

(19) Országkód:

**HU**



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

## SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**200 690 B**

(22) Bejelentés napja: 1986.10.24.

(21) 4485/86

(33) JP

(32) 1985.10.24., 1986.04.10.

(31) 238283/85, 81218/86

(51) Int C<sup>5</sup>

A 61 K 31/43

A 61 K 31/40

A 61 K 31/195

(41) (42) Közzététel napja: 1988.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1990.08.28. SZKV 90/08.

(72) Feltalálók:

Shiokari Takashi, Ueda Seigo,  
Iwata Masayuki,  
Kawahara Yukinori, Tokió (JP)

(73) Szabadalmaz:

Sankyo Company Ltd., Tokió (JP)

### (54) ELJÁRÁS PENÉM VAGY KARBAPENÉM ANTIOTIKUMOT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

#### (57) KIVONAT

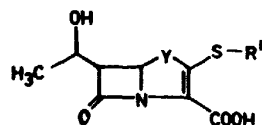
A találmány tárgya eljárás gyógyászati készítmény előállítására. A találmány szerint úgy járnak el, hogy összekeverik az (I) általános képletű vegyületet – a képletben

Y jelentése kénatom, metilcsoport vagy metilcsoporttal helyettesített metilcsoport,

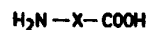
R<sup>1</sup> jelentése adott esetben 1–4 szénatomos alkil- vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített 1,3-diazabicyclo-okt-2-enil-csoport, adott esetben 1–4 szénatomos alkánimidoil-csoporttal helyettesített azetidil-csoport, adott esetben karbamoil- és/vagy 1–4 szénatomos alkánimidoil-csoporttal helyettesített pirrolidinilcsoport, adott esetben (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített tetrahidropirimidinil-csoport, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen amino-(1–4 szénatomos alkilidin)-amino-csoporttal, adott esetben 1–4 szénatomos alkil- és/vagy 1–4 szénatomos halogénalkil-csoporttal helyettesített amidino-csoporttal, azetidilcsoporttal, 4,5-dihidrotiazolil-csoporttal vagy cianocsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport –

a (II) általános képletű gyógyászati el fogadható N-acilezett aminosavval, mint például N-ben-

zoil-valinnal, vagy N-benzoil-β-alaninnal, azzal a kikötéssel, hogy az N-acilezett aminosav nem lehet fenil-alanin, és az antibiotikumhoz viszonyított aránya 0,1:1 és 4:1 közötti.



(I)



(II)

A leírás terjedelme: 18 oldal, 1 ábra

**HU 200 690 B**

A találmány tárgya eljárás új készítmény előállítására, amely peném vagy karbapeném antibiotikumot tartalmaz aminosav-származékkal együtt.

A találmány tárgyát képező eljárás bakteriális fertőzések kezelésére, amelynek során a betegnek egyidejűleg vagy egymást követően peném vagy karbapeném antibiotikumot és legalább egy, N-acilezett aminosavat adagolunk.

A peném és karbapeném antibiotikum vegyületek ismertek és nagy jelentőségűek a bakteriális fertőzések kezelésében. Bár ezek a peném és karbapeném antibiotikumok kiváló antibakteriális hatásúak és egyéb kedvező tulajdonságokkal is rendelkeznek, amelyek nagy mértékben alkalmassá teszik a vegyületeket gyógyászati felhasználásra, számos hátránnyal is rendelkeznek. Ezek közül az egy az, hogy a vesére toxikusak és gyakran rendelkeznek olyan mellékhatással, amely a vesét károsítja, így tehát ezek a peném és karbapeném antibiotikumok nem alkalmazhatók olyan betegeknél, akik veserendellenességben szenvednek vagy várhatóan veserendellenesség fog náluk kialakulni. Így tehát ezek a peném és karbapeném származékok nagyon sok olyan betegnél nem alkalmazhatók, akiknél különben ezeket az antibiotikumokat kellene alkalmazni. A vesére kifejtett toxicitás lényegesen csökken, ha az antibiotikumokat intravénásan vagy intramuszkuláris injekcióval nagy mennyiségben adagoljuk.

Azt tapasztaltuk, hogyha a peném vagy karbapeném származékokat acilezett aminosavak bizonyos csoportjával együtt vagy effektív együtt alkalmazzuk, a vesére kifejtett toxicitás lényegesen csökken.

A 7614 számú európai közbeocsátási irat dipeptidáz inhibitoroknak az alkalmazását írja le a találmányszerinti antibiotikumokhoz hasonló antibiotikumokkal együtt. Ezek a dipeptidáz inhibitorok azonban szerkezetileg különböznek a találmányunk szerint alkalmazott aminosavaktól, és teljesen eltérő célra alkalmazzák azokat. A találmányunk szerint alkalmazott aminosavak kicsi dipeptidáz inhibitor aktivitással rendelkeznek vagy egyáltalán nem mutatnak ilyen hatást.

A találmányunk tárgya tehát olyan készítmény, amely

a) peném vagy karbapeném antibiotikumot és

b) olyan aminosav gyógyászatiilag elfogadható N-acilezett származékát, vagy ennek sóját tartalmazza, amelyben az aminocsoport és a karboxilcsoport telített szénhidrogénláncához vagy szénatomhoz kapcsolódik, azzal a kikötéssel, hogy az aminosav nem ornitin, lizin, fenilalanin vagy fenil-glicin önmagában.

A 85307427.6 számú európai szabadalmi bejelentés olyan készítményt ismertet, amelyben az aminosav ornitin, lizin, fenil-alanin vagy fenil-gli-

cin.

A találmányunk szerint alkalmazott peném és karbapeném antibiotikumok vonatkozásában különösebb megkötést nem alkalmazunk, véleményünk szerint az N-acilezett aminosavnak az antibiotikumokkal együtt való alkalmazása független a speciális antibiotikumtól.

Különösen előnyösen alkalmazható peném és karbapeném antibiotikumok az (I) általános képlettel jellemzett vegyületek. A képletben

Y jelentése kénatom, metilén-csoport vagy metil-csoporttal helyettesített metilén-csoport,

R<sup>1</sup> jelentése adott esetben 1-4 szénatomos alkil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített 1,3-diazabicyklo[3.2.1]hept-2-enil-csoport, 1-4 szénatomos alkánimidoil-csoporttal helyettesített azetidimil-csoport, adott esetben karbamoil és/vagy 1-4 szénatomos alkánimidoil-csoporttal helyettesített pirrolidinil-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített tetrahidropirimidinil-csoport, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen amino-(1-4 szénatomos alkilidimil-amino-csoporttal, adott esetben 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoporttal helyettesített amidinocsoporttal, azetidimilcsoporttal, 4,5-dihidrotiazolil-csoporttal vagy cianocsoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport.

R<sup>1</sup> jelentésében az előnyös csoportok a következők: etil-, 2-(aminometilén-amino)-etil-, N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetil-amidino-metil-, N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-trimetilamidino-metil-, 3-pirrolidinil-, 1-formimidoil-3-pirrolidinil-, 1-acetimidoil-3-pirrolidinil-, 1-propionimidoil-3-pirrolidinil-, 2-metoximetil-1,4,5,6-tetrahidro-5-pirimidinil-, 1-acetimidoil-3-azetidil-, N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-(2-propinil)-amidino-metil-, N<sup>1</sup>-(2-fluor-etil)-N<sup>1</sup>-metilamidino-metil-, N<sup>1</sup>-(3-fluor-propil)-N<sup>1</sup>-metilamidino-metil-, N<sup>1</sup>-(3-fluor-propil)-N<sup>1</sup>-metilamidino-metil-, N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluor-etil)-amidino-metil-, 1-(3-azetidil)-etil-, 1-(4,5-dihidro-2-tiazolil)-etil-, 5-karbamoil-3-pirrolidinil-, 1-acetimidol-5-karbamoil-3-pirrolidinil-, 1-butirimidoil-3-pirrolidinil-, N<sup>1</sup>-(2-fluor-etil)-N<sup>1</sup>-metilamidino-, N<sup>1</sup>-(3-fluor-propil)-N<sup>1</sup>-metilamidino-, N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-(2,2,2-trifluor-etil)-amidino-, 2-ciano-etil-, 1-ciano-etil-, 2-ciano-1-metil-etil-, 2-(1-aminoetilidén-amino)-etil-, 2-metil-1,3-diazabicyklo[3.3.0]hept-2-én-7-il-, 2-metoxi-metil-1,3-diazabicyklo[3.3.0]hept-2-én-7-il-csoport.

A találmányunk szerint az antibiotikumok gyógyászatiilag elfogadható sóit és észtereit is alkalmazhatjuk.

A találmányunk szerint alkalmazható (I) általános képletű vegyületek példáulként a következő táblázatban felsorolt vegyületeket ismertetjük, a képletben R<sup>1</sup> és Y jelentése a táblázatban megadott.

3

A vegyület száma	R <sup>1</sup>	Y
1.		CH <sub>2</sub>
2.		CH <sub>2</sub>
3.		
4.		CH <sub>2</sub>
5.		S
6.		CH <sub>2</sub>
7.		CH <sub>2</sub>
8.		CH <sub>2</sub>
9.		CH <sub>2</sub>
11.		CH <sub>2</sub>
12.		CH <sub>2</sub>
14.		CH <sub>2</sub>
15.		CH <sub>2</sub>
16.		CH <sub>2</sub>
19.		CH <sub>2</sub>

4

vegyület száma	R <sup>1</sup>	Y
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
27.		
28.		CH <sub>2</sub>
30.		CH <sub>2</sub>
32.		
34.		
36.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S
38.		S
39.	-CH <sub>2</sub> CN	S
40.		S
43.		CH <sub>2</sub>

vegyület száma	R <sup>1</sup>	Y
44.		S
45.		CH <sub>2</sub>
46.		CH <sub>2</sub>
47.		CH <sub>2</sub>
48.		
49.		
66.		CH <sub>2</sub>

vegyület száma	R <sup>1</sup>	Y
67.		
71.		CH <sub>2</sub>
72.		
73.		CH <sub>2</sub>
74.		
75.		CH <sub>2</sub>

A felsorolt vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyeknél a konfigurációja azonos a tienamicin konfigurációjával, azaz (5R,6S)-6-[1(R)-hidroxietil].

Különösen előnyösek a következő vegyületek:  
 (5R,6S)-2-{2-[(aminometilén)-amino]-etil-tio}-6-[1(R)-hidroxietil]-2-karbapeném-3-karbonsav (az 1. számú vegyület izomerje)  
 (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-2-karbapeném-3-karbonsav

(a 6. számú vegyület izomerje)  
 (5R,6S)-2-[(3R)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-2-karbapeném-3-karbonsav

(a 7. számú vegyület izomerje)  
 (5R,6S)-2-[(3R)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-1-(S)-metil-2-karbapeném-3-karbonsav

(a 23. számú vegyület izomerje)  
 (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[(1R)-hidroxietil]-1(R)-metil-2-karbapeném-3-karbonsav

(a 24. számú vegyület izomerje)  
 (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-1(S)-metil-2-karbapeném-3-karbonsav

(a 27. számú vegyület izomerje)  
 (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-5(S)-karbamoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-1(R)-hidroxietil]-2-karbapeném-3-karbonsav

ném-3-karbonsav (a 28. számú vegyület izomerje).

A felsorolt vegyületeket alkalmazhatjuk gyógyszerileg elfogadható sóik vagy észterek formájában, ezek a szakember számára ismertek, például a 4 552 873. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból.

A vesére kifejtett toxicitással szembeni védelem minden olyan aminosav alkalmazása esetén jelentkezik, ahol az amino- és a karboxilcsoport telített alifás szénhidrogénláncához vagy szénatomhoz kapcsolódik. Azt tapasztaltuk, hogy a legjobb eredményeket akkor kapjuk, ha a (II) általános képletű gyógyszerileg elfogadhatóan N-acilezett aminosav-származékokat alkalmazzuk.

A (II) általános képletű vegyület fenil-alanin, glicin, β-alanin, 4-amino-vajsav, 5-amino-valeriánsav, 6-amino-hexánsav, 8-aminooktánsav, alanin, 2-amino-vajsav, norvalin, valin, leucin, izoleucin, norleucin, tirozin, 0-metil-tirozin, aszparaginsav, glutaminsav, 4-karboxi-glutaminsav, 2-amino-adipinsav, 2-amino-pimelinsav, 2-amino-szuberinsav, 3-hidroxi-aszparaginsav, 3-hidroxi-glutaminsav, 2,3-diamino-propionsav, 2,4-diamino-vajsav, N<sup>δ</sup>,N<sup>δ</sup>-dimetil-ornitin, N<sup>ε</sup>-metil-lizin, metionin, etionin, S-karboxi-metil-cisztein, S-benzil-cisztein, metionin-S-oxid, metionin-S,S-dioxid, szerin, 0-metil-szerin, treonin, 0-metil-treonin, homoszerin, etoxinin, 3-metoxi-valin, 3-fenil-szerin, 3-metil-3-fenil-alanin,

hisztidin, triptofán, 2-metil-alanin, 2-metil-szerin, 2-hidroxi-izoleucin, 2-metil-metionin, 2-etil-2-fenil-glicin, 3-amino-vajsav, 3-amino-4-metil-valeriánsav, 3-amino-3-fenil-propionsav, 3-amino-2-hidroxi-propionsav, 4-amino-3-hidroxi-vajsav, és a (II) általános képletű vegyület adott esetben glicil-, valil-, alanil-, leucil- vagy glicil-fenil-alanil-csoporttal van helyettesítve, és az N-acilezőcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen, fenil- és/vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoporttal helyettesített 1-10 szénatomos alkanoilcsoport, adott esetben fenilcsoporttal helyettesített (1-6 szénatomos cikloalkil)-karbonil-csoport, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen 1-4 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy  $\text{SO}_3\text{H}$  képletű csoporttal helyettesített benzoil- vagy naftilcsoport, (3-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen 1-4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített benziloxi-karbonil-csoport, vagy adott esetben legalább egyszeresen 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített nikotinoilcsoport.

Az említett aminosavak N-acilezett származékai általánosságban a (III) képlettel jellemezhetők, ahol  $\text{R}^2$  jelentése karbonsav acilcsoportja és X jelentése az előzőekben megadott.

A karbonsavak acilcsoportjaink példáiként  $\text{R}^2$  jelentésében a következőket soroljuk fel:

1-10 szénatomos alkanoilcsoportok, előnyösen 1-8 szénatomos alkanoilcsoportok, például 2-5 vagy 5-8 szénatomos alkanoilcsoportok, így például acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil-, hexanoil-, heptanoil-, oktanoil-, nonanoil- és dekanoilcsoport; olyan aminosavaknál, amelyek viszonylag nagy térigényűek és lipofil csoportokat tartalmaznak előnyösen a rövid szénláncú (például 2-5 szénatomos) alkanoil csoportok, egyéb aminosavaknál (például glicin) a nagyobb szénatomszámú (például 5-8 szénatomos) csoportok előnyösek;

a benzoil- és a naftoilcsoport (1- vagy 2-naftoilcsoport) és az olyan benzoil- és naftoilcsoportok (1- vagy 2-naftoilcsoportok) amelyek egy vagy több felsorolt szubsztituenszt tartalmaznak, ilyen csoportok például a p-toluoil-, m-toluoil-, o-toluoil-, 4-butil-benzoil-, 4-hidroxi-benzoil-, 3-hidroxi-benzoil-, 2-hidroxi-benzoil-, 4-metoxi-benzoil-, 3-metoxi-benzoil-, 2-metoxi-benzoil-, 4-butoxi-benzoil-, 4-amino-benzoil-, 3-amino-benzoil-, 2-amino-benzoil-, 3-szulfó-benzoil-, 2-naftoil- és 1-hidroxi-2-naftoil-csoport;

aliciklusos csoportok, amelyekben a karbociklusos gyűrű 3-8 szénatomos, előnyösen 3-6 szénatomos, és amelyben a cikloalkán gyűrű helyettesítetlen vagy fenilcsoporttal helyettesített, így például a ciklopropán-karbonil-, ciklobután-karbonil-, ciklopentán-karbonil-, ciklohexán-karbonil-, 1-fenil-1-ciklopropán-karbonil-, 1-fenil-1-ciklohexán-karbonil-, 1-fenil-1-ciklopentán-karbonil-csoport,

$\alpha$ -fenil- $\alpha$ -metil-acetil-,  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -etil-acetil-,  $\alpha,\alpha$ -difenil-acetil-,  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -ciklopentil-acetil-, 3-fenil-propionil-, 4-fenil-butiril-, 4-tolil-acetil-acetil-csoport; nikotinoil N-metil-nikotinoil-csoport; benzil-oxi-karbonil-,  $\alpha$ -metil-benzoil-oxi-karbo-

nil-, 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, 4-hidroxi-benzil-oxi-karbonil-, p-tolil-oxi-karbonil-csoport.

Az előzőekben felsorolt acilcsoportokon kívül  $\text{R}^2$  olyan acilcsoportot is jelenthet, amely az aminosavból a karboxilcsoport hidroxilcsoportjának eltávolításával és az aminocsoportnak legalább egy, az előzőekben említett acilcsoporttal végzett N-acilezése során keletkezik. Így  $\text{R}^2$  olyan acilcsoportot is jelenthet, amely az aminosavhoz egy vagy több aminosav maradékon keresztül, előnyösen 0-5, különösen előnyösen 0-3, legelőnyösebben 0-2 aminosav maradékon keresztül kapcsolódik. Így  $\text{R}^2$  jelenthet N-acilezett aminosavból származó csoportot, például N-benzoil-glicil- vagy N-benzoil-glicil-glicil-csoportot. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek oligopeptideket is magukban foglalnak, ilyenek például az N-benzoil-glicil-glicin, az N-benzoil-glicil-glicil-glicin és hasonló vegyületek.

Az előzőekben felsorolt csoportok közül a következők a legelőnyösebbek:

acetil-, benzoil-, ciklohexán-karbonil-, ciklopropán-karbonil-, hexanoil-, izobutiril-, krotonoil-, etoxi-karbonil-, 4-hidroxi-benzoil-, anizoil-, 4-amino-benzoil-, naftoil-, toluoil-, benzil-oxi-karbonil- és 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-csoportok, ezek közül különösen előnyös az acetil- és benzoilcsoport, főként a benzoilcsoport. Mint már az előzőekben említettük, rövid szénláncú alkanoilcsoportok, például az acetilcsoport csak akkor előnyös, ha olyan aminosavnál fordul elő, amely viszonylag nagy térigényű és lipofil csoportokat tartalmaz.

A (II) általános képletű aminosavak közül előnyösek a következők:

glicin,  $\beta$ -alanin, 4-amino-vajsav, 5-amino-valeriánsav, 6-amino-hexánsav, 8-amino-oktánsav, alanin, 2-amino-vajsav, norvalin, valin, leucin, izoleucin, norleucin, tirozin, 0-metil-tirozin, aszparaginsav, glutaminsav, 4-karboxi-glutaminsav, 3-metil-aszparaginsav, 2-amino-adipinsav, 2-amino-pimelinsav, 2-amino-szuberinsav, 3-hidroxi-aszparaginsav, 3-hidroxi-glutaminsav, 2,3-diamino-propionsav, 2,4-diamino-vajsav, 5-hidroxi-lizin, arginin,  $\text{N}^0, \text{N}^0$ -dimetil-ornitin,  $\text{N}^E$ -metil-lizin, cisztein, metionin, etionin, S-karboxi-metil-cisztein, S-benzil-cisztein, metionin S-oxid, etionin-S-oxid, metionin-S,S-dioxid, ciszteinsav, szerin, 0-metil-szerin, treonin, 0-metil-treonin, homotreonin, etoxinin (= 2-amino-4-etoxi-vajsav), 3-metoxi-valin, 3-fenil-szerin, 3-metil-3-fenil-alanin, hisztidin, triptofán, 2-metil-alanin 2-metil-szerin, 2-hidroxi-izoleucin, 2-metil-metionin, 2-etil-2-fenil-glicin, 3-amino-vajsav, 3-amino-4-metil-valeriánsav, 3-amino-3-fenil-propionsav, 3-amino-2-hidroxi-propionsav és 4-amino-3-hidroxi-vajsav.

Különösen előnyös aminosavak a következők:

glicin,  $\beta$ -alanin, 4-amino-vajsav, 5-amino-valeriánsav, 6-amino-hexánsav, 8-amino-oktánsav, alanin, norvalin, valin, leucin, izoleucin, norleucin,  $\text{N}^0, \text{N}^0$ -dimetil-ornitin, metionin, etionin, 0-metil-szerin, 0-metil-treonin, etoxinin, 3-metoxi-valin, 3-fenil-szerin, 3-metil-3-fenil-alanin, hisztidin, 2-metil-alanin, 2-metil-szerin, 2-hidroxi-izoleucin, 2-etil-fenil-glicin, 3-amino-vajsav, 3-amino-4-metil-valeriánsav és 3-amino-3-fenil-propionsav.

Legelőnyösebb aminosavak a  $\beta$ -alanin, a 4-amino-vajsav, az 5-amino-valeriánsav, a 6-amino-hexánsav, az alanin, a valin, a leucin, a norleucin, a metionin, a hisztidin és a glicin.

Ha az aminosavak származék oligopeptid, így dipeptid vagy tripeptid, akkor ezeket a vegyületeket célszerűen a következő aminosavak kombinációjával állítjuk elő:

glicin,  $\beta$ -alanin, 4-amino-vajsav, 5-amino-valeriánsav, 6-amino-hexánsav, alanin, valin, leucin, norleucin, fenil-glicin, fenil-alanin, metionin és hisztidin. A vegyületek példaként említjük a következőket:

leucil-glicin-glicil- $\beta$ -alanin, glicil-alanin, valil-alanin, leucil-alanin, glicil-valin, alanil-valin, leucil-valin, valil-leucin, fenil-alanil-leucin, hisztidil-leucin, glicil-fenil-alanin, alanil-fenil-alanin, leucil-fenil-alanin, glicil-metionin, valil-metionin, glicil-hisztidin, alanil-valil-glicin, glicil-alanil-valin, glicil-fenil-alanil-leucin és glicil-glicil-hisztidin.

A találmányunk szerint alkalmazható aminosavakat a következőkben soroljuk fel. Ezek a vegyületek alkalmazhatók a D-, L- vagy DL-alakjukként. A vegyületeket a továbbiakban a megadott számokkal jelöljük. A kettő vagy több aminocsoportot tartalmazó aminosavak esetén (például 2,3-diaminopropionsavnál, 2,4-diamino-vajsavnál és argininél) monoacilezett származékok (ezekben az acilcsoport bármelyik aminocsoporton lehet) vagy poliacilezett származékok lehetségesek.

#### 1. Glicin-származékok

- 1-1. N-hexanoil-glicin
- 1-2. N-heptanoil-glicin
- 1-3. N-oktanoil-glicin
- 1-4. N-nonanoil-glicin
- 1-5. N-dekanoil-glicin
- 1-6. N-(p-toluol)-glicin
- 1-7. N-(4-metoxi-benzoil)-glicin
- 1-8. N-(1-naftoil)-glicin
- 1-9. N-(1-fenil-1-ciklohexán-karbanoil)-glicin
- 1-10. N-( $\alpha,\alpha$ -difenil-acetil)-glicin
- 1-11. N-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -ciklopentil-acetil)-glicin
- 1-12. N-butoxi-karbonil-glicin
- 1-13. N-oktanoil-leucil-glicin
- 1-14. N-benzoil-leucil-glicin
- 1-15. N-butoxikarbonil-leucil-glicin

#### 2. $\beta$ -Alanin-származékok

- 2-1. N-hexanoil- $\beta$ -alanin
- 2-2. N-heptanoil- $\beta$ -alanin
- 2-3. N-oktanoil- $\beta$ -alanin
- 2-4. N-nonanoil- $\beta$ -alanin
- 2-5. N-(p-toluol)- $\beta$ -alanin
- 2-6. N-(4-metoxi-benzoil)- $\beta$ -alanin
- 2-7. N-(3-hidroxi-2-naftoil)- $\beta$ -alanin
- 2-8. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)- $\beta$ -alanin
- 2-9. N-( $\alpha,\alpha$ -διφενιλ- $\alpha$ χετιλ)β- $\alpha$ λανιν
- 2-10. N-(3-fenil-propionil)- $\beta$ -alanin
- 2-11. N-(4-fenil-butiril)- $\beta$ -alanin
- 2-12. N-(4-metoxi-acetil)- $\beta$ -alanin
- 2-13. N-(terc-butoxi-karbonil)- $\beta$ -alanin

- 2-14. N-(benzil-oxi-karbonil)- $\beta$ -alanin
- 2-15. N-(4-metoxi-benzil-oxi-karbonil)- $\beta$ -alanin
- 2-16. N-(4-metil-benzil-oxi-karbonil)- $\beta$ -alanin
- 2-17. N-( $\alpha$ -metil-benzil-oxi-karbonil)- $\beta$ -alanin
- 2-18. N-(benzoil-glicil)- $\beta$ -alanin
- 2-19. N-(1-naftoil)-glicil- $\beta$ -alanin
- 2-20. N-(ciklohexán-karbonil)-glicil- $\beta$ -alanin
- 2-22. N-benzoil- $\beta$ -alanin

#### 3. 4-Amino-vajsav-származékok

- 3-1. N-hexanoil-4-amino-vajsav
- 3-2. N-heptanoil-4-amino-vajsav
- 3-3. N-benzoil-4-amino-vajsav
- 3-4. N-(p-toluol)-4-amino-vajsav
- 3-5. N-(3-metoxi-benzoil)-4-amino-vajsav
- 3-6. N-(ciklopentán-karbonil)-4-amino-vajsav
- 3-7. N-(ciklohexán-karbonil)-4-amino-vajsav
- 3-8. N-(1-fenil-1-ciklopropán-karbonil)-4-amino-vajsav
- 3-9. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-4-amino-vajsav
- 3-10. N-(fenil-acetil)-4-amino-vajsav
- 3-11. N-(3-fenil-propionil)-4-amino-vajsav
- 3-12. N-(p-tolil-acetil)-4-amino-vajsav
- 3-13. N-nikotinoil-4-amino-vajsav
- 3-14. N-(butoxi-karbonil)-4-amino-vajsav
- 3-15. N-(benzil-oxi-karbonil)-4-amino-vajsav
- 3-16. N-(3-fenil-propoxi-karbonil)-4-amino-vajsav
- 3-17. N-( $\alpha$ -metil-benzil-oxi-karbonil)-4-amino-vajsav
- 3-18. N-(1-naftoil)-4-amino-vajsav

#### 4. 5-Amino-valeriánsav-származékok

- 4-1. N-butiril-5-amino-valeriánsav
- 4-2. N-izobutiril-5-amino-valeriánsav
- 4-3. N-valeril-5-amino-valeriánsav
- 4-4. N-izovaleril-5-amino-valeriánsav
- 4-5. N-hexanoil-5-amino-valeriánsav
- 4-6. N-benzoil-5-amino-valeriánsav
- 4-7. N-(m-toluol)-5-amino-valeriánsav
- 4-8. N-(2-metoxi-benzoil)-5-amino-valeriánsav
- 4-9. N-(ciklopentán-karbonil)-5-amino-valeriánsav
- 4-10. N-(ciklohexán-karbonil)-5-amino-valeriánsav
- 4-11. N-(1-fenil-1-ciklopropán-karbonil)-5-amino-valeriánsav
- 4-12. N-(1-fenil-1-ciklohexán-karbonil)-5-amino-valeriánsav
- 4-13. N-(fenil-acetil)-5-amino-valeriánsav
- 4-14. N-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -metil-acetil)-5-amino-valeriánsav
- 4-15. N-nikotinoil-5-amino-valeriánsav
- 4-18. N-(izopropoxi-karbonil)-5-amino-valeriánsav
- 4-19. N-(pentiloxi-karbonil)-5-amino-valeriánsav
- 4-20. N-(benziloxi-karbonil)-5-amino-valeriánsav
- 4-21. N-(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-5-amino-valeriánsav
- 4-22. N-(4-metil-benziloxi-karbonil)-5-amino-

11	12
valeriánsav	7-14. N-benzoil-valil-alanin
4-23. N-(4-hidroxi-fenil-acetil)-5-amino-valeriánsav	7-15. N-(p-toluoil)-valil-alanin
4-24. N-(N-metil-nikotinoil)-5-amino-valeriánsav	7-16. N-(ciklopentán-karbonil)-valil-alanin
	7-17. N-(ciklohexán-karbonil)-valil-alanin
	7-18. N-(benziloxi-karbonil)-valil-alanin
	7-19. N-benzoil-leucil-alanin
	7-20. N-(4-metoxi-benzoil)-leucil-alanin
	7-21. N-(butoxi-karbonil)-leucil-alanin
	7-22. N-(benzil-oxi-karbonil)-leucil-alanin
	8. 2-Amino-vajsav-származékok
5. 6-Amino-hexánsav-származékok	8-1. N-pivaloil-2-amino-vajsav
5-1. N-acetil-6-amino-hexánsav	8-2. N-hexanoil-2-amino-vajsav
5-2. N-propionil-6-amino-hexánsav	8-3. N-heptanoil-2-amino-vajsav
5-3. N-butiril-6-amino-hexánsav	8-3. N-heptanoil-2-amino-vajsav
5-4. N-izobutiril-6-amino-hexánsav	8-4. N-benzoil-2-amino-vajsav
5-5. N-izovaleril-6-amino-hexánsav	8-5. N-(p-toluoil)-2-amino-vajsav
5-6. N-hexanoil-6-amino-hexánsav	8-6. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-2-amino-vajsav
5-11. N-benzoil-6-amino-hexánsav	8-7. N-( $\alpha,\alpha$ -difenil-acetil)-2-amino-vajsav
5-12. N-(o-toluoil)-6-amino-hexánsav	8-8. N-(etoxi-karbonil)-2-amino-vajsav
5-13. N-(4-metoxi-benzoil)-6-amino-hexánsav	8-9. N-(benziloxi-karbonil)-2-amino-vajsav
5-14. N-(4-amino-benzoil)-6-amino-hexánsav	8-10. N-(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-2-amino-vajsav
5-15. N-(1-naftoil)-6-amino-hexánsav	
5-16. N-(ciklobután-karbonil)-6-amino-hexánsav	9. Norvalin-származékok
5-17. N-(ciklopentán-karbonil)-6-amino-hexánsav	9-1. N-valeril-norvalin
5-18. N-(ciklohexán-karbonil)-6-amino-hexánsav	9-2. N-dekanoil-norvalin
5-19. N-(fenil-acetil)-6-amino-hexánsav	9-3. N-benzoil-norvalin
5-20. N(3-fenil-propionil)-6-amino-hexánsav	9-4. N-(m-toluoil)-norvalin
5-21. N-Nikotinoil-6-amino-hexánsav	9-5. N-(3-szulfo-benzoil)-norvalin
5-23. N-(metoxi-karbonil)-6-amino-hexánsav	9-6. N-(ciklohexán-karbonil)-norvalin
5-24. N-(etoxi-karbonil)-6-amino-hexánsav	9-7. N-(1-fenil-1-ciklohexán-karbonil)-norvalin
5-25. N-(butoxi-karbonil)-6-amino-hexánsav	9-8. N-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -etil-acetil)-norvalin
5-26. N-(pentil-oxi-karbonil)-6-amino-hexánsav	9-11. N-(benziloxi-karbonil)-norvalin
5-27. N-(benziloxi-karbonil)-6-amino-hexánsav	
5-33. N-(N-metil-nikotinoil)-6-amino-hexánsav	10. Valin-származékok
6. 8-Amino-oktánsav-származékok	10-1. N-propionil-valin
6-1. N-acetil-8-amino-oktánsav	10-2. N-butiril-valin
6-2. N-valeril-8-amino-oktánsav	10-3. N-izobutiril-valin
6-3. N-benzoil-8-amino-oktánsav	10-4. N-valeril-valin
6-4. N-(3-hidroxi-benzoil)-8-amino-oktánsav	10-9. N-(2-metoxi-benzoil)-valin
6-5. N-(3-szulfo-benzoil)-8-amino-oktánsav	10-10. N-(4-butoxi-benzoil)-valin
6-6. N-(ciklopropán-karbonil)-8-amino-oktánsav	10-11. N-(ciklopentán-karbonil)-valin
6-8. N-(metoxi-karbonil)-8-amino-oktánsav	10-12. N-(ciklohexán-karbonil)-valin
6-9. N-(propoxi-karbonil)-8-amino-oktánsav	10-13. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-valin
6-10. N-(izopropoxi-karbonil)-8-amino-oktánsav	10-14. N-(fenil-acetil)-valin
6-11. N-(benziloxi-karbonil)-8-amino-oktánsav	10-15. N-nikotinoil-valin
6-12. N-(4-hidroxi-benziloxi-karbonil)-8-amino-oktánsav	10-17. N-(etoxi-karbonil)-valin
6-13. N-(N-metil-nikotinoil)-8-amino-oktánsav	10-18. N-(izopropoxi-karbonil)-valin
	10-19. N-(terc-butoxi-karbonil)-valin
7. Alanin-származékok	10-20. N-(pentiloxi-karbonil)-valin
7-1. N-valeril-alanin	10-21. N-(benziloxi-karbonil)-valin
7-2. N-hexanoil-alanin	10-23. N-benzoil-glicil-valin
7-3. N-benzoil-alanin	10-24. N-(p-toluoil)-glicil-valin
7-4. N-(4-metoxi-benzoil)-alanin	10-25. N-(1-naftoil)-glicil-valin
7-5. N-(1-naftoil)-alanin	10-26. N-(ciklopentán-karbonil)-glicil-valin
7-6. N-(1-fenil-1-ciklopropán-karbonil)-alanin	10-27. N-(butoxi-karbonil)-glicil-valin
7-7. N-(fenil-acetil)-alanin	10-28. N-oktanoil-alanil-valin
7-8. N-(butoxi-karbonil)-alanin	10-29. N-benzoil-alanil-valin
7-9. N-(benziloxi-karbonil)-alanin	10-30. N-(p-toluoil)-alanil-valin
7-11. N-oktanoil-glicil-alanin	10-31. N-(4-amino-benzoil)-alanil-valin
7-12. N-benzoil-glicil-alanin	10-32. N-(1-naftoil)-alanil-valin
7-13. N-(butoxi-karbonil)-glicil-alanin	10-33. N-(ciklohexán-karbonil)-alanil-valin

13	14
10-34. N-(fenil-acetil)-alanil-valin	<i>14. Oligopeptid-származékok</i>
10-35. N-(benziloxi-karbonil)-alanil-valin	14-1. N-benzoil-glicil-fenil-alanin
10-36. N-benzoil-leucil-valin	14-2. N-(4-hidroxi-benzoil)-glicil-fenil-alanin
10-43. N-(N-metil-nikotinoil)-valin	14-3. N-(1-naftoil)-glicil-fenil-alanin
10-44. N-(3-fluor-benzoil)-valin	14-4. N-etoxi-karbonil-glicil-fenil-alanin
10-45. N-benzoil-valin	14-5. N-benziloxi-karbonil-glicil-fenil-alanin
<i>11. Leucin-származékok</i>	14-6. N-benzoil-alanil-fenil-alanin
11-1. N-butiril-leucin	14-7. N-(p-toluoil)-alanil-fenil-alanin
11-2. N-izovaleril-leucin	14-8. N-(4-hidroxi-benzoil)-alanil-fenil-alanin
11-3. N-benzoil-leucin	14-9. N-(4-amino-benzoil)-alanil-fenil-alanin
11-4. N-(4-butyl-benzoil)-leucin	14-10. N-(1-naftoil)-alanil-fenil-alanin
11-5. N-(2-hidroxi-benzoil)-leucin	14-11. N-(benziloxi-karbonil)-alanil-fenil-alanin
11-6. N-(3-szulfo-benzoil)-leucin	14-12. N-benzoil-leucil-fenil-alanin
11-7. N-ciklopentán-karbonil-leucin	14-13. N-(4-hidroxi-benzoil)-leucil-fenil-alanin
11-8. N-ciklohexán-karbonil-leucin	14-14. N-ciklohexán-karbonil-leucil-fenil-alanin
11-9. N-(1-fenil-1-ciklopropán-karbonil)-leucin	14-15. N-benziloxi-karbonil-leucil-fenil-alanin
11-10. N-fenil-acetil-leucin	<i>15. Tirozin-származékok</i>
11-11. N-nikotinoil-leucin	15-1. N-benzoil-tirozin
11-12. N-etoxi-karbonil-leucin	15-2. N-(3-metoxi-benzoil)-tirozin
11-13. N-benziloxi-karbonil-leucin	15-3. N-ciklohexán-karbonil-tirozin
11-14. N-(4-hidroxi-fenil-acetil)-leucin	15-4. N-benziloxi-karbonil-tirozin
11-15. N-benzoil-valil-leucin	<i>16. 0-metil-tirozin-származékok</i>
11-16. N-(etoxi-karbonil)-valil-leucin	16-1. N-acetil-0-metil-tirozin
11-24. N-benzoil-glicil-fenil-alanil-leucin	16-3. N-benzoil-0-metil-tirozin
11-25. M-(4-metoxi-benzoil)-glicil-fenil-alanil-leucin	16-4. N-(4-amino-benzoil)-0-metil-tirozin
11-26. N-fenil-acetil-glicil-fenil-alanil-leucin	16-5. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-0-metil-tirozin
11-27. N-terc-butoxi-karbonil-leucin	16-6. N-(1-fenil-1-ciklohexán-karbonil)-0-metil-tirozin
<i>12. Izoleucin-származékok</i>	16-7. N-metoxi-karbonil-0-metil-tirozin
12-1. N-valeril-izoleucin	16-8. N-benziloxi-karbonil-0-metil-tirozin
12-2. N-pivaloil-izoleucin	16-9. N-fenetil-oxi-karbonil-0-metil-tirozin
12-3. N-oktanoil-izoleucin	<i>17. Aszparaginsav-származékok</i>
12-4. N-benzoil-izoleucin	17-1. N-heptanoil-aszparaginsav
12-5. N-(3-hidroxi-benzoil)-izoleucin	17-2. N-dekanoil-aszparaginsav
12-6. N-ciklopentán-karbonil-izoleucin	17-3. N-(4-hidroxi-benzoil)-aszparagin
12-7. N-ciklohexán-karbonil-izoleucin	17-4. N-(3-hidroxi-2-naftoil)-aszparagin
12-8. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-izoleucin	17-5. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-aszparagin
12-9. N-fenil-acetil-izoleucin	17-6. N-(1-fenil-1-ciklohexán-karbonil)-aszparagin
12-10. N-metoxi-karbonil-izoleucin	17-7. N-benziloxi-karbonil-aszparagin
12-11. N-propoxi-karbonil-izoleucin	17-8. N-(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-aszparagin
12-12. N-izopropoxi-karbonil-izoleucin	<i>18. Glutaminsav-származékok</i>
12-13. N-benziloxi-karbonil-izoleucin	18-1. N-nonanoil-glutaminsav
<i>13. Norleucin-származékok</i>	18-2. N-(4-metoxi-benzoil)-glutaminsav
13-1. N-propionil-norleucin	18-3. N-(1-naftoil)-glutaminsav
13-2. N-valeril-norleucin	18-4. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-glutaminsav
13-3. N-pivaloil-norleucin	18-5. N-(benziloxi-karbonil)-glutaminsav
13-4. N-nonanoil-norleucin	18-6. N-benzoil-glutaminsav
13-5. N-benzoil-norleucin	<i>19. 4-Karboxi-glutaminsav-származékok</i>
13-6. N-(4-hidroxi-benzoil)-norleucin	19-1. N-heptanoil-4-karboxi-glutaminsav
13-7. N-ciklohexán-karbonil-norleucin	
13-8. N-(1-fenil-1-ciklopropán-karbonil)-norleucin	
13-9. N-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -etil-acetil)-norleucin	
13-10. N-etoxi-karbonil-norleucin	
13-11. N-propoxi-karbonil-norleucin	
13-12. N-terc-butoxi-karbonil-norleucin	
13-13. N-benzil-oxi-karbonil-norleucin	

15	16
19-2. N-(4-metoxi-benzoil)-4-karboxi-glutaminsav	26-3. N <sup>α</sup> ,N <sup>α</sup> -dibenzoil-2,3-diamino-propionsav
19-3. N-(1-naftoil)-4-karboxi-glutaminsav	26-4. N <sup>α</sup> -(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-2,3-diamino-propionsav
19-4. N-(1-hidroxi-2-naftoil)-4-karboxi-glutaminsav	26-5. N <sup>α</sup> -(α-fenil-α-etil-acetil)-2,3-diamino-propionsav
19-5. N-fenil-acetil-4-karboxi-glutaminsav	5
20. 3-Metil-aszparaginsav-származékok	27. 2,4-Diamino-vajsav-származékok
20-1. N-oktanoil-3-metil-aszparaginsav	27-1. N <sup>α</sup> -(1-naftoil)-2,4-diamino-vajsav
20-2. N-(4-metoxi-benzoil)-3-metil-aszparaginsav	27-2. N <sup>α</sup> ,N <sup>γ</sup> -dibenzoil-2,4-diamino-vajsav
20-3. N-(α-fenil-α-ciklopentil-acetil)-3-metil-aszparaginsav	27-3. N <sup>α</sup> -(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-2,4-diamino-vajsav
15	27-4. N <sup>α</sup> -(α-fenil-α-etil-acetil)-2,4-diamino-vajsav
21. 2-Amino-adipinsav-származékok	28. 5-Hidroxi-lizin-származékok
21-1. N-hexanoil-2-amino-adipinsav	28-1. N <sup>α</sup> -(p-toluoil)-5-hidroxi-lizin
21-2. N-benzoil-2-amino-adipinsav	28-2. N <sup>α</sup> ,N <sup>δ</sup> -dibenzoil-5-hidroxi-lizin
21-3. N-(p-toluoil)-2-amino-adipinsav	28-3. N <sup>α</sup> -(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-5-hidroxi-lizin
21-4. N-(1-naftoil)-2-amino-adipinsav	28-4. N <sup>α</sup> -(α-fenil-α-ciklopentil-acetil)-5-hidroxi-lizin
21-5. N-(4-fenil-butiril)-2-amino-adipinsav	28-5. N <sup>α</sup> -(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-5-hidroxi-lizin
21-6. N-(fenil-acetil)-2-amino-adipinsav	25
21-7. N-(etoxi-karbonil)-2-amino-adipinsav	29. Arginin-származékok
22. 2-Amino-pimelinsav-származékok	29-1. N <sup>α</sup> -heptanoil-arginin
22-1. N-valeril-2-amino-pimelinsav	29-2. N <sup>α</sup> -(2-metoxi-benzoil)-arginin
22-2. N-benzoil-2-amino-pimelinsav	30. N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -Dimetil-ornitin-származékok
22-3. N-(3-fenil-propionil)-2-amino-pimelinsav	30-1. N <sup>α</sup> -pivaloil-N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -dimetil-ornitin
22-4. N-metoxi-karbonil-2-amino-pimelinsav	30-2. N <sup>α</sup> -oktanoil-N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -dimetil-ornitin
22-5. N-etoxi-karbonil-2-amino-pimelinsav	30-4. N <sup>α</sup> -benzoil-N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -dimetil-ornitin
22-6. N-benziloxi-karbonil-2-amino-pimelinsav	30-5. N <sup>α</sup> -(4-hidroxi-benzoil)-N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -dimetil-ornitin
23. 2-Amino-szuberinsav-származékok	30-6. N <sup>α</sup> -(ciklohexán-karbonil)-N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -dimetil-ornitin
23-1. N-butiril-2-aminoszuberinsav	30-7. N <sup>α</sup> -(α-fenil-α-metil-acetil)-N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -dimetil-ornitin
23-2. N-benzoil-2-aminoszuberinsav	30-8. N <sup>α</sup> -(etoxi-karbonil)-N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -dimetil-ornitin
23-3. N-(1-naftoil)-2-aminoszuberinsav	30-9. N <sup>α</sup> -butoxi-karbonil-N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -dimetil-ornitin
23-4. N-(α-fenil-α-ciklopentil-acetil)-2-aminoszuberinsav	30-10. N <sup>α</sup> -benziloxi-karbonil-N <sup>δ</sup> ,N <sup>δ</sup> -dimetil-ornitin
23-5. N-(metoxi-karbonil)-2-aminoszuberinsav	31. N <sup>ε</sup> -Metil-lizin-származékok
23-6. N-propoxi-karbonil-2-aminoszuberinsav	31-1. N <sup>α</sup> -hexanoil-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
24. 3-Hidroxi-aszparaginsav-származékok	31-2. N <sup>α</sup> -nonanoil-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
24-1. N-(1-naftoil)-3-hidroxi-aszparaginsav	31-4. N <sup>α</sup> -benzoil-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
24-2. N-(1-fenil-1-ciklohexán-karbonil)-3-hidroxi-aszparaginsav	31-5. N <sup>α</sup> -(4-butoxi-benzoil)-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
24-3. N-(α-fenil-α-etil-acetil)-3-hidroxi-aszparaginsav	31-6. N <sup>α</sup> -(3-szulfo-benzoil)-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
50	31-7. N <sup>α</sup> -ciklobután-karbonil-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
25. 3-Hidroxi-glutaminsav-származékok	31-8. N <sup>α</sup> -ciklohexán-karbonil-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
25-1. N-(1-naftoil)-3-hidroxi-glutaminsav	31-9. N <sup>α</sup> -fenil-acetil-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
25-2. N-(1-fenil-1-ciklohexán-karbonil)-3-hidroxi-glutaminsav	31-10. N <sup>α</sup> -propoxi-karbonil-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
25-3. N-(α,α-difenil-acetil)-3-hidroxi-glutaminsav	31-11. N <sup>α</sup> -izopropoxi-karbonil-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
60	31-12. N <sup>α</sup> -benziloxi-karbonil-N <sup>ε</sup> -metil-lizin
26. 2,3-Diamino-propionsav-származékok	32. Cisztein-származékok
26-1. N <sup>α</sup> -hexanoil-2,3-diamino-propionsav	32-1. N-fenil-acetil-cisztein
26-2. N <sup>α</sup> -(4-butyl-bezoil)-2,3-diamino-propionsav	65

17	18
<b>33. Metionin-származékok</b>	36-3. N-(3-szulfo-benzoil)-S-benzil-cisztein
33-1. N-valeril-metionin	36-4. N-ciklopropán-karbonil-S-benzil-cisztein
33-4. N-benzoil-metionin	36-5. N-metoxi-karbonil-S-benzil-cisztein
33-5. N-(p-toluoil)-metionin	36-6. N-etoxi-karbonil-S-benzil-cisztein
33-6. N-(4-metoxi-benzoil)-metionin	36-7. N-propoxi-karbonil-S-benzil-cisztein
33-7. N-(4-amino-benzoil)-metionin	36-8. N-(4-hidroxi-benziloxi-karbonil)-S-benzil-
33-8. N-ciklopentán-karbonil-metionin	cisztein
33-9. N-ciklohexán-karbonil-metionin	<b>37. Metionin-S-oxid-származékok</b>
33-10. N-(1-fenil-1-ciklohexán-karbonil)-metio-	37-1. N-(p-toluoil)-metionin-S-oxid
nin	37-2. N-pentiloxi-karbonil-metionin-S-oxid
33-11. N-(fenil-acetil)-metionin	37-3. N-benziloxi-karbonil-metionin-S-oxid
33-12. N-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -metil-acetil)-metionin	<b>38. Etionin-S-oxid-származékok</b>
33-13. N-metoxi-karbonil-metionin	38-1. N-benzoil-etionin-S-oxid
33-14. N-etoxi-karbonil-metionin	38-2. N-benziloxi-karbonil-etionin-S-oxid
33-15. N-butoxi-karbonil-metionin	<b>39. Metionin-S,S-dioxid-származékok</b>
33-16. N-benziloxi-karbonil-metionin	39-1. N-(1-naftoil)-metionin-S,S-dioxid
33-17. N-(4-metil-benziloxi-karbonil)-metionin	39-2. N-ciklohexán-karbonil-metionin-S,S-dio-
33-18. N-benzoil-glicil-metionin	xid
33-19. N-(4-metoxi-benzoil)-glicil-metionin	39-3. N-pentiloxi-karbonil-metionin-S,S-dioxid
33-20. N-benziloxi-karbonil-glicil-metionin	<b>41. Szerin-származékok</b>
33-21. N-benzoil-valil-metionin	41-1. N-oktanoil-szerin
33-22. N-ciklopentán-karbonil-valil-metionin	41-2. N-benzoil-szerin
33-23. N-etoxi-karbonil-valil-metionin	41-3. N-(m-toluoil)-szerin
<b>34. Etionin-származékok</b>	41-4. N-(4-metoxi-benzoil)-szerin
34-1. N-butiril-etionin	41-5. N-(1-naftoil)-szerin
34-2. N-benzoil-etionin	41-6. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-szerin
34-3. N-(p-toluoil)-etionin	41-7. N-benziloxi-karbonil-szerin
34-4. N-(m-toluoil)-etionin	41-8. N-( $\alpha$ -metil-benziloxi-karbonil)-szerin
34-5. N-(4-butiril-benzoil)-etionin	<b>42. 0-metil-szerin-származékok</b>
34-6. N-(4-hidroxi-benzoil)-etionin	42-1. N-valeril-0-metil-szerin
34-7. N-(4-amino-benzoil)-etionin	42-2. N-benzoil-0-metil-szerin
34-8. N-(3-szulfo-benzoil)-etionin	42-3. N-ciklohexán-karbonil-0-metil-szerin
34-9. N-(1-fenil-1-ciklopropán-karbonil)-etio-	42-4. N-fenil-acetil-0-metil-szerin
nin	42-5. N-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -metil-acetil)-0-metil-szerin
34-10. N-fenil-acetil-etionin	42-6. N-(3-fenil-propionil)-0-metil-szerin
34-11. N-metoxi-karbonil-etionin	<b>43. Treonin-származékok</b>
34-12. N-etoxi-karbonil-etionin	43-1. N-hexanoil-treonin
34-13. N-benziloxi-karbonil-etionin	43-2. N-nonanoil-treonin
34-14. N-(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-etionin	43-3. N-benzoil-treonin
34-15. N-ciklohexán-karbonil-etionin	43-4. N-(3-hidroxi-2-naftoil)-treonin
<b>35. S-(Karboxi-metil)-cisztein-származékok</b>	43-5. N-ciklohexán-karbinil-treonin
35-1. N-propionil-S-karboxi-metil-cisztein	43-6. N-( $\alpha,\alpha$ -difenil-acetil)-treonin
35-3. N-benzoil-S-karboxi-metil-cisztein	43-7. N-butoxi-karbonil-treonin
35-4. N-(p-toluoil)-S-karboxi-metil-cisztein	43-8. N-benziloxi-karbonil-treonin
35-5. N-(4-metoxi-benzoil)-S-karboxi-metil-	43-9. N-(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-treonin
cisztein	<b>44. 0-Metil-treonin-származékok</b>
35-6. N-(4-butoxi-benzoil)-S-karboxi-metil-	44-1. N-butiril-0-metil-treonin
cisztein	44-2. N-(4-metoxi-benzoil)-0-metil-treonin
35-7. N-ciklohexán-karbonil-S-karboxi-metil-	44-3. N-(1-naftoil)-0-metil-treonin
cisztein	44-4. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-0-me-
35-8. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-S-kar-	til-treonin
boxi-metil-cisztein	
35-9. N-( $\alpha$ -metil-benziloxi-karbonil)-S-karboxi-	
metil-cisztein	
<b>36. S-benzil-cisztein-származékok</b>	
36-1. N-benzoil-S-benzil-cisztein	
36-2. N-(4-hidroxi-benzoil)-S-benzil-cisztein	

44-5. N-etoxi-karbonil-0-metil-treonin	
44-6. N-(3-fenil-propoxi-karbonil)-0-metil-treonin	
<b>45. Homoszerin-származékok</b>	5
45-1. N-heptanoil-homoszerin	
45-2. N-benzoil-homoszerin	
45-3. N-(3-metoxi-benzoil)-homoszerin	
45-4. N-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -ciklopentil-acetil)-homoszerin	10
45-5. N-(4-hidroxi-benziloxi-karbonil)-homoszerin	
45-6. N-(4-metil-benziloxi-karbonil)-homoszerin	15
<b>46. Etoxinin-származékok</b>	
46-1. N-benzoil-etoxinin	
46-2. N-(4-butoxi-benzoil)-etoxinin	20
46-3. N-ciklohexán-karbonil-etoxinin	
46-4. N-metoxi-karbonil-etoxinin	
<b>47. 3-Metoxi-valin-származékok</b>	25
47-1. N-izovaleril-3-metoxi-valin	
47-2. N-(p-toluoil)-3-metoxi-valin	
47-3. N-(1-naftoil)-3-metoxi-valin	
47-4. N-ciklopentán-karbonil-3-metoxi-valin	
47-5. N-ciklohexán-karbonil-3-metoxi-valin	30
47-6. N-metoxi-karbonil-3-metoxi-valin	
47-7. N-etoxi-karbonil-3-metoxi-valin	
<b>48. 3-Fenil-szerin-származékok</b>	35
48-1. N-propionil-3-fenil-szerin	
48-2. N-(4-amino-benzoil)-3-fenil-szerin	
48-3. N-(1-naftoil)-3-fenil-szerin	
48-4. N-benzoil-3-fenil-szerin	
48-5. N-ciklohexán-karbonil-3-fenil-szerin	40
48-6. N-fenil-acetil-3-fenil-szerin	
48-7. N-metoxi-karbonil-3-fenil-szerin	
48-8. N-butoxi-karbonil-3-fenil-szerin	
48-9. N-benzoiloxi-karbonil-3-fenil-szerin	
48-10. N-( $\alpha$ -metil-benziloxi-karbonil)-3-fenil-szerin	45
<b>49. 3-Metil-fenil-alanin-származékok</b>	
49-1. N-acetil-3-metil-3-fenil-alanin	50
49-2. N-hexanoil-3-metil-3-fenil-alanin	
49-3. N-benzoil-3-metil-3-fenil-alanin	
49-4. N-(4-amino-benzoil)-3-metil-3-fenil-alanin	
49-5. N-(3-szulfo-benzoil)-3-metil-3-fenil-alanin	55
49-6. N-ciklobután-karbonil-3-metil-3-fenil-alanin	
49-7. N-ciklopentán-karbonil-3-metil-3-fenil-alanin	60
49-8. N-fenil-acetil-3-metil-3-fenil-alanin	
49-9. N-izopropoxi-karbonil-3-metil-3-fenil-alanin	
49-10. N-butoxi-karbonil-3-metil-3-fenil-alanin	
49-11. N-(4-amino-benziloxi-karbonil)-3-metil-	65

3-fenil-alanin	
<b>50. Hisztidin-származékok</b>	
50-1. N-acetil-hisztidin	
50-2. N-hexanoil-hisztidin	
50-3. N-akriloil-hisztidin	
50-4. N-metakriloil-hisztidin	
50-5. N-benzoil-hisztidin	
50-6. N-(p-toluoil)-hisztidin	
50-7. N-(4-metoxi-benzoil)-hisztidin	
50-8. N-(4-butoxi-benzoil)-hisztidin	
50-9. N-ciklopentán-karbonil-hisztidin	
50-10. N-ciklohexán-karbonil-hisztidin	
50-11. N-(1-fenil-1-ciklopentán-karbonil)-hisztidin	
50-12. N-fenil-acetil-hisztidin	
50-13. N-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -ciklopentil-acetil)-hisztidin	
50-14. N-(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-hisztidin	
50-15. N-benzoil-glicil-hisztidin	
50-16. N-(4-butyl-benzoil)-glicil-hisztidin	
50-17. N-fenil-acetil-glicil-hisztidin	
50-18. N-etoxi-karbonil-glicil-hisztidin	
50-19. N-benziloxi-karbonil-glicil-hisztidin	
50-20. N-benzoil-glicil-hisztidin	
50-23. N-t-butoxi-karbonil-hisztidin	
<b>51. Triptofán-származékok</b>	
51-2. N-benziloxi-karbonil-triptofán	
<b>52. 2-Metil-alanin-származékok</b>	
52-1. N-propionil-2-metil-alanin	
52-2. N-benzoil-2-metil-alanin	
52-3. N-(m-toluoil)-2-metil-alanin	
52-4. N-(3-metoxi-benzoil)-2-metil-alanin	
52-5. N-ciklobután-karbonil-2-metil-alanin	
52-6. N-fenil-acetil-2-metil-alanin	
52-7. N-fenetiloxi-karbonil-2-metil-alanin	
<b>53. 2-Metil-szerin-származékok</b>	
53-1. N-valeril-2-metil-szerin	
53-2. N-oktanoil-2-metil-szerin	
53-3. N-benzoil-2-metil-szerin	
53-4. N-(o-toluoil)-2-metil-szerin	
53-5. N-(4-metoxi-benzoil)-2-metil-szerin	
53-6. N-(1-naftoil)-2-metil-szerin	
53-7. N-ciklopentán-karbonil-2-metil-szerin	
53-8. N-( $\alpha,\alpha$ -difenil-acetil)-2-metil-szerin	
53-9. N-pentiloxi-karbonil-2-metil-szerin	
<b>54. 2-Hidroxi-izoleucin-származékok</b>	
54-1. N-valeril-2-hidroxi-izoleucin	
54-2. N-heptanoil-2-hidroxi-izoleucin	
54-3. N-benzoil-2-hidroxi-izoleucin	
54-4. N-(4-butyl-benzoil)-2-hidroxi-izoleucin	
54-5. N-(3-hidroxi-2-naftoil)-2-hidroxi-izoleucin	
54-6. N-ciklohexán-karbonil-2-hidroxi-izoleucin	
54-7. N-fenil-acetil-2-hidroxi-izoleucin	

**55. 2-Metil-metionin-származékok**

- 55-1. N-hexanoil-2-metil-metionin  
 55-2. N-benzoil-2-metil-metionin  
 55-3. N-(4-hidroxi-benzoil)-2-metil-metionin  
 55-4. N-propoxi-karbonil-2-metil-metionin  
 55-5. N-izopropoxi-karbonil-2-metil-metionin

**56. 2-Etil-2-fenil-glicin-származékok**

- 56-1. N-acetil-2-etil-fenil-glicin  
 56-2. N-butiril-2-etil-2-fenil-glicin  
 56-3. N-(3-szulfo-benzoil)-2-etil-2-fenil-glicin  
 56-4. N-etoxi-karbonil-2-etil-2-fenil-glicin  
 56-5. N-propoxi-karbonil-2-etil-2-fenil-glicin

**57. 3-Amino-vajsav-származékok**

- 57-1. N-hexanoil-3-amino-vajsav  
 57-2. N-benzoil-3-amino-vajsav  
 57-3. N-(4-metoxi-benzoil)-3-amino-vajsav  
 57-4. N-(3-szulfo-benzoil)-3-amino-vajsav  
 57-5. N-(1-naftoil)-3-amino-vajsav  
 57-6. N-ciklopropán-karbonil-3-amino-vajsav  
 57-7. N-( $\alpha,\alpha$ -difenil-acetil)-3-amino-vajsav  
 57-8. N-(4-fenil-butyl)-3-amino-vajsav  
 57-9. N-( $\alpha$ -metil-benziloxi-karbonil)-3-amino-vajsav

**58. 3-Amino-4-metil-valeriánsav-származékok**

- 58-1. N-valeril-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-2. N-izovaleril-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-3. N-heptanoil-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-4. N-benzoil-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-5. N-(*m*-toluolil)-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-6. N-(3-szulfo-benzoil)-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-7. N-(1-naftoil)-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-8. N-fenil-acetil-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-9. N-(3-fenil-propionil)-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-10. N-butoxi-karbonil-3-amino-4-metil-valeriánsav  
 58-11. N-(4-metil-benziloxi-karbonil)-3-amino-4-metil-valeriánsav

**59. 3-Amino-3-fenil-propionsav-származékok**

- 59-1. N-butiril-3-amino-3-fenil-propionsav  
 59-2. N-valeril-3-amino-3-fenil-propionsav  
 59-3. N-benzoil-3-amino-3-fenil-propionsav  
 59-4. N-(4-amino-benzoil)-3-amino-3-fenil-propionsav  
 59-5. N-(ciklopropán-karbonil)-3-amino-3-fenil-propionsav  
 59-6. N-(ciklobután-karbonil)-3-amino-3-fenil-propionsav  
 59-7. N-ciklopentán-karbonil-3-amino-3-fenil-propionsav  
 59-8. N-metoxi-karbonil-3-amino-3-fenil-propionsav  
 59-9. N-propoxi-karbonil-3-amino-3-fenil-propionsav

12

59-10. N-butoxi-karbonil-3-amino-3-fenil-propionsav

59-11. N-(4-amino-benziloxi-karbonil)-3-amino-3-fenil-propionsav

**60. 3-Amino-2-hidroxi-propionsav-származékok**

- 60-1. N-valeril-3-amino-2-hidroxi-propionsav  
 60-2. N-heptanoil-3-amino-2-hidroxi-propionsav  
 60-3. N-benzoil-3-amino-2-hidroxi-propionsav  
 60-4. N-(3-metoxi-benzoil)-3-amino-2-hidroxi-propionsav  
 60-5. N-ciklohexán-karbonil-3-amino-2-hidroxi-propionsav  
 60-6. N-benziloxi-karbonil-3-amino-2-hidroxi-propionsav  
 60-7. N-(3-fenil-propoxi-karbonil)-3-amino-2-hidroxi-propionsav

**61. 4-Amino-3-hidroxi-vajsav-származékok**

- 61-1. N-izobutil-4-amino-3-hidroxi-vajsav  
 61-2. N-dekanoil-4-amino-3-hidroxi-vajsav  
 61-3. N-benzoil-4-amino-3-hidroxi-vajsav  
 61-4. N-(*o*-toluolil)-4-amino-3-hidroxi-vajsav  
 61-5. N-(3-amino-benzoil)-4-amino-3-hidroxi-vajsav  
 61-6. N-(1-fenil-1-ciklohexán-karbonil)-4-amino-3-hidroxi-vajsav  
 61-7. N-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -metil-acetil)-4-amino-3-hidroxi-vajsav  
 61-8. N-(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-4-amino-3-hidroxi-vajsav

Az előzőekben felsorolt aminosavak közül különösen előnyösek a következők:

2-5, 2-6, 2-7, 2-18, 2-22, 4-6, 5-11, 5-18, 5-33, 6-3, 7-3, 7-5, 7-14, 8-4, 9-3, 10-4, 10-29, 10-45, 11-3, 11-24, 13-5, 14-1, 14-6, 14-14, 16-3, 33-4, 33-11, 33-21, 34-2, 34-14, 43-3, 50-5, 50-6, 50-7, 57-3 és 59-1 számú aminosavak. A felsorolt vegyületek közül különösen előnyös a 2-22 és a 10-45 számú aminosav-származékok, legelőnyösebb a 2-22 számú aminosav-származék.

A találmányunk szerint alkalmazott aminosav-származékok savak, így sókat képezhetnek és a találmányunk szerint minden gyógyászatiag elfogadható sót alkalmazhatunk. Ilyen sók az alkálifém-sók, így a nátrium- vagy káliumsók, az alkáliföldfém-sók, így a kalciumsók, egyéb fém-sók, így a magnézium-, alumínium-, vas-, cink-, réz-, nikkel- és kobalt sók, az ammóniumsók és cukrokkal, így glükózzal vagy galaktózzal képzett sók.

A találmányunk szerint a készítményeket bármely ismert módon előállíthatjuk, amely az antibiotikumnak az aminosav-származékkal való összekeverését foglalja magában, de találmányunkat nem korlátozzuk erre az eljárásra. Mivel a találmányunk szerint alkalmazott aminosav-származékok általában nagyon rosszul oldódnak vízben, ezeket előnyösen vízben diszpergáljuk, majd megfelelő bázis vizes oldatával sókká alakítjuk. Megfelelő bázis például fémvegyület, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, ammónia vagy aminosav, így glükó-

közamin vagy galaktózamin. A bázist előnyösen olyan mennyiségben adagoljuk, hogy a reakcióelegy pH-értéke 5,5–9, előnyösen 6–9 legyen.

A kapott oldathoz adjuk a peném vagy karbapeném antibiotikumot. Az így kapott oldatot összekeverés után alkalmazhatjuk azonnal vagy pedig előbb liofilizáljuk és a kapott port ezt követően az adagolási formának megfelelő készítménnyé alakítjuk felhasználás előtt.

Az előzőekben felsorolt eljárási lépéseket bármely olyan hőmérsékleten lefolytathatjuk, amely hőmérsékleten a komponensek folyékony halmazállapotúak (főként a közeg) és nem bomlanak, így például 0–100 °C hőmérsékleten, előnyösen 0–50 °C hőmérsékleten, különösen szobahőmérsékleten.

Bár az antibiotikumot és az aminosav-származékot egyidejűleg egy készítményben adagoljuk előnyösen, a két vegyületet külön is adagolhatjuk, feltéve, hogy az adagolási időpontok között elég rövid az idő ahhoz, hogy az aminosav megfelelő koncentrációt érjen el a vérben az idő alatt, ami alatt az antibiotikumot beadagoljuk. Általában ez akkor valósítható meg, ha a két vegyületet egymást követően egy órán belül adagoljuk és az aminosavat előnyösen az antibiotikum előtt adjuk.

A találmányunk szerinti készítményt előnyösen intravénásan adagoljuk.

Az aminosav-származék és a peném vagy karbapeném antibiotikum arányát nem korlátozzuk különösen, általában az aminosav és az antibiotikum súlyaránya 0,1:1 – 4:1 és így jó eredményeket kapunk, bár ezen a határon kívüleső arányok is alkalmazhatók. Legcélszerűbben azonos súlymennyiségben alkalmazzuk a vegyületeket.

Találmányunkat a következőkben a példákkal és a hatástani vizsgálati eredményekkel mutatjuk be. A példákban a peném és karbapeném antibiotikumokat és az aminosavakat az előzőekben már megadott számokkal jelöljük.

#### 1. példa

5 g N-benzoil-valint (10-45 számú aminosav vegyület) 80 ml vízben diszpergálunk. A kapott diszperzióhoz lassan hozzáadunk 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot, az N-benzoil-valin oldat 7–8 pH-értékénél oldódik fel. A kapott oldatban feloldunk ezután 5 g (5R,6S)-2-[(3S)-1/acetimidoil-3-karbolidin-3-il-tio]6-[1(R)-hidroxi-etil]-2-karbapeném-3-karbonsavat (6. számú karbapeném vegyület), így összesen 100 ml térfogatú anyagot kapunk.

#### 2. példa

5 g N-benzoil-β-alanint (2-22 számú aminosav-vegyület) 40 ml vízben diszpergálunk. A kapott diszperzióhoz hozzáadunk lassan 1 n vizes nátrium-

hidroxid-oldatot, az N-benzoil-β-alanin az oldat 7–8 pH-értékénél feloldódik. Ezután a kapott oldatban feloldunk 5 g (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxi-etil]-2-karbapeném-3-karbonsavat (6. számú karbapeném vegyület), így összesen 50 ml térfogatú anyagot kapunk.

#### 3. példa

Az 1. és 2. példában leírtakhoz hasonlóan a következő táblázatban felsorolt vegyületeket alkalmazzuk, a táblázatban megadott mennyiségben.

A táblázatban az aminosav-származékokat nem jelöltük D- vagy L-jelöléssel, ha ezek DL-alakúak.

#### Hatástani vizsgálat

Az 1. példa szerint előállított készítményt nyulaknak (mintegy 3 kg testsúlyúak) a füli vénájába injektáltuk 3 ml/kg mennyiségben (150 mg/kg 6. számú karbapeném vegyület + 150 mg/kg N-benzoil-valin /10-45 számú aminosav vegyület/). Kontrollként hasonló módon injektáljuk másik nyúlnak a füli vénájába az 1. példa szerinti készítményt, amely azonban N-benzoil-valint nem tartalmaz.

Egy hét elteltével mindkét nyúlnak a veséjét kimetsszük és vizsgáljuk. Annak a nyúlnak a veseszövetében, amely az N-benzoil-valin nélküli készítményt kapta, változás volt tapasztalható, míg az N-benzoil-valint is tartalmazó készítménnyel kezelt nyúl veseszövetében semmilyen elváltozás nem volt megfigyelhető.

Hasonló vizsgálatokat végeztünk el egy más peném vagy karbapeném antibiotikumot és aminosavat tartalmazó készítményekkel. Az eredményeket a következő táblázat tartalmazza.

A kontroll nyulaknál a veseszövetben bekövetkezett változás a vesekéreg területén a proximális vesecsatornában jelentkező degeneratív nekrozis volt. A táblázatban a következő jelöléseket alkalmaztuk:

a nekrozist felmutató terület összes mennyisége  
0–25% = + + +  
kisebb 50%-nál = + +  
kisebb 75%-nál = +

Ha a vizsgálati csoportban lévő állatoknál különböző eredményeket tapasztaltunk, ezeket + + + – + + vagy + + – + jelölésekkel láttuk el.

Megjegyezzük, hogy abban az esetben, ha a peném vagy karbapeném antibiotikumot nem kombináltuk aminosav származékkal, a veseszövet változása volt megfigyelhető. Így az összes kísérlet (abban az esetben is, ha a hatást csak +) az aminosav-származék lényeges védőhatását mutatta.

Táblázat

(Karba)- peném vegyü- let szá- ma	Mennyi- ség mg/kg	Amino- sav vegyü- let száma	Mennyi- ség mg/kg	Hatás
6	150	1-5	150	+
6	150	1-8	150	++
6	150	1-10	150	+
6	150	1-11	150	++
6	150	1-12	150	+
6	150	2-3	150	++
6	150	2-4	150	++
6	150	2-5	150	+++
6	250	2-6	250	+++
6	150	2-7	150	+++
6	150	2-10	150	++
6	150	2-11	150	++
6	150	2-13	150	++
6	150	2-14	150	++
6	150	2-15	150	++
6	250	2-18	250	+++
6	150	2-22	150	+++
6	200	2-22	200	+++
6	300	2-22	300	+++
6	300	2-22	150	++
6	400	3-3	400	+++
6	150	3-6	150	+
6	150	3-8	150	+
6	150	3-15	150	+
6	150	4-1	150	+
6	150	4-4	150	+
6	150	4-5	150	++
5	150	4-6	150	+++
6	150	5-3	150	++
6	150	5-11	150	++
6	150	5-14	150	+
6	250	5-18	250	++
6	150	5-33	150	+++
6	150	6-2	150	++
6	150	6-3	150	+++
6	150	6-11	150	++
6	150	7-2	150	+
6	150	7-3	150	+++
6	150	7-5	150	+++
6	150	7-12	150	++
6	150	7-18	150	++
6	150	8-2	150	+
6	150	8-4	150	+++
6	150	8-8	150	++
6	150	8-10	150	+
6	150	9-3	150	+++
6	150	9-5	150	+
6	150	10-4	150	+++
6	250	10-19	250	++
6	150	10-24	150	+
6	150	10-30	150	+
6	150	10-32	150	+
6	150	10-33	150	+

5

(Karba)- peném vegyü- let szá- ma	Mennyi- ség mg/kg	Amino- sav vegyü- let száma	Mennyi- ség mg/kg	Hatás
6	150	10-34	150	++
6	150	10-35	150	++
6	150	10-45	150	+++
6	400	10-45	400	+++
10	6	400	10-45	++
6	150	11-3	150	+++
6	150	11-6	150	+
6	150	11-7	150	+
6	150	11-8	150	+
15	6	150	11-24	+++
6	150	12-1	150	++
6	150	12-4	150	++
6	150	13-1	150	++
6	150	13-2	150	++
20	6	150	13-5	+++
6	150	13-12	150	+
6	150	14-6	150	+++
6	150	14-7	150	+
6	150	14-8	150	++
25	6	150	14-9	+
6	150	14-11	150	+
6	150	14-14	150	+++
6	150	15-1	150	+
6	150	16-3	150	+++
30	6	150	17-1	++
6	150	17-3	150	+
6	150	17-8	150	+
6	150	18-2	150	+
6	150	19-2	150	+
35	6	150	19-3	+
6	150	21-4	150	+
6	150	22-6	150	+
6	150	23-3	150	++
6	150	24-2	150	++
40	6	150	25-2	+
6	150	26-1	150	+
6	150	27-3	150	+
6	150	30-9	150	+
6	150	31-5	150	+
45	6	400	33-4	+++
6	150	33-5	150	++
6	150	33-7	150	+
6	150	33-11	150	+++
6	150	33-14	150	++
50	6	150	33-15	+
6	150	33-16	150	+
6	150	33-20	150	++
6	150	34-2	150	+++
6	150	34-3	150	++
55	6	150	34-6	+
6	150	34-8	150	+
6	150	34-12	150	++
6	150	34-13	150	++
6	150	34-14	150	+++
60	6	150	35-3	+
6	150	36-3	150	++
6	150	37-3	150	++
6	150	39-2	150	++
6	150	41-2	150	+
65	6	150	41-4	++

(Karba)- peném vegyü- let szá- ma	Mennyi- ség mg/kg	Amino- sav vegyü- let száma	Mennyi- ség mg/kg	Hatás	
3	250	10-29	250	+++	5
3	250	13-5	250	++	
3	150	13-13	150	++	
3	150	33-20	150	++	10
3	250	34-2	250	++	
3	150	50-12	150	++	
7	150	2-22	150	+++	
7	250	5-11	250	++	
7	150	10-45	150	+++	15
7	150	14-1	150	+++	
7	150	50-6	150	+++	
8	150	2-22	150	++	
8	150	6-11	150	+++	
8	250	50-5	250	++++	20
9	150	33-6	150	+	
9	250	50-5	250	++	
10	150	13-5	150	++	
10	150	18-6	150	+	
11	150	2-22	150	++	25
15	150	10-45	150	+++	
19	150	L-10-45	150	++	
22	250	33-4	250	++	
22	150	34-15	150	+++	
23	150	2-22	150	+++	30
24	150	2-22	150	+++	
24	150	10-45	150	+++	
24	150	D-10-45	150	+++	
24	150	L-10-45	150	+++	
24	150	18-5	150	+	35
25	150	9-3	150	++	
28	150	3-18	150	+	
28	150	33-21	150	+++	
32	150	2-22	150	++	
38	150	2-22	150	+++	40
39	150	10-45	150	++	
40	150	2-22	150	+++	
66	250	3-3	250	++	
67	150	5-19	150	++	
67	150	12-4	150	+++	45
71	250	2-18	250	+++	
71	250	5-21	250	++	
73	150	11-27	150	+	
73	150	34-10	150	++	
75	150	14-6	150	++	50
75	150	33-9	150	++	

4. példa A 2. példában leírtak szerint dolgozunk, a 6. sz. karbapeném-vegyületet és a 2-22 sz. aminosavat különböző arányban (1:0,1–1:4 arányban) alkalmazzuk.

55

60

65

Táblázat

A (kar- ba)-pe- ném-ve- gyület száma	Mennyi- ség mg/kg	Amino- sav-ve- gyület száma	Mennyi ség mg/kg	Hatás
6	150	2-22	15	+
6	150	2-22	18,75	+
6	150	2-22	37,5	++
6	200	2-22	37,5	+++
6	250	2-22	37,5	++
6	300	2-22	37,5	+
6	300	2-22	400	+++
6	300	2-22	800	+++
6	300	2-22	1200	+++

Az eredmények azt mutatják, hogy a 2-22 sz. aminosav-vegyület csökkenti a 6 sz. karbapeném-vegyület toxicitását a megadott koncentrációban. Gyakorlati szempontból előnyös a az 1:1 arányú elegy.

## 5. példa

## Készítményelőállítási példa

5 g N-benzoil-β-alanint (2-22 sz. aminosav-vegyület) kimérünk és 80 ml injekciós célra szolgáló desztillált vízben diszpergálunk. A kapott diszperzióhoz az aminosav feoldása céljából 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk lassan. Ezután a kapott oldatban feldolgozunk 5 g (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxi-eti]-2-karbapeném-3-karbonsavat (6 sz. karbapeném-vegyület), majd a kapott oldathoz 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk és így pH-értékét 6–8-ra állítjuk be, majd az így kapott oldathoz desztillált vizes adunk 100 ml ösztérfogatig. A kapott oldatból 10 ml-t ampullába (mintegy 30 ml térfogatú) viszünk és szilárd anyaggá liofilizálunk. A kapott, ampullában lévő szilárd anyaghoz 10 ml injekciós célra szolgáló desztillált vizet adunk, így injekciót állítunk elő, az ampullában lévő szilárd anyaghoz fiziológiai sóoldatot adva és ezt összesen 100–500 ml térfogatra feltöltve cseppinfúziót állítunk elő.

## 6. példa

## Készítményelőállítási példa

5 g N-benzoil-β-alanint (2-22 sz. aminosav) kimérünk és 80 mg injekciós célra szolgáló desztillált vízben diszpergálunk. A kapott diszperzióhoz 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk az aminosav feloldása céljából, az így kapott oldat pH-értéke 6–8 közötti. A kapott oldatot milipórusú szűrőn szűrjük, sterilizáljuk és rozsdamentes edényben liofilizáljuk, így a sőt állítjuk elő. A kapott sőt és 5 g (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-

6-[1(R)-hidroxi-etil]-2-karbapeném-3-karbonsav at (6. számú karbapeném-vegyület) összekeverünk és a keverék egytized részét ampullába (50 ml térfogatú) visszük. Az ampullában lévő keverékhez 10 ml injekciós célra szolgáló desztillált vizet adunk, így injekciót állítunk elő, az ampullában lévő keverékhez fiziológiai sóoldatot adva 100–500 ml összterfogatot mennyiségig, cseppinfúziót állítunk elő.

#### 7. példa

Készítményelőállítási példa

0,5 g N-benzoil-β-alanint (2-22 sz. aminosav-vegyület) kimérünk és 80 ml injekciós célra szolgáló desztillált vízben diszpergálunk. A kapott diszperzióhoz lassan 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk az aminosav feloldása céljából. Ezután a kapott oldatban feloldunk 5 g (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxi-etil]-2-karbapeném-3-karbonsavat (6 sz. karbapeném-vegyület), majd a kapott oldathoz 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, így pH-értékét 6–8-ra állítjuk be, majd az így kapott oldathoz 100 ml összterfogatig desztillált vizet adunk. A kapott oldatból 10 ml-t ampullába (mintegy 30 ml térfogatú) viszünk és szilárd anyaggá liofilizálunk. Az ampullában lévő szilárd anyaghoz 10 ml injekciós célra szolgáló desztillált vizet adunk, így injekciót állítunk elő, az ampullában lévő szilárd anyaghoz fiziológiai sóoldatot adva összesen 100–500 ml térfogatig, cseppinfúziót állítunk elő.

#### 8. példa

Készítményelőállítási példa

20 g N-benzoil-β-alanint (2-22 sz. aminosav-vegyület) kimérünk és 80 ml injekciós célra szolgáló desztillált vízben diszpergálunk. A kapott diszperzióhoz 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk lassan és így az aminosavat feloldjuk. A kapott oldatban feloldunk 5 g (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxi-etil]-2-karbapeném-3-karbonsavat (6 sz. karbapeném-vegyület), a kapott oldathoz hozzáadunk 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatot, így ennek pH-értékét 6–8-ra állítjuk be, majd a kapott oldathoz 10 ml összterfogatig desztillált vizet adunk. A kapott oldatból 100 ml-t ampullába (mintegy 30 ml térfogatú) viszünk és szilárd anyaggá liofilizáljuk. Az ampullában lévő szilárd anyaghoz 10 ml injekciós célra szolgáló vizet adva injekciót, az ampullában lévő szilárd anyaghoz pedig fiziológiai sóoldatot adva összesen 100–500 ml térfogatig, cseppinfúziót állítunk elő.

#### 9. példa

Készítményelőállítási példa

1 g N-benzoil-β-alanint (2-22 sz. aminosav-vegyület) kimérünk és 80 ml injekciós célra szolgáló desztillált vízben diszpergálunk. A kapott diszperzióhoz 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk lassan és így az aminosavat feloldjuk. A kapott oldatban feloldunk 10 g (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxi-etil]-2-karbapeném-3-karbonsavat (6 sz. karbapeném-vegyület), a kapott oldathoz 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk és így pH-értékét 6–8-ra állítjuk be, majd az így kapott oldatot desztillált vízzel

összesen 100 ml térfogatra hígítjuk. A kapott oldatból 10 ml-t ampullába (mintegy 30 ml térfogatú) viszünk és szilárd anyaggá liofilizálunk. Az ampullában lévő szilárd anyaghoz 10 ml desztillált vizet adunk, így injekciót állítunk elő, és az ampullában lévő szilárd anyaghoz fiziológiai sóoldatot adva összesen 100–500 ml térfogatig, cseppinfúziót állítunk elő.

#### 10. példa

Készítményelőállítási példa

40 g N-benzoil-β-alanint (2-22 sz. aminosav-vegyület) kimérünk és 160 ml injekciós célra szolgáló desztillált vízben diszpergálunk. A kapott diszperzióhoz hozzáadunk 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot és így az aminosavat feloldjuk. A kapott oldatban feloldunk 10 g (5R,6S)-2-[(3S)-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxi-etil]-2-karbapeném-3-karbonsavat, a kapott oldathoz 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk és így pH-értékét 6–8-ra állítjuk be, majd az így kapott oldathoz 200 ml összterfogatig desztillált vizet adunk. A kapott oldatból 20 ml-t ampullába (mintegy 50 ml térfogatú) viszünk és szilárd anyaggá liofilizálunk. Az ampullában lévő szilárd anyaghoz 10 ml injekciós célra szolgáló desztillált vizet adunk, így injekciót állítunk elő, az ampullában lévő szilárd anyaghoz fiziológiai sóoldatot adva összesen 100–500 ml térfogatig, cseppinfúziót állítunk elő.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületet – a képletben*

Y jelentése kénatom, metilén-csoport vagy metil-csoporttal helyettesített metilén-csoport,

R<sup>1</sup> jelentése adott esetben 1–4 szénatomos alkil- vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített 1,3-diazabicyklookt-2-enil-csoport, 1–4 szénatomos alkánimidoil-csoporttal helyettesített azetidiniil-csoport, adott esetben karbamoil és/vagy 1–4 szénatomos alkánimidoil-csoporttal helyettesített pirrolidinil-csoport, (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített tetrahidropirimidinil-csoport, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen amino-(1–4 szénatomos alkilidil)-amino-csoporttal, adott esetben 1–4 szénatomos alkil- és/vagy 1–4 szénatomos halogén-alkil-csoporttal helyettesített amidinocsoporttal, azetidiniil-csoporttal, 4,5-dihidrotiazolil-csoporttal vagy cianocsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport –

a (II) általános képletű gyógyászati el fogadhatóan N-acilezett aminosavval – ahol a (II) általános képletű vegyület fenil-alanin, glicin, β-alanin, 4-amino-vajsav, 5-amino-valeriánsav, 6-amino-hexánsav, 8-amino-oktánsav, alanin, 2-amino-vajsav, norvalin, valin, leucin, izoleucin, norleucin, tirozin, 0-metil-tirozin, aszpargin-sav, glutaminsav, 4-karboxi-glutaminsav, 2-amino-dipinsav, 2-amino-pimelinsav, 2-amino-szuberinsav, 3-hidroxi-aszparaginsav, 3-hidroxi-glutaminsav, 2,3-diamino-propionsav, 2,4-diamino-vajsav, N<sup>δ</sup>,N<sup>δ</sup>-dimetil-ornitin,

N<sup>ε</sup>-metil-lizin, metionin, etionin, S-karboxi-metil-cisztein, S-benzil-cisztein, metionin-S-oxid, metionin-S,S-dioxid, szerin, O-metil-szerin, treonin, O-metil-treonin, homoszerin, etoxinin 3-metoxi-valin, 3-fenil-szerin, 3-metil-3-fenil-alanin, hisztidin, triptofán, 2-metil-alanin, 2-metil-szerin, 2-hidroxi-izoleucin, 2-metil-metionin, 2-etil-2-fenil-glicin, 3-amino-vajsav, 3-amino-4-metil-valeriánsav, 3-amino-3-fenil-propionsav, 3-amino-2-hidroxi-propionsav, 4-amino-3-hidroxi-vajsav, és a (II) általános képletű vegyület adott esetben glicil-, valil-, alanil-, leucil- vagy glicil-fenil-alanil-csoporttal van helyettesítve, és az N-acilezőcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen, fenil- és/vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoporttal helyettesített 1-10 szénatomos alkanoilcsoport, adott esetben fenilcsoporttal helyettesített (3-6 szénatomos cikloalkil)-karbonil-csoport, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen 1-4 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino- vagy SO<sub>3</sub>H képletű csoporttal helyettesített benzoil- vagy naftoilcsoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen 1-4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített benziloxi-karbonil-csoport, vagy adott esetben legalább egyszeresen 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített nikotinoilcsoport –,

vagy sójával, azzal a kikötéssel, hogy az aminosav nem lehet önmagában fenil-alanin, és az N-acilezett aminosavnak az antibiotikumhoz való aránya 0,1:1 és 4:1 közötti. Elsőbbsége: 1986.04.10.

2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy összekeverjük az (I) általános képletű vegyületet – a képletben

Y jelentése kénatom, metilén-csoport vagy metil-csoporttal helyettesített metilén-csoport és

R<sup>1</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkánimidóil-csoporttal helyettesített azetidilcsoport, adott esetben karbamoil- és/vagy 1-4 szénatomos alkánimidóil-csoporttal helyettesített pirrolidinilcsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített tetrahidropirimidinil-csoport, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen, amino-(1-4 szénatomos alkilidén)-amino-csoporttal, adott esetben 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoporttal helyettesített amidinocsoporttal, azetidilcsoporttal, 4,5-dihidro-tiazolil-csoporttal vagy cianocsoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport –,

N-benzoil-valinnal vagy N-benzoil-β-alaninnal. Elsőbbsége: 1985.10.24.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű aminosavat alkalmazunk, amelyben az N-acil-csoport acetil-, benzoil-, ciklohexán-karbonil-, ciklopropán-karbonil-, hexanoil-, izobutiril-, etoxi-karbonil-, 4-hidroxi-benzoil-, anizoil-, 4-amino-benzoil-, naftoil-, toluoil-, benziloxi-karbonil- vagy 4-metoxi-benziloxi-karbonil-csoport. Elsőbbsége: 1986.04.10.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aminosavként a következőket alkalmazzuk:

glicin, β-alanin, 4-amino-vajsav, 5-amino-valeriánsav, 6-amino-hexánsav, 8-amino-oktánsav, ala-

nin, 2-amino-vajsav, norvalin, valin, leucin, izoleucin, norleucin, tirozin, O-metil-tirozin, aszparaginsav, glutaminsav, 4-karboxi-glutaminsav, 2-amino-adipinsav, 2-amino-pimelinsav, 2-amino-szuberinsav, 3-hidroxi-aszparaginsav, 3-hidroxi-glutaminsav, 2,3-diamino-propionsav, 2,3,4-diamino-vajsav, N<sup>0</sup>,N<sup>0</sup>-dimetilornitin, N<sup>ε</sup>-metil-lizin, cisztein, metionin, etionin, S-karboxi-metil-cisztein, S-benzil-cisztein, metionin-S-oxid, metionin-S,S-dioxid, szerin, O-metil-szerin, treonin, O-metil-treonin, etoxinin, 3-metoxi-valin, 3-fenil-szerin, 3-metil-3-fenil-alanin, hisztidin, triptofán, 2-metil-alanin, 2-metil-szerin, 2-hidroxi-izoleucin, 2-metil-metionin, 2-etil-2-fenil-glicin, 3-amino-vajsav, 3-amino-4-metil-valeriánsav, 3-amino-3-fenil-propionsav, 3-amino-2-hidroxi-propionsav vagy 4-amino-3-hidroxi-vajsav, Elsőbbsége: 1986.04.10.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aminosavként a következőket alkalmazzuk:

glicin, β-alanin, 4-amino-vajsav, 5-amino-valeriánsav, 6-amino-hexánsav, 8-amino-oktánsav, alanin, norvalin, valin, leucin, izoleucin, norleucin, N<sup>0</sup>,N<sup>0</sup>-dimetil-ornitin, metionin, etionin, O-metil-szerin, O-metil-treonin, etoxinin, 3-metoxi-valin, 3-fenil-szerin, 3-metil-3-fenil-alanin, hisztidin, 2-metil-alanin, 2-metil-szerin, 2-hidroxi-izoleucin, 2-etil-2-fenil-glicin, 3-amino-vajsav, 3-amino-4-metil-valeriánsav vagy 3-amino-3-fenil-propionsav. Elsőbbsége: 1986.04.10.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aminosavként a következőket alkalmazzuk: β-alanin, 4-amino-vajsav, 5-amino-valeriánsav, 6-amino-hexánsav, alanin, valin, leucin, norleucin, metionin, hisztidin vagy glicin. Elsőbbsége: 1986.04.10.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aminosavként a következőket alkalmazzuk: glicil-β-alanin, leucil-alanin, glicil-valin, alanil-valin, leucil-valin, fenil-alanil-leucin, glicil-fenil-alanin, alanil-fenil-alanin, leucil-fenil-alanin, glicil-metionin, valil-metionin, glicil-fenil-alanil-leucin vagy glicil-glicil-hisztidin. Elsőbbsége: 1986.04.10.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy N-acilezett aminosavként a következőket alkalmazzuk:

N-(p-toluol)-β-alanin  
N-(4-metoxi-benzoil)-β-alanin  
N-(3-hidroxi-2-naftoil)-β-alanin  
N-benzoil-glicil-β-alanin  
N-benzoil-β-alanin  
N-benzoil-5-amino-valeriánsav  
N-benzoil-6-amino-hexánsav  
N-ciklohexán-karbonil-6-amino-hexánsav  
N-(N-metil-nikotinoil)-6-amino-hexánsav  
N-benzoil-8-amino-oktánsav  
N-benzoil-alanin  
N-(1-naftoil)-alanin  
N-benzoil-valil-alanin  
N-benzoil-2-amino-vajsav  
N-benzoil-2-norvalin  
N-valeril-valin  
N-benzoil-alanil-valin  
N-benzoil-valin

- N-benzoil-leucin  
 N-benzoil-glicil-fenil-alanil-leucin  
 N-benzoil-glicil-fenil-alanin  
 N-benzoil-alanil-fenil-alanin  
 N-ciklohexán-karbonil-leucil-fenil-alanin  
 N-benzoil-O-metil-tirozin  
 N-benzoil-metionin  
 N-fenil-acetil-metionin  
 N-benzoil-valil-metionin  
 N-benzoil-etionin  
 N-(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-etionin  
 N-benzoil-treonin  
 N-benzoil-hisztidin  
 N-(p-toluoil)-hisztidin  
 N-(4-metoxi-benzoil)-3-amino-vajsav vagy  
 N-butilil-3-amino-3-fenil-propionsav.  
 Elsőbbsége: 1986.04.10.
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy antibiotikumként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében  $R^1$  jelentése etil-, 2-(aminometilén-amino)-etil-,  $N^1, N^1$ -dimetil-amidino-metil-,  $N^1, N^1, N^2$ -trimetilamidino-metil-, 3-pirrolidinil-, 1-formimidoil-3-pirrolidinil-, 1-acetimidoil-3-pirrolidinil-, 1-propionimidoil-3-pirrolidinil-, 2-metoximetil-1,4,5,6-tetrahidro-5-pirimidinil-, 1-acetimidoil-3-azetidil-,  $N^1$ -metil- $N^1$ -(2-propinil)-amidino-metil-,  $N^1$ -(2-fluor-etil)- $N^1$ -metilamidino-metil-,  $N^1$ -(3-fluor-propil)- $N^1$ -metilamidino-metil-,  $N^1$ -(3-fluor-propil)- $N^1$ -metilamidino-metil-,  $N^1$ -metil- $N^1$ -(2,2,2-trifluor-etil)-amidino-metil-, 1-(3-azetidil)-etil-, 1-(4,5-dihidro-2-tiazolil)-etil-, 5-karbamoil-3-pirrolidinil-, 1-acetimidoil-5-karbamoil-3-pirrolidinil-, 1-butirimidoil-3-pirrolidinil-,  $N^1$ -(2-fluor-etil)- $N^1$ -metilamidino-,  $N^1$ -(3-fluoro-propil)- $N^1$ -metilamidino-,  $N^1$ -metil- $N^1$ -(2,2,2-trifluor-etil)-amidino-, ciano-metil-, 2-ciano-etil-, 1-ciano-etil-, 2-ciano-1-metil-etil-, 2-(1-aminoetilidén-amino)-etil-, 2-metil-1,3-diazabicyclo[3.3.0]okt-2-én-7-il-, 2-metoxi-metil-1,3-diazabicyclo[3.3.0]okt-2-én-7-il-csoport Elsőbbsége: 1986.04.10.
10. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy antibiotikumként a következő vegyületeket

- alkalmazzuk:  
 (5R,6S)-{2-{2-[(aminometilén)-amino]-etil-tio}-6-[1(R)-hidroxietil]-2-karbapeném-3-karbonsav,  
 5 (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-2-karbapeném-3-karbonsav,  
 (5R,6S)-2-[(3R)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-2-karbapeném-3-karbonsav  
 10 (5R,6S)-2-[(3R)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-1-(S)-metil-2-karbapeném-3-karbonsav,  
 (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-1(R)-metil-2-karbapeném-3-karbonsav  
 15 (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-1(S)-metil-2-karbapeném-3-karbonsav  
 20 (5R,6S)-2-[(3S)-1-acetimidoil-5(S)-karbamoil-pirrolidin-3-il-tio]-6-[1(R)-hidroxietil]-2-karbapeném-3-karbonsav. Elsőbbsége: 1985.10.24.
11. Az 1. és 3-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az N-acilezett aminosavat vízben szolubilizáljuk, a kapott oldathoz hozzáadjuk és feloldjuk benne az antibiotikumot és adott esetben az így kapott oldatot porkeverékké liofilizáljuk. Elsőbbsége: 1986.04.10.
- 25 12. A 2 és 10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az N-acilezett aminosavat vízben szolubilizáljuk, a kapott oldathoz hozzáadjuk és feloldjuk benne az antibiotikumot és adott esetben az így kapott oldatot porkeverékké liofilizáljuk. Elsőbbsége: 1985.10.24.
- 30 13. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az N-acilezett aminosavat vízben való diszpergálással szolubilizáljuk és hogy pH-értékét bázissal 5,5-9-re állítjuk be. Elsőbbsége: 1986.04.10.
- 35 14. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az N-acilezett aminosavat vízben való diszpergálással szolubilizáljuk és pH-értékét bázissal 5,5-9-re állítjuk be. Elsőbbsége: 1985.10.24.
- 40

