenilcsoportot tartalmazó, aromásan szulfonilezett ciklusos depszipeptidek.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott ciklusos depszipeptidek természetben előforduló vegyületek, amelyeket rendszerint fermentálással állítanak elő. Szerkezetileg ezek a proteinekhez hasonlítanak. Ezért várhatóan érzékenyek az agresszív vegyszerekkel szemben, és az ilyen szerek ezeket teljesen vagy részlegesen elbontják. Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárást a depszipeptidek alapszerkezetének károsítása nélkül lehet kivitelezni. Ezáltal olyan vegyületeket kapunk, amelyek a fenilgyűrűben szulfonilezettek, és kiváló endoparazitcid aktivitással rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárással közelebbről új és előnyös (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében az

R^3, R^5, R^7 és R^9 közül kettő vagy három jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, a többi jelentése $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ csoporttal szubsztituált benzilcsoport, ahol

R' és R'' egymástól függetlenül, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált 1–8 szénatomos alkilcsoportot; vagy a kettő együtt a kapcsolódó nitrogénatommal morfolino-, tiomorfolino-, piperazino-, pirrolidino- vagy piperidinocsoportot jelent, ezek a heterociklusos csoportok adott esetben egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal vannak szubsztituálva; és

$R^1, R^2, R^4, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}$ és R^{12} jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport.

A fenti általános képletben adott esetben szubsztituált alkilcsoport alatt különálló csoportként vagy egy csoport részeként egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot értünk, amely előnyösen 1–8, különösen 1–5 szénatomot tartalmaz. Előnyös példaként említjük az adott esetben szubsztituált metil-, etil-, n- és izopropil-, n-, izo- és terc-butil-csoportot.

A fenti általános képletben az adott esetben szubsztituált alkil- és heterociklusos csoport szubsztituense 1–4, különösen 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, például metil-, etil-, n- és izopropil- és n-, izo-

és terc-butil-csoport; 1–4, különösen 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport, például metoxi-, etoxi-, n- és izopropil-oxi- és n-, izo- és terc-butil-oxi-csoport; hidroxilcsoport; és 2–5, különösen 2 vagy 3 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport, például metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoport lehet.

Előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben

$R^1, R^2, R^4, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}$ és R^{12} jelentése egymástól függetlenül metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport, és

R^3, R^5, R^7 és R^9 jelentése a fent megadott, a fenti csoportok közül legalább az egyik benzilcsoportot jelent, amelyben a fenilgyűrű szulfonilezett.

Különösen előnyösek a példákban ismertetett vegyületek.

Az (I) általános képletű új, aromás gyűrűben szulfonilezett ciklusos depszipeptidek és savaddíciós sóik, valamint fémsókomplexeik igen jó féregfertőztető tulajdonságokkal rendelkeznek, és előnyösen az állatgyógyászatban alkalmazhatók. Meglepő módon ezek a féregbetegségek kezelése során jobb aktivitást mutatnak, mint a hasonló felépítésű, és ugyanezen célra alkalmazott ismert vegyületek.

A találmány szerinti eljárásban halogén-szulfonsavakat (HalSO_3H), különösen klór-szulfonsavat, és származékaikat, és kénsavat (oleumot) alkalmazunk szulfonilezőszerként, adott esetben a reakció szempontjából inert hígítószer és adott esetben Lewis-savak jelenlétében.

Lewis-savakra példaként említjük az alábbiakat: AlCl_3 , TiCl_4 , BF_3 , OEt_2 , SbCl_5 , SnCl_4 , CuCl_2 , FeCl_3 , SnCl_2 , AgBF_4 , AgSbF_6 , AgClO_4 , LiClO_4 , Br_2 .

A reakciót 0°C és 150°C közötti hőmérsékleten, előnyösen $0-80^\circ\text{C}$ -on különösen előnyösen $0-60^\circ\text{C}$ -on játszhatjuk le.

Hígítószerként megfelel minden olyan szerves oldószer, amely a reaktánsokkal szemben inert. Ilyenek például különösen az alifás és aromás, adott esetben halogénezett szénhidrogének, például pentán, hexán, heptán, ciklohexán, petroléter, benzin, ligroin, benzol, toluol, metilén-klorid, etilén-klorid, kloroform, széntetraklorid, klór-benzol és o-diklór-benzol, az éterek, például dietil-éter és dibutil-éter, glikol-dimetil-éter és diglikol-dimetil-éter, tetrahidrofuran és dioxán, a ketonok, például acetón, metil-etil-keton, metil-izopropil-keton és metil-izobutil-keton, az észterek, például metil-acetát és etil-acetát, a nitrilek, például acetonitril és propionitril, benzonitril és glutaronitril, az amidok, például dimetil-formamid, dimetil-acetamid és N-metil-pirrolidon, és a dimetil-szulfoxid, tetrametilén-szulfon és hexametilén-foszforsav-triamid.

A depszipeptideket a reaktáns feleslegével (5–10 ekvivalens) és Lewis-savak feleslegével (15–20 ekvivalens) kezeljük.

A reakció befejeződése után a hígítószeret ledesztilláljuk, és a szulfonilezett (I) általános képletű vegyületeket szokásos módon, például kromatográfiásan tisztítjuk.

A találmány szerinti hatóanyagok patogén endoparaziták ellen alkalmazhatók, amelyek emberben és az ál-

lattartás és állattenyésztés területén és a haszonállatokban, tenyészállatokban, állatkerti állatokban, laboratóriumi állatokban, és kísérletekben használt állatokban, valamint a kedvtelésből tartott állatokban számba jöhetnek, és meleg vérű állatokban alacsony toxicitást mutatnak. A hatóanyagok mind rezisztens, mind normális érzékeny fajok ellen hatásosak, fejlődésük összes vagy egyes stádiumaiban. A patogén endoparaziták elleni küzdelem eredményeként csökken a betegségek és halálozások száma és a teljesítménycsökkenés (például a hús-, tej-, gyapjú-, bőr-, tojás-, méztermelésben), ezáltal az állattartás gazdaságosabb és egyszerűbb lesz, ha a találmány szerinti hatóanyagokat alkalmazzuk. A patogén endoparaziták közé tartoznak a Cestodák, Trematodák, Nematodák és Acanthocephalok, különösen

a Pseudophyllidea rendjéből például a *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diplogonoporus* spp.;

a Cyclophyllidea rendjéből például a *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosoma* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andrya* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Railletina* spp., *Hymenolepis* spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp.;

a Monogenea alosztályból például a *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp.;

a Digenea alosztályból például a *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austrotrichobilharzia* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Leucochloridium* spp., *Brachylaema* spp., *Echinostoma* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum* spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fiscoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catantropis* spp., *Plagiorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Trogloremia* spp., *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp., *Clonorchis* spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp.;

az Enoplida rendjéből például a *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp.;

a Rhabditida rendjéből például a *Micronema* spp., *Strongyloides* spp.;

a Strongylida rendjéből például a *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyaloccephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclococerus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp., *Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostoma* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *Protostrongylus* spp., *Neostongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumostongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphostongylus* spp., *Parelaphostongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp.,

Angiostrongylus spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyostrongylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp.; az Oxyurida rendjéből például az *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspicularis* spp., *Heterakis* spp.;

az Ascaridia rendjéből például az *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp.;

a Spirurida rendjéből például a *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp.;

a Filariida rendjéből például a *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp.;

a Gigantorhynchida rendjéből például a *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp.

A haszon- és tenyészállatok közé tartoznak az emlősök, például a szarvasmarha, ló, juh, sertés, kecske, teve, bivaly, öszvér, nyúl, dämvad, rénszarvas; a prémes állatok, például a nerc, csincsilla, mosómedve; madarak, például a csirke, liba, pulyka, kacska; az édesvízi és sósvízi halak, például a pisztráng, ponty és angolna; csúszó-mászók és rovarok, például mézelő méh és se-lyemhernyó.

A laboratóriumi és kísérleti állatok közé tartozik például az egér, patkány, tengerimalac, aranyhórcsóg, kutya és macska.

Kedvtelésből tartott állatok közé tartozik például a kutya és macska.

A kezelést mind profilaktikusan, mind terápiásan végezhetjük.

A hatóanyagokat vagy közvetlenül, vagy megfelelő készítmény formájában adagoljuk enterálisan, parenterálisan, dermálisan, nazálisan, az előfordulási hely kezelésével, vagy a hatóanyagot tartalmazó formatestek, például csíkok, lemezek, szalagok, nyakörvek, fülbevalók, lábörvek és jelölőeszközök alkalmazásával.

A hatóanyagok enterális adagolása például orálisan történhet porok, tabletták, kapszulák, kenőcsök, ivó-levék, granulátumok, oldatok, szuszpenziók és emulziók formájában, amelyeket orálisan, bólus, gyógyszerzett takarmány vagy ivóvíz formájában alkalmazunk.

A dermális alkalmazást például bemeztéssel, perme-
teztéssel vagy ráöntéssel vagy rákenéssel végezhetjük. A parenterális adagolást például injekciók (intramus-
kuláris, szubkután, intravénás vagy intraperitoneális) vagy implantátumok formájában végezhetjük.

Megfelelő készítmények például az alábbiak:

55 oldatok, például injektálható oldatok, orális oldatok, hígítás után orálisan alkalmazható koncentrátumok, a bőrön, vagy a testüregekben alkalmazható oldatok, a rá-
öntéses készítmények, gélek;

60 emulziók és szuszpenziók orális vagy dermális ada-
golásra vagy injektálásra, felszilárd készítmények;

a hatóanyagot krém alapanyagba vagy „olaj a vízben” vagy „víz az olajban” emulzióalapba beépítve tartalmazó készítmények;

szilárd készítmények, például porok, premixek vagy koncentrátumok, granulák, pelleték, tabletták, bólusok, kapszulák; aeroszolok és inhalálószeresek, és a hatóanyagot tartalmazó formatestek.

Az injektálható oldatokat intravénásan, intramuszkulárisan és szubkután módon adagolhatjuk.

Az injektálható oldatokat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot megfelelő oldószerben oldjuk, és kívánt esetben adalékanyagot, például szolubilizálószer, savakat, bázisokat, pufferek, antioxidánsokat vagy konzerválószereseket adunk hozzá. Az oldatokat sterilre szűrjük, és a tartályokba letöltjük.

Megfelelő oldószeresek például: fiziológiásan elfogadható oldószeresek, például víz, alkoholok, például etanol, butanol, benzil-alkohol, glicerin, propilén-glikol, polietilén-glikolok és N-metil-pirrolidon, és ezek elegyei.

Adott esetben a hatóanyagokat injekciókészítésre alkalmas, fiziológiásan elfogadható növényi olajokban vagy szintetikus olajokban is oldhatjuk.

Megfelelő szolubilizálószeresek például az olyan oldószeresek, amelyek megkönnyítik a hatóanyag oldódását a fő oldószerben, vagy amelyek megakadályozzák a hatóanyag kicsapódását. Szolubilizálószeresekre például említjük a poli(vinil-pirrolidon)-t, polietoxilezett ricinusolajat és a poli-etoxilezett szorbitán-észtereket.

Konzerválószerként alkalmazhatók például a benzil-alkohol, triklór-butanol, p-hidroxi-benzoesav-észterek és n-butanol.

Az orális oldatokat közvetlenül adagoljuk. A koncentrátumokat először az adagolási koncentrációra hígítjuk, és ezután adagoljuk orálisan. Az orális oldatokat és koncentrátumokat az injektálható oldatok előállítására ismertetett eljárással állítjuk elő, de a steril eljárás mellőzhető.

A bőrön alkalmazott oldatok felvitele lehet cseppenként, rákenéssel, bedörzsöléssel, ráspricceléssel vagy rápermetezéssel. Ezeket az oldatokat az injekciós oldatok esetében ismertetett eljárásokkal állítjuk elő.

Az előállítási eljárásban előnyös lehet sűrítőanyag hozzáadása is. Sűrítőanyagok például a szerves sűrítőanyagok, így például a bentonitok, kolloidális szilícium-dioxid, alumínium-monosztearát, vagy a szerves sűrítőanyagok, például a cellulózszármazékok, poli(vinil-alkohol)-ok és ezek kopolimerjei, akrilátok és metakrilátok.

A géleket vagy a bőrre visszük fel, vagy a testüregekbe kenjük vagy bejuttatjuk. A géleket úgy állítjuk elő, hogy az injekciós oldatokhoz hasonlóan előállított oldatokhoz olyan mennyiségű sűrítőanyagot adunk, hogy kenős konzisztenciájú, tiszta készítményt kapjunk. Sűrítőanyagként a fent említett sűrítőanyagokat alkalmazhatjuk.

A ráöntéses készítményeket (a pour-on és spot-on készítmények) a bőr meghatározott területeire önthetjük vagy spriccelhetjük, a hatóanyag a bőrbe behatol és szisztémásan fejti ki hatását.

A ráöntéses készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot megfelelő, a bőr által elviselhető oldószeresekben vagy oldószeresekben oldjuk, szuszpendáljuk vagy emulgeáljuk. Kívánt esetben egyéb segédanyagokat, például színezőanyagokat, abszorpciót elősegítő anyagokat, antioxidánsokat, fotostabilizátorokat vagy ragasztóanyagokat is adhatunk a készítményhez.

Megfelelő oldószeresek például a víz, alkanolok, glikolok, polietilén-glikolok, polipropilén-glikolok, glicerin, aromás alkoholok, például benzil-alkohol, fenil-etanol vagy fenoxi-etanol, észterek, például etil-acetát, butil-acetát vagy benzil-benzoát, éterek, például alkilén-glikol-alkil-éterek, például dipropilén-glikol-monometil-éter, vagy dietilén-glikol-monobutil-éter, ketonok, például aceton vagy metil-etil-keton, aromás és/vagy alifás szénhidrogének, növényi vagy szintetikus olajok, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidon vagy 2,2-dimetil-4-(oxi-metilén)-1,3-dioxolán.

Színezőanyagként minden olyan színezőanyag alkalmazható, amely oldható vagy szuszpendálható, és amely állatok számára engedélyezett.

Abszorpciót elősegítő anyagok például a dimetil-szulfoxid, a kenőolajok, például izopropil-mirisztát, dipropil-glikol-pelargonát, szilikonolajok, zsírsav-észterek, trigliceridek vagy zsíralkoholok.

Antioxidánsként például szulfitokat vagy metabiszulfitokat, például kálium-metabiszulfitot, aszkorbinsavat, butil-hidroxi-toluolt, butil-hidroxi-anizolt vagy tokoferolt alkalmazhatunk.

Fotostabilizátorként például novantizolsavat alkalmazhatunk.

Ragasztóanyagként például cellulózszármazékokat, keményítőszármazékokat, poliakrilátokat vagy természetes polimereket, például alginátokat vagy zselatint alkalmazhatunk.

Az emulziókat orálisan, dermálisan vagy injekció formájában alkalmazhatjuk.

Az emulziók „víz az olajban” vagy „olaj a vízben” típusúak lehetnek.

Az emulziókat úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot vagy egy hidrofób, vagy egy hidrophil fázisban oldjuk, és ezt a fázist a másik fázis oldószerével homogenizáljuk, megfelelő emulgeálószeresek segítségével, és kívánt esetben egyéb segédanyagokat, például színezőanyagokat, felszívódást elősegítő szereket, konzerválószereseket, antioxidánsokat, fotostabilizátorokat és viszkozitásfokozó anyagokat is adhatunk a készítményhez.

Megfelelő hidrofób fázisok (olajok) például a paraffinolajok, szilikonolajok, természetes növényi olajok, mint például a szeszámagolaj, mandulaolaj vagy ricinusolaj, szintetikus trigliceridek, például a kaprilsav/kaprinsav-biglicerid, 8–12 szénatomos növényi zsírsavakkal vagy egyéb specifikusan megválasztott természetes zsírsavakkal alkotott triglicerid elegyek, telített vagy telítetlen zsírsavak, adott esetben hidroxilcsoportokat is tartalmazó parciális gliceridjeinek elegyei, és 8/10 szénatomos zsírsavak mono- és digliceridjei;

zsírsav-észterek, például etil-sztearát, di-n-butyl-adipát, hexil-laurát, dipropilén-glikol-pelargonát, közepes láncosságú, elágazó szénláncú zsírsavak

16–18 szénatomos telített zsíralkoholokkal alkotott észterei, izopropil-mirisztát, izopropil-palmitát, 12–18 szénatomos telített zsíralkoholok kaprilsav/kaprinsav észterei, izopropil-sztearát, oleil-oleát, decil-oleát, etil-oleát, etil-laktát, viaszos zsírsavészterek, például a mesterséges kacsafarokzsír, dibutil-ftalát, diizopropil-adipát és az utóbbihoz hasonló észterelegyek stb.;

zsíralkohokok, például izotridecil-alkohol, 2-oktil-dodekanol, cetil-sztearil-alkohol vagy oleil-alkohol;

zsírsavak, például olajsav és annak elegyei.

Megfelelő hidrophil fázis például a víz, alkoholok, például propilén-glikol, glicerin, szorbit és ezek elegyei.

Megfelelő emulgeálószer például a nem ionos felületaktív szerek, például poli-etoxilezett ricinusolaj, poli-etoxilezett szorbitán-monooleát, szorbitán-mono-sztearát, glicerin-monosztearát, poli(oxi-etil)-sztearát vagy alkil-fenol-poliglikol-éterek;

amfolitikus felületaktív szerek, például dinátrium-N-lauril- β -imino-dipropionát vagy lecitin;

anionos felületaktív szerek, például nátrium-lauril-szulfát, zsíralkohol-éter-szulfátok és mono/dialkil-poli-glikol-éter-orto-foszforsav-észter monoetanol-amin-sója;

kationos felületaktív szerek, például a cetil-trimetil-ammónium-klorid.

Megfelelő segédanyagok például olyan anyagok, amelyek fokozzák a viszkozitást és stabilizálják az emulziót, ilyenek például a karboxi-metil-cellulóz, metil-cellulóz vagy egyéb cellulóz és keményítőszármazékok, poliakrilátok, alginátok, zselatin, gumiarábikum, poli(vinil-pirrolidon), poli(vinil-alkohol), metil-vinil-éter/maleinsavanhidrid kopolimerek, polietilén-glikolok, viaszok, koloid szilícium-dioxid vagy a fenti anyagok elegyei.

A szuszpenziókat orálisan, dermálisan vagy injekció formájában adagolhatjuk. Ezeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot egy cseppfolyós hordozóanyagban szuszpendáljuk, kívánt esetben egyéb segédanyagokat, például nedvesítőszereket, színezőanyagokat, felszívódást elősegítő szereket, konzerválószerkeket, antioxidánsokat és fotostabilizátorokat is alkalmazunk.

Cseppfolyós hordozóanyagként megfelel minden homogén oldószer vagy oldószerkelet.

Nedvesítőszerként (diszpergálószerként) megfelelnek a fent említett felületaktív szerek.

Megfelelő egyéb segédanyagok közé tartoznak a fent említettek.

A fészilárd készítményeket orálisan vagy dermálisan alkalmazhatjuk. Ezeket csak nagyobb viszkozitásuk különbözteti meg a fent említett szuszpenzióktól és emulzióktól.

A szilárd készítmények előállítására a hatóanyagot megfelelő hordozóanyaggal, és kívánt esetben segédanyagokkal is összekeverjük, és az elegyet a kívánt módon formáljuk.

Hordozóanyagként megfelel minden fiziológiásan elfogadható szilárd, inert anyag. Erre a célra alkalmasak a szerves és szerves anyagok. Szerves anyagok például a konyhasó, a karbonátok, például a kalcium-karbonát, hidrogén-karbonátok, alumínium-oxidok, kavasavak, agyagok, precipitált vagy koloidális szilícium-dioxid és foszfátok.

Szerves anyagok például a cukrok, cellulóz, élelmi-szerek és állati takarmányok, például a tejpor, állati lisztek, gabonalisztek, durva gabonalisztek és keményítők.

A segédanyagok a fent említett konzerválószerkeket, antioxidánsokat és színezőanyagokat lehetnek.

Egyéb megfelelő segédanyagok a csúsztatóanyagok és síkosítóanyagok, például magnézium-sztearát, sztearinsav, talkum, bentonitok, dezintegránsok, például a keményítő vagy a térhálós poli(vinil-pirrolidon), kötőanyagok, például keményítő, zselatin vagy lineáris poli(vinil-pirrolidon) és száraz kötőanyagok, például a mikrokristályos cellulóz.

A készítményekben a hatóanyag mellett szinergista vagy egyéb hatóanyagok is lehetnek, amelyek patogén endoparaziták ellen hatásosak. A fenti hatóanyagokra példaként említjük az L-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenil-imidazo-tiazolt, benzimidazol-karbamátokat, praziquantelt, pirantelt és febantelt.

Az azonnal alkalmazható készítmények 10 ppm és 20 tömeg%, előnyösen 0,1 és 10 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot.

Az alkalmazás előtt hígítandó készítményekben a hatóanyag koncentrációja 0,5–90 tömeg%, előnyösen 5–50 tömeg%.

Általában a hatóanyagot előnyösen körülbelül 1–100 mg hatóanyag/testtömeg kg/nap dózisban adva hatásos eredményeket érünk el.

A példa

In vivo teszt nematódákon

30 *Haemonchus contortus*/juh

A *Haemonchus contortus*-szal kísérletesen fertőzött juhokat paraziták lappangási periódusának vége után kezeltük. A hatóanyagot orálisan (po.) tiszta hatóanyagként zselatinkapszulában adagoltuk, vagy oldat formájában intravénásan (iv.) injektáltuk.

A hatékonyságot a féccessel ürített féregpeték kvantitatív számlálásával határoztuk meg a kezelés előtt és után.

A peteürítés teljes megszűnése a kezelés után azt jelenti, hogy a féreg elpusztult, vagy olyan súlyosan megsérült, hogy már nem tud több petét termelni (hatékony dózis).

A vizsgált hatóanyagokat és a hatékony dózisokat az alábbi táblázatban ismertetjük.

Példa száma	Hatékony dózis (mg/kg)	
	po.	iv.
1.	0,5	0,5

Összehasonlító példa

25–30 kg testtömegű juhokat (Merino vagy Blackhead) kísérletesen fertőztünk 5000 *Haemonchus contortus* L3-lárvával. A lappangási periódus végén (körülbelül 3–4 hét) az állatokat a vizsgálandó vegyülettel kezeltük. A vegyületeket orálisan adagoltuk zselatinkapszulában. *Trichostrongylus colubiformis* esetében a juhokat (ugyanazon fenti fajták) 12 000 lárvával fertőztük kísérletesen, és hasonló módon kezeltük.

A feregirtó aktivitás meghatározására meghatároztuk a fecesszel ürített peték számát, és kiszámítottuk a csökkenést %-ban. Ezt Wetzel módosított eljárása szerint végeztük [Plant et al., Pesticide Science 48, 351–358 (1997)].

A peteszámot a vizsgálat során szabályos időközönként határoztuk meg a kezelés előtt és után. A feregirtó aktivitást az alábbi séma szerint osztályoztuk:

- 3=kiváló hatás (peteszám csökkenése >95%);
 2=jó hatás (peteszám csökkenése 75–95%);
 1=gyenge hatás (peteszám csökkenése 50–75%);
 3=hatástalan (peteszám csökkenése <50%).

5 A PF 1022 jelű vegyülettel (EP–A–382173) és a találmány szerinti 1., 2., 3. és 6. példa szerinti vegyületekre az alábbi eredményeket kaptuk.

Vegyület	Haemonchus contortus elleni hatás dózis (mg/kg)/osztályozás	Trichostrongylus colubriformis elleni hatás dózis (mg/kg)/osztályozás
PF 1022	0,25/3	0,5/2
1. példa	0,1/3	0,25/3
2. példa	0,1/2	–
3. példa	0,05/3	–
6. példa	0,05/3	–

A találmány szerinti hatóanyagok előállítását az alábbi példákkal szemléltetjük.

Előállítási példák

1. Általános eljárás klór-szulfonilezésre

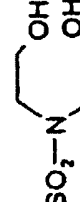
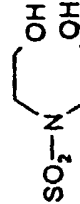
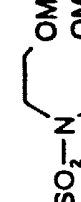
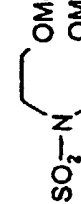
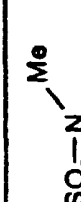
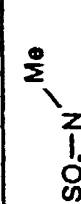
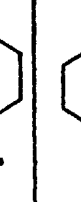
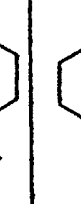
0,523 mmol depszipeptid diklór-metánnal készült oldatát 0 °C-on 37,3 mmol klór-szulfonsavval kezeljük, és 0 °C-on 2 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet csepenként 0 °C-on 50 ml acetonehoz adjuk. Az elegyet 0 °C-on ezután 79,4 mmol morfolinnal kezeljük, és 60 °C-on 12 órán keresztül tovább keverjük. Ezután az oldatot koncentrálnuk, vízben felvesszük, és háromszor extraháljuk diklór-metánnal. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnuk. A maradékot oszlopkromatográfián

tisztítjuk, eluensként (terc-butil)-metil-éter/ciklohexán/metanol=10/1/0,4 térfogatarányú elegyet alkalmazunk. A fenti módon eljárva állítjuk elő az (I) általános képletű depszipeptideket, amelyekben a szubsztituen-
 25 sek jelentése az alábbi táblázatban megadott.

2. Általános eljárás szulfonilezésre

1,05 mmol megfelelő depszipeptidet adunk 0 °C-on hideg oleumhoz (20%, 25 ml), és az elegyet a fenti hőmérsékleten 1–2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután 250 ml jégre öntjük, és bárium-hidroxiddal semlegesítjük. A maradékot szűrjük, és vízzel háromszor mossuk. A szűrletet 5–10 ml térfogatra koncentrálnuk, és 50 g erősen savas ioncserélő és víz alkalmazásával kromatografáljuk. Az oldószer eltávolításával kapjuk az (I) általános képletű depszipeptidet.

(Ia) általános képletű vegyületek

Szám	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ^{7a}	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	FAB-MS*
1	Me	Me		^t Bu	Me	^t Bu		^t Bu	Me	^t Bu	Me	Me	1247 (100, M ⁺ +H)
2	"	"		"	"	"		"	"	"	"	"	1283 (80% rel. int., M+H) 1305 (100% rel. int., M+Na ⁺), 1321 (50% rel. int., M+K)
3	"	"		"	"	"		"	"	"	"	"	1339 (35% rel. int., M+H), 1361 (100% rel. int., M+Na)
4	"	"		"	"	"		"	"	"	"	"	
5	"	"		"	"	"		"	"	"	"	"	
6	"	"		"	"	"		"	"	"	"	"	1273 (100% rel. int., M+H) 1295 (15% rel. int., M+Na)
7	"	"		"	"	"		"	"	"	"	"	1389 (100% rel. int., M+H) 1411 (100% rel. int., M+Na)

*FAB-MS: gyorsatom-bombázásos tömegspektrum

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű depszipeptidek, a képletben R^3, R^5, R^7 és R^9 közül kettő vagy három jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, a többi jelentése $-SO_2NR'R''$ csoporttal szubsztituált benzilcsoport, ahol

R' és R'' egymástól függetlenül adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált 1–8 szénatomos alkilcsoportot; vagy a kettő együtt a kapcsolódó nitrogénatommal morfolino-, tiomorfolino-, piperazino-, pirrolidino- vagy piperidinocsoportot jelent, ezek a heterociklusos csoportok adott esetben egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal vannak szubsztituálva; és

$R^1, R^2, R^4, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}$ és R^{12} jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport.

2. Eljárás az (I) általános képletű depszipeptidek – a képletben

R^3, R^5, R^7 és R^9 közül kettő vagy három jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, a többi jelentése $-SO_2NR'R''$ csoporttal szubsztituált benzilcsoport, ahol

R' és R'' egymástól függetlenül adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált 1–8 szénatomos alkilcsoportot; vagy a kettő együtt a kapcsolódó nitrogénatommal morfolino-, tiomorfolino-, piperazino-, pirrolidino- vagy piperidinocsoportot jelent, ezek a heterociklu-

sos csoportok adott esetben egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal vannak szubsztituálva; és

$R^1, R^2, R^4, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}$ és R^{12} jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az (I) általános képletnek megfelelő vegyületet – a képletben

R^3, R^5, R^7 és R^9 közül kettő vagy három jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, a többi jelentése benzilcsoport; és

$R^1, R^2, R^4, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}$ és R^{12} jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport –

szulfonilezőszerrel kezelünk adott esetben katalizátor, segédanyag és/vagy hígítószer jelenlétében, majd egy $HNR'R''$ általános képletű aminnal – a képletben R' és R'' jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szulfonilezőszerként $HalSO_3H$ általános képletű halogénszulfonsavat (ahol Hal jelentése halogénatom) vagy annak származékát, vagy kénsavat (óleumot) alkalmazunk.

4. Endoparazitoid készítmény, amely legalább egy 1. igénypont szerinti aromásan szulfonilezett ciklusos depszipeptidet tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti aromásan szulfonilezett ciklusos depszipeptid alkalmazása endoparazitoid készítmény előállítására.

6. Az 1. igénypont szerinti aromásan szulfonilezett ciklusos depszipeptid, endoparaziták irtására történő alkalmazásra.

