

(19) **H U**



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

199510 B

(22) Bejelentés napja: 1986.03.21. (21) 1200/86

(30) Bejelentés elsőbbsége:
8507528 85.03.22. GB

(51) Int.Cl.₅
C 07 K 15/00
A 61 K 37/02

(41) (42) Közzététel napja: 1986.12.29.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.

(72) Feltalálók:
MALABARBA Adriano, Binasco/Milanó,
CAVALLERI Bruno, Milánó (IT)

(73) Szabadalmas:
GRUPPO Lepetit A. p. A., Milánó (IT)

(54) ELJÁRÁS AKTAGARDIN BÁZISOS MONOKARBOXAMID- SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍT- MÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az aktagardin bázisos monokarboxamid-származékai egy új csoportjának, azaz az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

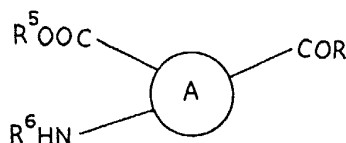
Az (I) általános képletben az (I') képletű csoport az aktagardin magját jelenti, R jelentése -N(R¹)(R²) képletű csoport, ahol R¹ és R² -(CH₂)_n-N(R³/R⁴) csoport, n=2-6, R³ és R⁴ hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy

R¹ és R² együtt piperazinilcsoport, mely adott esetben alkil-, cikloalkil- vagy benzilcsoporttal szubsztituált,

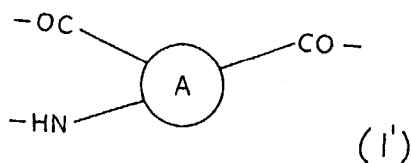
R⁵ hidrogénatom, alkil- vagy alkoxi-alkil-csoport,

R⁶ hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek fokozott antimikrobiális aktivitást mutatnak, főként gram - pozitív baktériumokkal szemben.



(I)



(I')

A leírás terjedelme: 20 oldal, 11 képlet

HU 199510 B

A találmány tárgya eljárás az aktagardin bázisos monokarboxamid származékai egy új csoportjának előállítására.

Az aktagardin (nemzetközi szabadnév, INN) egy antibiotikum, amelyet actinoplanes törzsek, pl. az Actinoplanes Sp. ATCC 31048 és az Actinoplanes Sp. ATCC 31049 termel, ezeket a 4 022 884 sz. USA-beli szabadalmi leírás ismerteti.

Az aktagardin in vitro és in vivo antimikrobiális aktivitást mutat gramm-pozitív organizmusokkal szemben. Teljes kémiai szerkezete még nem ismert, csak kémiai funkcióira és fontosabb fragmentumaira vonatkozóan áll rendelkezésre információ. Pontosabban azt találták, hogy az aktagardin két karboxil- és egy primer amino-funkcióval rendelkezik, mely a (II) képlettel ábrázolható.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek monoamid-származékok, amelyek az aktagardin egyik karboxil-funkcióján képződnek. Közlebből ezek olyan aktagardin monoamid-származékok, amelyek vázlatosan az (I) általános képlettel írhatók le, e képletben

R^1 jelentése $-N(R^1)(R^2)$ csoport,
 R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egy $-(CH_2)_n-N(R^3)(R^4)$ csoport — amelyben

n jelentése 2—6 közötti egész szám, és
 R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,

azzal a megszorítással, hogy R^1 és R^2 egyidejűleg nem lehet hidrogénatom, vagy

R^1 és R^2 a szomszédos nitrogénatommal együtt piperazinilcsoportot képez, amely a 4-helyzetben adott esetben 1—4 szénatomos alkil-, 5—7 szénatomos cikloalkil- vagy benzilcsoporttal lehet helyettesítve,

R^5 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil- vagy (1—4 szénatomos)-alkoxi-(2—4 szénatomos)-alkil-csoport,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I') képletű csoport a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek aktagardin magját jelöli.

Az (I) általános képlet körébe tartoznak a savaddíciós sók is.

Az „1—4 szénatomos alkil” kifejezés egyenes vagy elágazó 1—4 szénatomos alkiláncokra vonatkozik, amilyenek pl. a következők: metil-, etil-, propil-, 1-metil-etil-, butil-, 1-metil-propil-, vagy 1,1-dimetil-etil-csoport; a „2—4 szénatomos alkil” kifejezés 2—4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokra vonatkozik, amilyenek pl. a következők: etil-, propil-, 1-metil-etil-, butil-, 1-metil-propil- vagy 1,1-dimetil-etil-csoport. Az „5—7 szénatomos cikloalkil” kifejezés ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoportot jelent.

A találmány szerinti savaddíciós sókra példák a következők: hidrogén-halogenidek — pl. hidroklorid és hidrobromid —, szulfát, foszfát, nitrát, acetát, citrát, aszparaginát, metán-szulfonát és toluol-szulfonát.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik hasonlósága következtében az, amit a leírásban az (I) általános képletű vegyületek biológiai aktivitásával kapcsolatban mondunk, alkalmazható gyógyászati szempontból elfogadható sókra is és viszont.

A találmány szerinti származékok jellegzetes példái az olyan aktagardin-származékok, amelyekben a monoamid-csoport -COR általános képletű és ebben R jelentéseit az A. képlet-csoport foglalja össze.

A találmány szerinti monoamid-származékokat úgy állítjuk elő, hogy az aktagardint 2—6-szoros moláris feleslegű HNR^1R^2 általános képletű kiválasztott aminnal reagáltatjuk — ahol R^1 és R^2 jelentése az előbbi — egy megfelelő közömbös szerves oldószerben, pl. dimetil-formamidban (DMF), 0°C és a szoba-hőmérséklet közötti hőmérsékleten és egy megfelelő kondenzáltatószer jelenlétében.

Ha az R^1R^2NH általános képletű amin egy további primer aminocsoportot tartalmaz, ezt a szakember számára ismert módon meg kell védeni annak érdekében, hogy a keresett termékhez jussunk. Ekkor nyilvánvalóan egy védőcsoport-eltávolítási lépésre van szükség a keresett végtermék előállításához.

Kondenzáltatószerre jellegzetes példák a következők: 1—4 szénatomos alkil- vagy fenil-foszforazidátok (pl. a difenil-foszforazidát (DPPA), dietil-foszforazidát, di-(4-nitro-fenil)-foszforazidát, dimorfolil-foszforazidát és difenil-foszforkloridát). A kitüntetett kondenzáltatószer a difenil-foszforazidát (DPPA).

A választott amint az aktagardinhoz képest előnyösen 3—5 mól amin/mól aktagardin moláris feleslegben alkalmazzuk, míg a kitüntetett moláris felesleg a négyszeres mennyiség.

A kondenzáltatószer általában kis moláris feleslegben van jelen, előnyösen 1,1—3 mól/mól aktagardin mennyiségben.

A reakció hőmérséklete előnyösen 0°C—(25—30)°C. A kitüntetett hőmérséklet-tartomány 0°C—5°C.

A reakciót TLC-vel vagy HPLC-vel követjük. A kitüntetett TLC technika szerint szilikagél lemezeket használunk (így pl. Merck-f. F_{254} szilikagél lemezeket), kifejlesztő keveréként $CH_3CN:0,1M$ pH 7,0 foszfátpuffer elegyet alkalmazva, mégpedig a piperazinil-származékok esetében 75:25 (térf./térf.) arányban, a többi származék esetében pedig 60:40 arányban. A foltokat UV fénnel, 254 nm-en, vagy cc. H_2SO_4 -gyel 120°C-on való elégetéssel mutathatjuk ki.

Ha az R^1R^2NH általános képletű amint megfelelő sója — pl. a hidroklorid — alakjában alkalmazzuk, legalább moláris mennyiségben egy megfelelő bázist kell a reakció-elegyhez adnunk az R^1R^2NH amin bázis-alak-

jának előállítására, amely reagál az aktagardinnal. Ebben az esetben általában előnyben részesítjük bázis-felesleg alkalmazását. Az R^1R^2NH amin sóiból való felszabadítására alkalmas bázisokra példa a tercier aminok csoportja, amilyen a trietilamin vagy a trimetilamin, pikolin stb. Mint már mondtuk, ha az R^1R^2NH amin egy további primer aminocsoportot tartalmaz, ezt az aktagardinnal való reagáltatás előtt védőcsoporttal kell ellátni. A primer aminocsoport(ok) védőcsoportokkal való ellátását önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük. A primer aminocsoport védelmére egy kitüntetett megoldás a benzaldehid-del való reagáltatás etanolban, szobahőmérsékleten; ekkor a benzilidén-származék képződik, amelyet azután a fent leírt módon aktagardinnal reagáltatunk. Ha ez a reakció lezajlott, a védőcsoport könnyen eltávolítható, pl. híg sósavval szobahőmérsékleten való kezeléssel.

Ebben az esetben olyan (I) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyben R jelentése a megadott és R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom, vagy a megfelelő sókat kapjuk.

Ezeknek a bázisos monoamid-származékoknak a sav-bázis titrálása arra mutat, hogy valóban csak egy amidkötés képződik, míg az aktagardin másik karboxil-funkciós csoportja nem reagált. A találmány szerinti amid-származékok képzésének ez a módszere ezért szelektív eljárást képvisel az aktagardin monoamid-származékainak előállítására anélkül, hogy a lehetséges diamid-származék képződne.

Az olyan, találmány szerinti vegyületeket, amelyekben R^5 és/vagy R^6 jelentése az előbbi, de hidrogénatomtól eltérő, úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő vegyületet, amelyben R^5 és/vagy R^6 jelentése hidrogénatom, egy meg-

felelő észterező- vagy alkilezőszerrel reagáltatjuk.

Megfelelő észterezőszerek a kiválasztott, R^5OH általános képletű alkohol savas elegyei. A reakciót általában az alkoholos oldat feleslegében hajtjuk végre, amely a reakcióelegy oldószereként is szerepel. A hőmérséklet általában a szobahőmérséklethez közeli, de $5^\circ C$ és $40^\circ C$ közötti hőmérsékletek alkalmazhatók. A reakcióidő a reakció többi paramétere függvényében változik, de általában a reakció 4–48 óra alatt lezajlik. A reakciót minden esetben TLC eljárásokkal követjük, amelyek során poláris elegyeket alkalmazunk — ilyen pl. a metanol (pH 7 foszfátpuffer 7:3 (térf./térf.)) elegy vagy a 4:1:1 (térf./térf.) butanol:ecetsav:víz elegy — és UV fénnel 254 nm-en való előhívást vagy cc. H_2SO_4 -gyel $120^\circ C$ -on végzett égetést végzünk.

Az aktagardin primer aminocsoportjának alkilezését előnyösen redukatív alkilezéssel végezzük. Egy megfelelő karbonilvegyületet használunk fel a Schiff-bázis képzéséhez, amelyet ezután egy megfelelő redukálószer — pl. egy bórhidrid-származék, így nátrium-bórhidrid vagy kálium-bórhidrid — jelenlétében redukálunk, a keresett R^6 alkilcsoport kialakítására. Amint ez nyilvánvaló, a szakember megválaszthatja a karbonilvegyületet, amely redukció során az R^6 jel által jelképezett keresett alkilcsoportot szolgáltatja. A Schiff-bázis képzését előnyösen poláris aprotikus oldószerekben — így egy rövidszénláncú alkoholban, pl. metanolban vagy etanolban — végezzük. A reakciót előnyösen kb. $0^\circ C$ -on hajtjuk végre. A redukciós lépést is előnyösen kb. $0^\circ C$ -on végezzük, míg a reakció teljessé tételéhez általában javasolt a hőmérsékletnek legalább szobahőmérsékletre való emelése.

A következő táblázatok a találmány szerinti vegyületek jellegzetes képviselőinek fizikokémiai paramétereit tüntetik fel.

1. táblázat

Vegyület sz.	R	R ⁵	R ⁶	Képlet ¹ / MS/	5
I.	-NH/CH ₂ /2 NH ₂	H	H	C ₈₉ H ₁₄₈ H ₂₂ O ₂₄ ^S /2038/	
II.	-NH-/CH ₂ /4 -NH ₂ /3/	H	H	C ₉₁ H ₁₅₂ H ₂₂ O ₂₄ ^S /2066/	
III.a.	-NH-/CH ₂ /3 -N/CH ₃ /2	H	H	C ₉₂ H ₁₅₆ N ₂₂ O ₂₄ ^S /2083/	
III.b.	-NH/CH ₂ /3 -N/CH ₃ /2.HCl/4/	H	H	C ₉₂ H ₁₅₇ ClN ₂₂ O ₂₄ ^S /2119/	
IV.	-N ⁻ /CH ₂ /2 -NH ₂ -7/2	H	H	C ₉₁ H ₁₅₂ H ₂₃ O ₂₄ ^S /2080/	
V.	-N ⁻ /CH ₂ /2 -N/CH ₃ /2.7/2	H	H	C ₉₅ H ₁₆₁ N ₂₃ O ₂₄ ^S /2137/	
VI.	4-piperazinil	H	H	C ₉₁ H ₁₅₀ N ₂₂ O ₂₄ ^S /2061/	6

1. táblázat (folytatás)

VII.	4-metil-piperazinil	H	H	$C_{92}H_{152}N_{22}O_{24}S_4$ /2079/
VIII.	4-ciklopentil-piperazinil	H	H	$C_{96}H_{158}N_{22}O_{24}S_4$ /2132/
IX.	4-benzil-piperazinil	H	H	$C_{98}H_{156}N_{22}O_{24}S_4$ /2154/
ektagardin				
X.	$-NH/CH_2/2-NH_2$	H	$-CH_2/2-O-CH_3$	$C_{87}H_{142}N_{20}O_{25}S_4$ /1996/
XI.	$-NH/CH_2/3-N/CH_3/2$	H	$-CH_3$	$C_{92}H_{154}N_{22}O_{25}S_4^+$ /2096/
XII.	"	H	$-C_2H_5$	$C_{93}H_{158}N_{22}O_{24}S_4^+$ /2097/
XIII.	"	H	$-C_2H_5$	$C_{94}H_{160}N_{22}O_{24}S_4^+$ /2111/
XIV.	4-metil-piperazinil	H	$-CH_3$	$C_{93}H_{154}N_{22}O_{24}S_4^+$ /2093/

1. táblázat (folytatás)

XV.	"-	-C ₂ H ₅	H	C ₉₄ H ₁₅₆ N ₂₂ O ₂₄ S ⁺ /2107/
XVI.	4-ciklopentil-piperazinil	-CH ₃	H	C ₉₇ H ₁₆₀ N ₂₂ O ₂₄ S ⁺ /2146/
XVII.	"-	-C ₂ H ₅	H	C ₉₈ H ₁₆₂ N ₂₂ O ₂₄ S ⁺ /2160/

+ Az elem-analízis megerősíti a feltételezett képletet

Vegyület	Analitikai eredmények ^{/2/} , <u>számított</u> talált			
	C	H	N	S
I.	52,45	7,32	15,12	6,29
	51,25	7,09	15,36	5,98
II.	52,90	7,41	14,91	6,21
	51,96	7,07	15,57	5,90
III.a.	53,06	7,55	14,80	6,16
	52,83	7,56	14,73	6,04
III.b.	52,14	7,47	14,54	6,05
	52,20	7,49	14,61	5,91
IV.	52,53	7,36	16,48	6,16
	50,07	7,00	15,73	6,57
V.	53,38	7,59	15,07	6,00
	52,84	7,25	15,21	6,38
VI.	52,95	7,32	14,93	6,21
	52,58	7,14	15,46	6,73
VII.	53,15	7,36	14,82	6,17
	53,13	7,15	15,53	6,43
VIII.	54,08	7,47	14,45	6,02
	53,66	7,27	15,00	6,61
IX.	54,64	7,30	14,30	5,95
	55,19	7,19	14,68	6,23
aktagardin	-	-	-	-
	52,03	7,14	14,32	6,40

Megjegyzések az 1. táblázathoz

1) A származékok elméleti képleteit azon az alapon számítottuk ki, hogy az aktagardinra a $C_{87}H_{142}N_{20}O_{25}S_4$ képletet tételeztük fel. A vegyületek bomlás közben olvadnak meg a 200°C—300°C tartományban.

2) Az elemzést 150°C-on nitrogén atmoszférában szárított mintákkal végezzük. A származékok tisztaságát (a kromatográfiás csúcsok területének %-ával kifejezve) HPLC-vel határozzuk meg fordított fázisú megosztási kromatográfiás rendszerben, a következő berendezéssel: M45 szivattyúval, Rheodyne 7125 szeleppel (20 µl-es kacs) és 254 nm-en mérő 440. típusú UV detektorral ($1 \cdot 10^{-2}$ UA) felszerelt Waters kromatográf, SP 4000 (Spectra

50 Physics) adatrögzítő berendezéshez kötve. Az oszlopot (25 cm×4,6 mm belső átmérő) Lichosorb RP-8-cal (10 µm) töltjük meg és szobahőmérsékleten működtetjük mozgó fázisként 60:40 (térf./térf.) pH 7,5 0,1 mol foszfát-puffer:—CH₃CN alkalmazásával; áramlási sebesség 1 ml/perc.

55 A termék tisztasága ezzel a módszerrel mérve csaknem minden esetben magasabb, mint 94%. A III.b. termék tisztasága pontosabban 97%-osnak bizonyult. Az oxigén atmoszférában (900°C-on való hevítés után) talált szervesen maradék mennyisége 0,5%-nál mindig kevesebb.

60 3) Tisztaság (HPLC) kb. 90%.
65 4) Cl, %: számított 1,67; talált 1,58.

Vegyület sz.	Vizoldhatóság/l/ mg/ml		pH 7,3		pH 4,0		2. táblázat		Megoszt.egytítható/3/ /5/ logP /oktanol/viz/ H ₂ O		pH 3/6/	
							Sav-bázis titrálás/2/ pK _a /4/ /MCSH ₂ O/ HTBA HClO ₄					

13

I.	20	80	2400	1154	9,7	-0,174	-0,973
II.	30	100	n.d.	1058	9,8	-0,468	-0,922
III.a.	200	600	n.d.	1142	9,2	-0,790	-1,644
III.b.	200	600	1082/7/	2119/7/	9,2	n.d.	-1,644
IV.	n.d.	100	n.d.	750	n.d.	-0,680	-1,353
V.	n.d.	200	n.d.	814	n.d.	-0,066	n.d.
VI.	10 felett	60	2289	1098	8,4	-0,133	-0,733
VII.	"	45	2094	1036	7,5	0,214	-0,955
VIII.	"	20	2160	1038	7,5	1084	-0,562
IX.	"	20	2037	905	7,2	n.d.	-0,145
áttagardin	70	10 felett	985	1950	-	-0,545/8/	0,357

14

2. táblázat (folytatás)

Vegyjel sz.	HTBA	Sav-bázis titrálás		EW		Sav-bázis titrálás	
		HC1O ₄	EW	HC1O ₄	EW	0,1N NaOH	0,1N HCl
X.	nincs titrálható funkció	1068 / 2 bázisos funkció					
XI.	"	1161	"	"	"		
XII.	"	1198	"	"	"		
XIII.	2074	1039	"	"	2091		1052
XIV.	nincs titrálható funkció	1065	"	"	"		
XV.	"	1084	"	"	"		
XVI.	"	1107	"	"	"		
XVII.	"	1099	"	"	"		

Megjegyzések a 2. táblázathoz

1) Közelítő értékek.

2) A sav-bázis titrálásokat vizes (metilcelloszol_v=MCS:víz 4:1 térf./térf.) és nem-vizes (piridin vagy ecetsav) oldószerben végeztük. A további bázisos funkció csoportok pK_{MCS} (pK_2) értékeit MCS:H₂O 4:1 (térf./térf.) oldatban határozzuk meg, a vegyületek 0,01 n NaOH-dal végzett titrálásával. Az aktagardin szabad aminos csoportjának (pK_{MCS} 6,3) jelenlétét a származékokban — a XIII. vegyület kivételével — 0,01 n HCl-val végzett titrálással igazoljuk.

A XIII. vegyület nem mutatja ezt a pK_a értéket, hanem pK_a értéke 8,9—9,4 közötti.

Az egyenértékűsúlyokat (EW) hidrox-tetra-butil-aminnal (HTBA) piridinben vagy perklorssavval (HClO₄) ecetsavban végzett titrálással határozzuk meg.

3) A megoszlási együtthatókat (logP) n-oktanol és víz között való megosztással határozzuk meg. A vegyületek koncentrációját az egyes fázisokban spektrofotometriásan (UV) határozzuk meg.

4) Mindegyik vegyület változatlanul tartalmazza az aktagardin ionizálható bázisos funkció csoportját (pK_{MCS} is. Titrálás MCS:H₂O 4:1 (térf./térf.) rendszerben 0,01 n HCl-val.

5) Desztillált víz.

6) pH 3,0, 0,1 mól acetát puffer.

7) Az értékeket MCS:H₂O 4:1 (térf./térf.) rendszerben határozzuk meg 0,1 n NaOH-val vagy 1,1N HCl-val végzett titrálással.

8) Az aktagardin (sav-alak) nem oldható vízben. A megadott 10 logP érték n-oktanol és pH 7,3 0,1 mól foszfátpuffer közötti megosztásra vonatkozik.

n.d.: nem határoztuk meg.

Megjegyzések a 3. táblázathoz

1) Az IR spektrumokat nyujol pólya alkalmazásával, Perkin-Elmer 580 spektrofotométerrel vesszük fel.

2) Az UV spektrumokat metanolos oldatban 320 UV-VIS típusú Perkin-Elmer spektrofotométerrel vesszük fel.

— —

A találmány szerinti vegyületek in vitro és in vivo antibakteriális aktivitást mutatnak. Legaktívabbak a *S. mitis*, *S. salivarius* és *S. pyogenes* törzsekkel szemben, ideértve ezeket a törzseknek a klinikai izolált alakjait is. Aktivitásuk általában magasabb, mint az aktigardiné.

A minimális gátló koncentrációt (MIC) a kétszeres sorozat-hígításos módszerrel határozzuk meg Difco-f. agy-szív infúziós levesben. Ezt, streptococcusok vizsgálata esetén, 2% szarvasmarha szérummal egészítjük ki. Az inokulum értéke kb. 10³ telepképző egység/ml (TKE/ml). A MIC értéket az a legalacsonyabb koncentráció képviseli, amely 1 éjjelen át tartó inkubálás után, 37°C-on, megakadályozza látható növekedés kialakulását. A szérum hatását *S. aureus* Tour-ral határozzuk meg oly módon, hogy a táptalajhoz 30% szarvasmarha szérumot adunk. Az inokulum nagysága (kb. 10⁶ TKE/ml) és a 30% szarvasmarha szérum hozzáadása nem befolyásolja nagymértékben az antibakteriális aktivitást. A szérum jelenlétében talált MIC értékek általában alacsonyabbak, mint az anélkül mért értékek. A találmány szerinti vegyületeknek a vonatkozási vegyülettel (aktagardin) összehasonlítva bemutatott antimikrobiális aktivitását a 4. táblázat tartalmazza.

3. táblázat (folytatás)

Vegyület =NH	amid I.	amid II.	amid III.	észter =CO	=CH arom.	=C-N= piperazin	=CS
X.	3280	1650	1525	1240	1730	-	740
XI.	3280	1650	1515	1235	1730	-	735
XII.	3280	1650	1515	1235	1730	-	735
XIII.	3300	1655	1525	1235	1730	1030, 1000	740
XV.	3300	1635	1525	1235	-	"	740
XVI.	3300	1650	1530	1245	1730	1030	740
XVII.	3300	1650	1530	1245	1730	1030	740

3. táblázat
Spektrum adatok

Vegyület sz.	IR / cm^{-1} / l/			UV/2/	
	=NH =CS amid I.	amid II.	amid III. aromás =C-H piperazin	lambd _{max} , nm	E _{1cm} ^{1%}
I.	3280 740 1650	1525	1240	-	280 / 21.00 /
II.	3280 740 1650	1525	1240	-	280 / 19.11 /
III./a, b/	3280 735 1650	1515	1235	-	a. 282 / 26.50 / b. 279 / 22.36 /
IV.	3290 740 1655	1525	1240	-	279 / 25.67 /
V.	3290 740 1650	1525	1240	-	279 / 25.04 /
VI.	3300 740 1655	1530	1240	1030	280 / 22.12 /
VII.	3300 740 1655	1525	1236	1030, 1000	280 / 24.08 /
VIII.	3300 740 1650	1530	1245	1030	280 / 22.00 /
IX.	3300 740 1655	1520	1235	700 1030, 1000	278 / 23.14 /
aktagardin	3300 740 1660 3060	1525	1235	-	278 / 26.00 /

4. táblázat
In vitro antibakteriális aktivitás /MIC, µg/ml/

Mikro- org.	Vegyület								
	I.	II.	III./a,b/	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX. aktagardin
1. $10^3/1/$	6,2	6,2	12,5	50	50	25	12,5	25	6,2 25
$10^6/1/$	25	25	25	50	50	50	25	50	12,5 50
+szérum	3,1	3,1	6,2	12,5	12,5	25	12,5	12,5	6,2 25
2.	0,2	0,2	0,4	0,8	0,8	0,4	0,8	0,4	0,8 1,6
3.	12,5	12,5	6,2	12,5	25	6,2	6,2	6,2	6,2 25
4. L 1320/3/	3,1	3,1	3,1	3,1	6,2	3,1	0,8	1,6	0,8 12,5
5. L 1321/3/	25	25	50	100	100	25	50	25	12,5 100
6. L 1322/3/	50	50	50	25	100	50	12,5	50	6,2 100
7. L 1323/3/	0,4	0,4	0,8	0,8	6,2	0,4	0,05	0,8	0,05 3,1
8. L 1324/3/	50	25	50	50	100	50	12,5	50	6,2 100
9. L 1325/3/	50	50	25	25	25	25	12,5	25	12,5 100

4. táblázat (folytatás)										25	
Mikro- org.	X.	XI.	XII.	XIII.	Vegyület			XIV.	XV.	XVI.	XVII.
1.	10 ³ /1/ 10 ⁶ /1/ +szérum ² /	100 felett 100 100	50 100 50	50 100 50	100 felett 100 100	100 felett 100 100	100 100 f. 100 f.	100 100 f. 100 f.	100 100 f. 100 f.	100 100 f. 100 f.	100 100 f. 100 f.
2.	-	1,6	3,1	0,8	6,2	6,2	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
3.	100 felett	50	25	12,5	100	12,5	50	50	50	50	50
4.	L 1320/3/			3,1							
5.	L 1321/3/			100							
6.	L 1322/3/			50							
7.	L 1323/3/			0,8							
8.	L 1324/3/			50							
9.	L 1325/3/			25							

Megjegyzések a 4. táblázathoz

- 1) Inokulum (TKE/ml)
 - 2) 30% szarvasmarha szérumban jelenlétében
 - 3) Klinikai izolátumok
- Mikroorganizmusok:
- 1 — *S. aureus* Tour.
 - 2 — *S. pyogenes*
 - 3 — *S. pneumoniae*
 - 4 — *S. mitis*
 - 5 — *S. faecalis* D
 - 6 — *S. viridans*
 - 7 — *S. salivarius*
 - 8 — *S. sanguis* H
 - 9 — *S. bovis* D

A találmány szerinti vegyületek antimikrobiális aktivitását in vivo vizsgálatokkal is megerősítettük, *S. pyogenes*-szel vagy *S. pneumoniae*-vel kísérletesen fertőzött egerekkel.

A vegyület száma	Fertőző törzs	ED ₅₀ /mg/kg/
I.	<i>S. pyogenes</i> C 203	0,14
II.	"	0,19
III.b.	"	0,47
	<i>S. pneumoniae</i> UC 41	3,5
IV.	<i>S. pyogenes</i> C 203	0,62
V.	"	0,29
VI.	"	0,25
VII.	"	0,24
VIII.	"	0,22
IX.	"	0,2
XIII.	"	0,23
aktagardin	*	0,81

A III. a. és b. vegyület antibakteriális aktivitását összehasonlítottuk az aktagardinnal, növekedési fázisban levő *S. pyogenes* 203 sejtekkel szemben. A III. vegyületek jó baktericid aktivitást mutatnak, alacsonyabb koncentrációkban, az aktagardinhoz képest. Mindkét antibiotikum esetében 99%-os baktericid hatás érhető el 5 órai inkubálás után az MIC 10-szeresének megfelelő dózisokban, míg 24 óra alatt 99,9%-os hatás mutatható ki. A III. vegyületek esetében a baktericid hatásnak ez a szintje az MIC-vel (0,4 µg/ml) azonos dózisban is elérhető volt. Ezeket az összehasonlító kísérleteket Todd-Helwitt leves táptalaj (ko)n végezzük; ezek a III. vegyületeket és az aktagardint az MIC-vel azonos vagy az MIC többszörösének megfelelő koncentrációban tartalmazzák. A táptalajokat növekedési fázisban levő *S. pyogenes* 203 sejtekkel (kb. 10⁶ TKE/ml) inokuláljuk. A tenyésze-

A meghatározásokat lényegében a Pallanza et al. (J. Antimicrob. Chemother. 11, 419, 1983) által leírt módon végezzük.

A kísérleti fertőzést úgy idézzük elő az egerekben, hogy intraperitoneálisan bevisszük a jelzett patogéneket, szuszpenzióban. Az inokulumok nagyságát úgy állítjuk be, hogy a nem kezelt állatok 48 órán belül pusztulnak el szepszisben. Az állatokat szubkután, naponta egyszer, 3 napon át, fertőzés utáni kb. 30. perctől kezdve kezeljük a meghatározandó vegyületekkel.

Az ED₅₀ értékeket a 10. napon számítjuk ki, Spearman és Kärber (D. J. Finney, Statistical Method in Biological Assay, Griffin, p. 524, 1952) módszerével, az egyes dózisokhoz tartozó %-os túlélés alapján. Az előbbi körülmények között a következő ED₅₀ értékeket határoztuk meg néhány, találmány szerinti jellegzetes vegyülettel kapcsolatban:

teket 37°C-on inkubáljuk rázatás közben és időközönként megszámláljuk az élő sejteket. Az előbbieket alapján a találmány szerinti vegyületek hatékonyan alkalmazhatók olyan antimikrobiális készítmények hatóanyagaként, amelyeket az ember- és állatgyógyászatban az említett aktív komponensekre érzékeny patogén baktériumok által kiváltott fertőző betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmaznak. Az ilyen kezelések keretében a vegyületek önmagukban vagy tetszőleges arányú keverékek alakjában alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek helyileg vagy parenterálisan vihetők be, de előnyben részesítjük a parenterális bevitelt. Az alkalmazási módtól függően ezek a vegyületek különböző adagolási alakban készíthetők ki. Helyi alkalmazás céljából a találmány szerinti vegyületek olyan megfelelő alakokban is készíthetők, amelyek abszorbeálódnak az orr és a

torok nyálkahártyáján vagy a légcső szövetein keresztül; ilyenek előnyösen a folyékony permetek vagy inhalálásra szolgáló szerek, pasztillák vagy torokecsetelők. A szem vagy a fül kezelésére a szer folyékony vagy félfolyékony alakban készíthető ki. A helyi alkalmazásra szánt készítmények hidrofób vagy hidrofil bázisokban kenőcsök, krémek, rázókeverékek, ecsetelőszerek vagy porok alakjában készíthetők ki.

Az injekciós készítmények olajos vagy vizes vívőanyagokat szuszpenzió, oldat vagy emulzió alakjában állíthatók elő és kikészítőszereket — így szuszpendáló, stabilizáló és/vagy diszpergáló anyagokat — tartalmazhatnak. Egy másik megoldás szerint az aktív komponens poralakú lehet, és a bevitel időpontjában megfelelő vívőanyaggal, pl. steril vízzel állítható elő a készítmény.

A beviendő aktív anyag mennyiség különböző tényezőktől függ, amilyen a kezelendő beteg testsúlya és állapota, a bevitel módja és gyakorisága és a szóbanforgó kórokozó minősége.

A találmány szerinti vegyületek általában hatékonyak kb. 0,5— kb. 30 mg aktív komponens/testsúly-kg napi adag formájában, amelyet előnyösen napi 2—4 alkalomra szétosztva viszünk be. Különösen előnyösek azok a készítmények, amelyeket kb. 20-kb. 300 mg/egység koncentrációjú adagolási egységek alakjában készítenek ki.

A gyógyszerkészítmények előállítására néhány jellemző példát a következőkben mutatunk be:

Parenterális bevitelre alkalmas készítményt állítunk elő oly módon, hogy 100 mg (III) általános képletű vegyületet 2 ml steril pro inj. vízben oldunk.

Parenterális bevitelre alkalmas oldatot állítunk elő oly módon, hogy

250 mg (III) képletű vegyületet 3 ml steril pro inj. vízben oldunk.

Helyileg alkalmazható kenőcsöt állítunk elő, oly módon, hogy

200 mg (III) képletű vegyületet,

3,6 g polietilén-glikolt 4000 USP-t és

6,2 g polietilén-glikol 400 USP-t

összekeverünk.

Gyógyszerként kimutatható aktivitásuk mellett a találmány szerinti vegyületek állati növekedés-fokozóként használhatók.

E célból egy vagy több, a találmány szerinti vegyületet orálisan viszünk be, megfelelő tápban. Az alkalmazott koncentrációt annak figyelembe vételével határozzuk meg, hogy normál mennyiségű takarmány elfogyasztása esetén az aktív komponens a növekedést elősegítő mennyiségben álljon rendelkezésre.

A találmány szerinti aktív vegyületek beadagolását az állati takarmányba előnyösen úgy hajtjuk végre, hogy megfelelő takarmány premixet készítenek elő, amely az aktív komponens hatásos mennyiségben tartalmazza és a premixet bevisszük a komplett takarmányba.

Egy másik megoldás szerint az aktív kom-

ponenst tartalmazó közti koncentrátum vagy takarmányadalék keverhető össze a takarmánnyal.

Az ilyen takarmány premixek és komplett takarmányok előállítási és adagolási módja kézikönyvekben (pl.: W. H. Freedman and Co., San Francisco, USA, 1969 vagy O&B Books, Corvallis, Oregon, USA, 1977: Livestock Feeds and Feeding) található leírva és ezeket e hivatkozás révén a leírás részeivé tesszük.

A következő példák a találmány gyakorlati alkalmazását mutatják be, de nem értelmezhetők úgy, hogy korlátozzák annak oltalmi körét.

1. példa

Az (I.)—(III.a.) és (V.)—(IX.) vegyület előállítása (általános módszer)

1 mmól aktagardint és 4 mmól megfelelő diamint 100 ml DMF-ben oldunk és az oldathoz keverés közben, csepegtetve, 30 perc alatt, a hőmérsékletet hűtéssel 0—5°C között tartva hozzáadjuk 2,5 mmól DPPA 20 ml DMF-fel elkészített oldatát. A reakcióelegyet 6 órán át 5°C-on és egy éjjelen át szobahőmérsékleten tartjuk. 500 ml éter hozzáadására szilárd anyag válik ki, amelyet összegyűjtünk, 100 ml éterrel mossuk, és újra feloldunk 500 ml 45:45:10 (térf./térf./térf.) n-butanol: víz:metanol elegyben. A szerves réteget elkülönítjük, 100 ml vízzel mossuk és vákuumban, 50°C-on kis térfogatra töményítjük be. A szilárd anyagot éter hozzáadásával csapjuk ki; összegyűjtjük és éterrel mossuk.

Ebből a nyers anyagból 1 g-t feloldunk 60 ml 85:15 acetonitril:pH 8 0,01 mól foszfátpuffer elegyben és a kapott oldatot felvisszük egy szilikagél oszlopra (200 g, 0,2—0,06 mm), amelyet a következő összetételű acetonitril: pH 8 0,01 mól foszfátpuffer (térf./térf.) elegyekkel eluálunk:

a) 0,2 l 85:15; b) 0,4 l 80:20; c) 0,8 l 75:25;

d) 0,8 l 70:30; e) 0,8 l 65:35.

Kb. 50 ml-es frakciókat szedünk és az aktív frakciók kimutatására TLC-t alkalmazunk, S. pyogenes C 203 felhasználásával. Az aktív vegyületet tartalmazó frakciókat összeöntjük 1 térfogat n-butanollal hígítjuk és az oldószereket vákuumban, szobahőmérsékleten ledesztilláljuk, amíg a butanolos oldat marad vissza. Ezt a maradék oldatot háromszor mossuk vízzel, majd vákuumban kis térfogatra töményítjük be. Egy éjjelen át szobahőmérsékleten való állás és szükség esetén hűtés után szilárd anyag válik ki, amelyet összegyűjtünk, éterrel mossuk és vákuumban egy éjjelen át kb. 50°C-on szárítunk.

A kapott vegyületek fiziológiai jellemzőit az 1., 2. és 3. táblázatban mutatjuk be.

2. példa

A (IV.) vegyület — aktagardin-N-(2-amino-etil)-1,2-etándiamin-monokarboxamid — előállítása

a) Az 1,7-dibenzilidén-dietilén-triamin előállítás

4 mmól dietilén-triamint reagáltatunk 12 mmól benzaldehiddel 100 ml etanolban, szobahőmérsékleten.

Ha a reakció befejezettnek tekinthető, a reakcióelegyet lehűtjük, kis térfogatra töményítjük be és a kicsapódó terméket szűrővel kinyerjük.

b) A (IV.) vegyület előállítása

1 mmól aktagardint és 4 mmól 1,7-dibenzilidén-dietilén-triamint 100 ml DMF-ben oldunk, és keverés közben, csepegtetve, 30 perc alatt hozzáadjuk 2,5 mmól DPPA 20 ml DMF-fel elkészített oldatát, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét hűtéssel 0–5°C között tartjuk, majd 6 órán át 5°C-on és egy éjjelen át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. 500 ml éter hozzáadására szilárd anyag válik ki, amelyet összegyűjtünk, 100 ml éterrel mosunk és újra feloldunk 500 ml 45:45:10 (térf./térf./térf.) n-butanol:víz:metanol elegyben. A szerves réteget elkülönítjük, 100 ml vízzel mossuk és vákuumban 50°C-on kis térfogatra töményítjük be. Éter hozzáadására szilárd anyag csapódik ki; ezt összegyűjtjük, és éterrel mossuk. Ebből a nyers anyagból 1 g-t feloldunk 85:15 (térf./térf.) acetonitril:pH 8 0,01 mól foszfátpuffer elegyben és a kapott oldatot felvisszük egy szilikagél oszlopra (200 g, 0,2–0,06 mm), amelyet a következő összetételű (térf./térf.) acetonitril:pH 8 0,01 mól foszfátpuffer elegyekkel eluálunk: a) 0,2 l 85:15; b) 0,4 l 80:20; c) 0,8 l 75:25; d) 0,8 l 70:30; e) 0,8 l 65:35.

Kb. 50 ml-es frakciókat szedünk és az aktív frakciók kimutatására ezeket TLC-vel követjük, S. pyogenes C 203 alkalmazása mellett.

Az aktív vegyületet tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, hozzáadunk 1 térfogat n-butanolt és az oldószereket vákuumban, szobahőmérsékleten ledesztilláljuk, amíg a butanolos oldat marad vissza.

A maradék butanolos oldatot háromszor mossuk vízzel, majd kis térfogatra töményítjük be. Egy éjjelen át szobahőmérsékleten való állás és szükség esetén hűtés után szilárd anyag válik ki, amelyet összegyűjtünk, éterrel mosunk és egy éjjelen át kb. 50°C-on vákuumban szárítunk.

1 g ilyen terméket — amely a cím szerinti vegyület dibenzilidén-származékával azonos — 200 ml 9:1 0,1N HCl:DMF (térf./térf.) elegyben, szobahőmérsékleten oldunk, keverés közben. Egy éjjelen át szobahőmérsékleten való állás után 250 ml n-butanolt adunk hozzá, a vizes réteg pH-ját 3%-os vizes NaHCO₃ oldattal 7,0-ra állítunk be, a szerves réteget elkülönítjük és kis térfogatra töményítjük be. Éter hozzáadására szilárd anyag válik ki, amelyet összegyűjtünk, éterrel mosunk és szilikagél oszlopon (0,2–0,06 mm) tisztítunk. Az eluálást acetonitril:pH 8

0,01 mól foszfátpuffer eleggyel végezzük, az előbbieken a dibenzilidén-származékra leírtak szerint. A fizikokémiai adatokat az 1., 2. és 3. táblázatban tüntetjük fel.

5 3. példa

A (VIII.) vegyület előállítása, egy másik módszerrel

1 mmól aktagardint és 4 mmól ciklopentil-piperazin-dihidrokloridot 100 ml DMF-ben oldunk és az oldathoz keverés közben 10 mmól trietilamint adunk, miközben hőmérsékletét 0°C-ra csökkentjük. Ezután csepegtetve, 30 perc alatt hozzáadjuk 2,5 mmól DPPA 20 ml DMF-fel elkészített oldatát, miközben a hőmérsékletet 0–5°C-on tartjuk. A reakcióelegyet ezt követően 6 órán át kb. 5°C-on és egy éjjelen át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. 500 ml éter hozzáadására szilárd anyag válik ki, amelyet összegyűjtünk, 100 ml éterrel mosunk és újra feloldunk 500 ml 45:45:10 n-butanol:víz:metanol elegyben. A szerves réteget elkülönítjük, 100 ml vízzel mossuk és vákuumban 50°C-on kis térfogatra töményítjük be. Éter hozzáadásával ezután kicsapjuk a szilárd anyagot, amelyet összegyűjtünk és éterrel mosunk. 1 g ilyen nyers anyagot 60 ml 85:15 (térf./térf.) acetonitril:pH 8 0,01 mól foszfátpuffer elegyben oldunk és a kapott oldatot felvisszük egy szilikagél oszlopra (200 g, 0,2–0,06 mm). Az eluálást a következő összetételű (térf./térf.) acetonitril:pH 8 0,01 mól foszfátpuffer elegyekkel végezzük:

35 a) 0,2 l 85:15; b) 0,4 l 80:20; c) 0,8 l 75:25; d) 0,8 l 70:30; e) 0,8 l 65:35.

Kb. 50 ml-es frakciókat szedünk és az aktív frakciók azonosítására TLC-vel követünk, S. pyogenes alkalmazásával.

40 Az aktív vegyületet tartalmazó frakciókat összeöntjük, 1 térfogat n-butanollal hígítjuk és az oldószereket vákuumban, szobahőmérsékleten ledesztilláljuk, amíg a butanolos oldat marad vissza.

45 Ezt a maradék butanolos oldatot háromszor mossuk vízzel, majd kis térfogatra töményítjük be. Egy éjjelen át szobahőmérsékleten való állás és szükség esetén hűtés után szilárd anyag válik ki, amelyet szűrünk, éterrel mosunk és egy éjjelen át kb. 50°C-on vákuumban szárítunk.

50 A kapott vegyület fizikokémiai jellemzőit az 1., 2. és 3. táblázatban tüntetjük fel.

55 4. példa

A (III.b) vegyület — aktagardin-3,3-dimetil-amino-1-propilamid-monokarboxamid-hidroklorid — előállítása

60 1 mmól (III.a)-t 200 ml vízben oldunk és az oldathoz keverés közben, csepegtetve hozzáadunk 10 ml 0,1N HCl-t, miközben 5°C-ra hűtjük. A kapott oldat pH-ját kb. 5-re állítjuk be és 400 ml n-butanollal extraháljuk.

65 A szerves réteget elkülönítjük és 35°C-on vákuumban kis térfogatra töményítjük be. Éter hozzáadására a cím szerinti szilárd

anyag válik ki, amelyet összegyűjtünk, éterrel mosunk és vákuumban egy éjjelen át 50°C-on szárítunk.

A fizikokémiai adatokat az 1., 2. és 3. táblázatban mutatjuk be.

5. példa

A (X.—XII.) és (XIV.—XVII.) vegyület előállítása (általános eljárás)

1 mmól megfelelő bázisos amidot — azaz a (X.) vegyület esetében I.-t, a (XI. és XII.) vegyület esetében III.-t, a (XIV. és XV.) vegyület esetében VII.-t és a (XVI. és XVII.) vegyület esetében VIII.-t — 400 ml megfelelő, R²OH általános képletű alkoholban oldunk és az oldathoz keverés közben kb. 4 ml 37%-os sósavat adunk, szobahőmérsékleten. A végeredményben kapott alkoholos oldat HCl-ra nézve kb. 0,1 mól. A reakció lefolyását TLC-vel követjük (szilikagél lemezek; Merck-f. szilikagél 60-F₂₅₄; mozgó fázis: 4:1:1 n-butanol:ecetsav:víz (térf./térf./térf.)). A reakció általában 24—96 óra alatt megy végbe.

A kapott oldatot vákuumban 40—50°C-on betöményítjük. Az olajos maradékot acetonnal mossuk és dörzsöljük el. A kapott szilárd anyagot szűrőssel összegyűjtjük és 1:1 (térf./térf.) aceton:etiléter eleggyel, majd éterrel mossuk. Ezt a szilárd anyagot ezután vákuumban, KOH szemcsék fölött, 24—48 óra át szobahőmérsékleten szárítjuk.

Igy megkapjuk a X.—XII. és XIV.—XVII. vegyületek hidrokloridjait (kitermelés 0,85—0,95 mmól, 85—95%), melyekből a megfelelő, analitikailag tiszta szabad bázisokat oszlop-kromatográfiás eljárással állíthatjuk elő, a következők szerint:

1,5 g, az előbbieket szerint előállított hidrokloridot 60 ml 85:15 (térf./térf.) acetonitril:víz elegyben oldunk; a kapott oldat pH-ját 6,5-re állítjuk be foszfátpufferrel és az oldatot felvisszük egy szilikagél oszlopra (200 g, 0,2—0,06 mm). Az eluálást lineáris gradienseel végezzük (15—40% víz acetonitrilben), 20 óra alatt, 200 ml/óra sebességgel.

Kb. 25 ml-es frakciókat szedünk és a hatóanyag-tartalmat TLC-vel követjük. A vegyületet szabad bázis alakban tartalmazó frakciókat összeöntjük, 1 térfogat n-butanollal hígítjuk és az oldószereket vákuumban, szobahőmérsékleten ledesztilláljuk, amíg maradékként a butanolos oldat marad vissza. A maradék butanolos oldatot háromszor mossuk vízzel, majd vákuumban kis térfogatra tömennyítjük be.

Egy éjjelen át szobahőmérsékleten való állás és szükség esetén hűtés után szilárd anyag válik ki, amelyet összegyűjtünk, éterrel mosunk és 2—3 napon át a levegőn szárítunk. A kapott vegyületek fizikokémiai adatait az 1., 2. és 3. táblázatban mutatjuk be.

6. példa

A (XIII.) vegyület — N-etil-aktagardin-3,3-dimetil-amino-1-propil-amid-monokarboxamid — előállítása

1 mmól (III.a.) vegyületet 300 ml metanolban oldunk, és az oldathoz keverés közben, csepegtetve 0,45 ml acetaldehidet adunk, miközben 0°C-ra hűtjük le. A reakcióelegyet 2 óra át 0°C-on keverjük, majd részletekben, 1 óra alatt 0,3 g NaBH₄-et adunk hozzá. A keverést további 2 óra át szobahőmérsékleten folytatjuk, majd pH kb. 4-ig 1n HCl-t adagolunk. A kapott oldatot beleöntjük 900 ml vízbe, miközben a hőmérsékletet hűtéssel 5°C-on tartjuk. 900 ml n-butanollal való extrahálás után a szerves réteget elkülönítjük, 500 ml vízzel mossuk és 40°C-on vákuumban kis térfogatra tömennyítjük be. Éter hozzáadására a cím szerinti termék válik ki szilárd anyag alakjában, amelyet összegyűjtünk, éterrel mosunk és vákuumban egy éjjelen át 40°C-on szárítunk. A kitermelés 1,47 g. A fizikokémiai jellemzőket az 1., 2. és 3. táblázatban mutatjuk be.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az aktagardin (I) általános képletű bázisos monoamid-származékai — e képletben az (I') képletű csoport az aktagardin magját jelenti,

R jelentése -N(R¹) (R²) általános képletű csoport, ahol

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egy -(CH₂)_n-N-(R³)(R⁴) általános képletű csoport — e képletben

n jelentése 2—6 közötti egész szám
R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,

azzal a megszorítással, hogy R¹ és R² egyidejűleg nem lehet hidrogénatom, vagy

R¹ és R² a hordozó nitrogénatommal együtt piperazinilcsoportot jelent, amely adott esetben szubsztituálva van a 4-helyzetben 1—4 szénatomos alkil-, 5—7 szénatomos cikloalkil- vagy benzilcsoporttal,

R⁵ jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil-, (1—4 szénatomos)alkoxi- (2—4 szénatomos)-alkil-csoport, és

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport —,

valamint savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy az aktagardint egy RH általános képletű amin — e képletben R jelentése a tárgyi körben megadott — maximálisan 6-szoros moláris feleslegével reagáltatjuk szerves oldószerben, 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, megfelelő kondenzálószer jelenlétében, amelyet az aktagardinhoz képest, maximálisan 3-szoros feleslegben alkalmazunk, és

kívánt esetben

i) olyan vegyület előállítására, amelyben R⁵ jelentése 1—4 szénatomos alkil- vagy (1—4 szénatomos)-alkoxi- (2—4 szénatomos)

-alkil-csoport, a megfelelő vegyületet, amelyben R^5 jelentése hidrogénatom, egy R^5OH általános képletű alkohollal savas közegben reagáltatva észterezzük, vagy

ii) olyan vegyület előállítására, amelyben R^6 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, a megfelelő vegyületet, amelyben R^6 jelentése hidrogénatom, redukív alkilezésnek vetjük alá oly módon, hogy először a megfelelő karbonilvegyülettel reagáltatjuk, majd a kapott köztiterméket megfelelő redukálószerrel redukáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol a képletben R jelentése az A. képletcsoport egyik tagja, R^5 és R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol a képletben R jelentése:

$-NH-(CH_2)_2-NH_2$

$-NH-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$

$-N-[(CH_2)_2-NH_2]_2$

$-N-[(CH_2)_2-N(CH_3)_2]_2$

piperazinilcsoport,

4-metil-piperazinil-csoport,

4-ciklopentil-piperazinil-csoport,

4-benzil-piperazinil-csoport,

R^5 és R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol a képletben R jelentése $-N(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ csoport, R^5 és R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1—4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol a képletben R jelentése

az 1—4. igénypontban megadott, R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1—4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol a képletben R jelentése az 1—4. igénypontban megadott, R^5 jelentése hidrogénatom és R^6 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukciót nátrium- vagy kálium-bórhidrid jelenlétében hajtjuk végre.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az RH általános képletű amint az aktagardinhoz képest 2—6-szoros moláris feleslegben alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az RH általános képletű amint az aktagardinhoz képest 4-szeres moláris feleslegben alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szerves oldószerként dimetil-formamidot alkalmazunk.

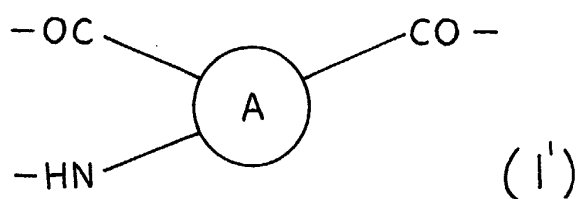
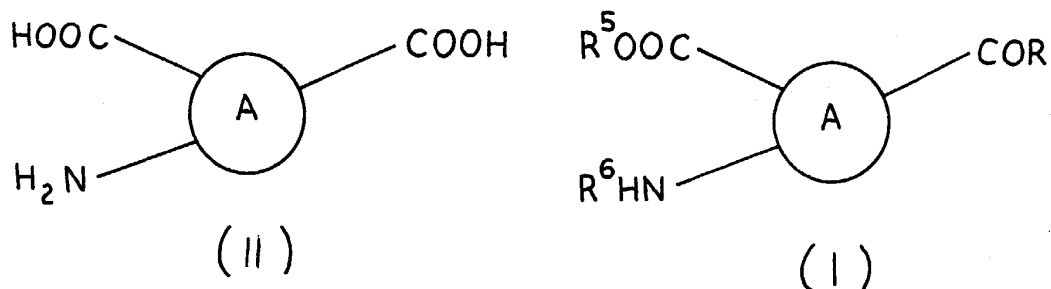
12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hőmérsékletet $0^\circ C$ és $5^\circ C$ között választjuk meg.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kondenzálószerként difenil-foszfóril-azidot alkalmazunk.

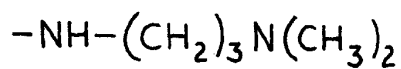
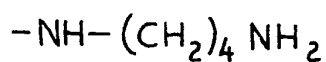
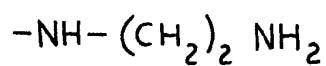
14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a difenil-foszfóril-azidot az aktagardinhoz képest 1,1—3-szoros moláris feleslegben alkalmazzuk.

15. Eljárás antibakteriális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R, R^5 és R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott — gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyaggal és kívánt esetben adalékanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé feldolgozunk.

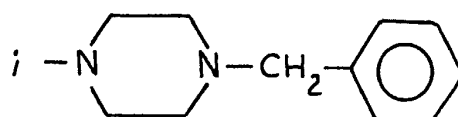
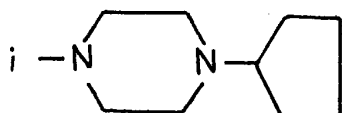
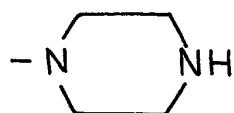
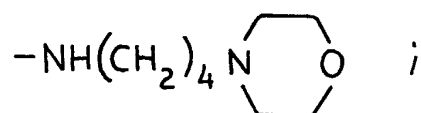
Int.Cl. C 07 K 15/00; A 61 K 37/02.



A. képlet-csoport



A. képlet-csoport (folytatás 2)



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 1123. Nyomdaipari vállalat, Ungvár