

74.400/SZE

K I V O N A T

**Higromicin A prekurzorok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények
bakteriális és protozoon fertőzések kezelésére**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói és szolvátjai képezik, ahol a képletben

a értéke 0 vagy 1;

b értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R² jelentése metilcsoport;

R³ jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozhat,

X jelentése (R⁴O)₂P(O)-, (R⁴O)S(O)_n-, 6-10 szénatomos aril-C(O), 2-9 szénatomos heteroaril-(CO), (2-9 szénatomos heterociklil-alkil-C(O), (R⁷)₂N(CHR⁵)C(O)-, R⁶-piridínium-(1-6 szénatomos acil)-, (R⁸)₃N⁺(1-6 szénatomos acil)-, 1-6 szénatomos acil-, 6-10 szénatomos aril-(1-3 szénatomos acil)-, 2-9 szénatomos heteroaril-(1-3 szénatomos acil)- vagy 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-(1-3 szénatomos acil)-csoport;

ahol n értéke 1 vagy 2;

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy alkálifématom;

R^5 jelentése például 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet;

R^6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-C(O)- vagy (1-6 szénatomos alkil)-amino-C(O);

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy 6-10 szénatomos aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Y jelentése CH- vagy N;

Z jelentése oxigénatom- vagy NR^{12} , ahol R^{12} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 6-10 szénatomos arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben Y jelentése CH, úgy a értéke 1; és

azzal a feltétellel, hogy amennyiben Y jelentése nitrogénatom, úgy a értéke 0.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények eredményesen alkalmazhatók bakteriális fertőzés, protozoon fertőzés, valamint baktérium- és protozoon fertőzéssel kapcsolatos rendellenességek kezelésére emlősöknél, halaknál vagy madaraknál.

jellemező a'bra: (I)

P 0 2 0 3 2 2 3

74.400/SZE

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

03.03

A2

**Higromicin A prekurzorok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények
bakteriális és protozoon fertőzések kezelésére** **KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY**

A találmány tárgyát új higromicin A prekurzorok képezik, amelyek eredményesen alkalmazhatók bakteriális és protozoon fertőzések ellen emlősöknél, így humán betegeknél, valamint halaknál és madaraknál. A találmány tárgyához tartoznak az új vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is. A készítmények eredményesen adhatók bakteriális és protozoon fertőzések kezelésére emlősöknél, halaknál és madaraknál, akiknél ilyen kezelésre van szükség. A találmány szerinti higromicin prekurzorok az alapvegyületnél, a higromicin A-nál hatásosabbak, jobban oldhatók, kevesebb mellékhatásuk van, könnyebben alakíthatók készítménnyé és stabilabbak.

A higromicin A fermentáció útján nyert természetes anyag, amit először 1953-ban *Streptomyces hygroscopicus*-ból különítettek el. Antibiotikumként a higromicin A hatásos humán patogénekkal szemben és in vitro körülmények között hatásos a sertés dizentériát előidéző *Serpulina (Treponema) hyodysenteriae* ellen. Számos közleményben ismertetnek módosított félszintetikus higromicin A származékokat, ezek közül említjük meg a higromicin A-ban lévő 5"-helyzetű ketoncsoportnak 2,4-dinitro-fenil-hidrazon-csoporttá való átalakítását [Isono, K. és munkatársai, J. Antibiotics 10, 21 (1957), valamint Mann, R. L. és Woolf, D. O., közleményét J. Amer Chem. Soc. 79, 120 (1957)]; Isono, K. és munkatársai (lásd a fenti referenciát) ismertetik az

5"-helyzetben kialakított tioszemikarbazon-csoportot tartalmazó vegyületet is; a higromicin A-ban az 5"-helyzetű ketoncsoportnak 5" alkoholcsoporttá való átalakítását pedig Mann, R. L. és Woolf, D. O. ismertetik [lásd a fenti referenciát, valamint Hecker, S. J. és munkatársai, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2, 533 (1992), valamint Hecker, S. J. és munkatársai, Bioorg. Med. Chem. Lett. 3, 295 (1993) közleményét]; furanóz analógokat ismertetnek Jaynes, B. H. és munkatársai, [Bioorg. Chem. Lett. 3, 1531 (1993), valamint Jaynes, B. H. és munkatársai, J. Antibiot. 45, 1705 (1992)]; aromás gyűrűanalógokat mutatnak be Hecker, S. J. és munkatársai [Bioorg. Med. Chem. Lett. 3, 289 (1993)], valamint Cooper, C. B. és munkatársai [Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 1747 (1997)]; enamid analógokat írnak le Hecker, S. J. és munkatársai [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2, 533 (1992)]; aminociklitol analógokat ismertetnek Hecker, S. J. és munkatársai [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2, 1015 (1992), valamint Bioorg. Med. Chem. Lett. 2, 1043 (1992)]. A találmány szerinti higromicin A származékok a gram-negatív és gram-pozitív baktérium, valamint protozoon fertőzés ellen egyaránt hatásosak.

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói képezik, ahol a képletben

a értéke 0 vagy 1;

b értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R² jelentése metilcsoport;

R³ jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben 1-3 szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, nitro-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos al-



koxi-C(O), (1-6 szénatomos alkil)-amino-C(O), 6-10 szénatomos aril-, 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-, 2-9 szénatomos heteroaril- vagy 1-6 alkilcsoport, ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal lehet szubsztituálva;

X jelentése $(R^4O)_2P(O)-$, $(R^4O)S(O)_n-$, (6-10 szénatomos aril)-C(O), 2-9 szénatomos heteroaril-C(O), (2-9 szénatomos heterociklil-alkil-C(O), $(R^7)_2N(CHR^5)C(O)-$, R^6 -piridínium-(1-6 szénatomos acil)-, $(R^8)_3N^+(1-6 \text{ szénatomos acil})-$, 1-6 szénatomos acil-, 6-10 szénatomos aril-(1-3 szénatomos acil)-, 2-9 szénatomos heteroaril-(1-3 szénatomos acil)- vagy 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-(1-3 szénatomos acil)-csoport;

ahol n értéke 1 vagy 2;

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy alkálfématom;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet hidroxil-, amino-C(O)-, tio-, metiltio-, karboxil- vagy aminocsoporttal; 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet hidroxilcsoporttal; vagy 2-9 szénatomos heteroarilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-C(O)- vagy (1-6 szénatomos alkil)-amino-C(O);

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy 6-10 szénatomos aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Y jelentése CH- vagy N, ahol az Y csoportot $(CH_2)_a$ csoporthoz kapcsolódó hullámvonal egyes vegyértékkötést jelöl, ami a furilcsoporthoz viszonyítva „Z” vagy „E” konfigurációjú lehet;

Z jelentése oxigénatom- vagy NR^{12} , ahol R^{12} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 6-10 szénatomos arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben Y jelentése CH, úgy a értéke 1; és

azzal a feltétellel, hogy amennyiben Y jelentése nitrogénatom, úgy a értéke 0.

A leírásban szereplő „halogén” vagy „halo” megjelölés, hacsak másként nincs feltüntetve, fluoratomra, klóratomra, brómatomra vagy jódatomra vonatkozik. A halogének közül előnyös a fluoratom, klóratom és brómatom.

Az „alkil” megjelölés, hacsak másként nincs feltüntetve, egyenes vagy elágazó láncú telített egyértékű szénhidrogén csoportokra vonatkozik. Ezen alkilcsoportok tartalmazhatnak egy- vagy két kettős kötést vagy hármas kötést. Ahhoz, hogy az alkilcsoportban szén-szén kettős- vagy hármas kötés legyen jelen, a szóbanforgó alkilcsoportnak legalább két szénatomosnak kell lennie.

Az „alkoxi” megjelölés O-alkil-csoportokat jelent, ahol az alkil kifejezés a fentiek szerint definiált.

Az „aril” megjelölés, hacsak másként nincs feltüntetve, szerves csoportokat jelöl, amelyeket aromás szénhidrogénekből egy hidrogénatom eltávolításával nyerünk, példaként az arilcsoportokra megemlítjük a fenil- vagy naftil- és benzilcsoportot.

A „2-9 szénatomos heterociklil-alkil-csoport” megjelölés a leírásban pirrolidinil-, tetrahydrofuril-, dihydrofuril-, tetrahydropiranyl-, piranyl-, tiopiranyl-, aziridinil-, oxiranyl-, metilén-dioxi-, kromenil-, izoxazolidinil-, 1,3-oxazolidin-3-il-, izotiazolidinil-, 1,3-tiazolidin-3-il-, 1,2-pirazolidin-2-il-, 1,3-pirazolidin-1-il-, piperidil-, tiomorfolinil-, 1,2-tetrahydrotiazin-2-il-, 1,3-tetrahydrotiazin-3-il-, tetrahydrotiadiazinil-, morfolinil-, 1,2-tetrahydrodiazin-2-il-, 1,3-tetrahydrodiazin-1-il-, tetrahydroazepinil-, piperazinil-, kromanil-csoportra és hasonlókra vonatkozik. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a 2-9

- szénatomos heterociklil-alkil gyűrűk szénatomon vagy sp^3 hibridizált nitrogén
- heteroatomon keresztül kapcsolódnak.

A „2-9 szénatomos heteroaril csoport” megjelölés furil-, tienil-, tiazolil-, pirazolil-, izotiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, pirrolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, 1,3,5-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,3,5-tiadiazolil-, 1,2,3-tiadiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, piridil-, pirimidil-, pirazinil-, piridazinil-, 1,2,4-triazinil-, 1,2,3-triazinil-, 1,3,5-triazinil-, pirazolo[3.4-b]piridil-, cinnolinil-, pteridinil-, purinil-, 6,7-dihidro-5H-[1]piridil-, benzo[b]tiofenil-, 5,6,7,8-tetrahidrokinol-3-il-, benzoxazolil-, benzotiazolil-, benzizotiazolil-, benzizoxazolil-, benzimidazolil-, tianaftil-, izotianaftil-, benzofuril-, izobenzofuril-, izoindolil-, indolil-, indolizinil-, indazolil-, izokinolil-, kinolil-, ftalazinil-, kinoxalinil-, kinazolinil-, benzoxazinil-csoportra és hasonlókra vonatkozik. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a 2-9 szénatomos heterociklil-alkil gyűrűk szénatomon vagy sp^3 hibridizált nitrogén heteroatomon keresztül kapcsolódnak.

A „gyógyászatilag megfelelő sók” kifejezés a leírásban, hacsak másként nincs feltüntetve, a találmány szerinti vegyületek savas vagy bázikus csoportjaival képzett sókat jelentik. A bázikus jellegű találmány szerinti vegyületek különböző szervetlen vagy szerves savakkal igen sokféle sót képezhetnek. A találmány szerinti bázikus vegyületeknek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói előállításához olyan savakat alkalmazunk, amelyek nem toxikus savaddíciós sókat képeznek, így például ilyenek a gyógyászatilag megfelelő anionokat tartalmazó sók, mint hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, nitrát, szulfát, hidrogén-szulfát, foszfát, savas foszfát, izonikotinát, acetát, laktát, szalicilát, citrát, savas citrát, tartarát, pantotenát, bitartarát, aszkorbát, szukcinát, maleát, gentizinát, fumarát, glükonát, glükuronát, szacharát, formát, benzoát, glutamát, metánszulfonát, etánszulfonát, benzolszulfonát, p-toluolszulfonát és pamoát sók (azaz 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát) sók. Azok a találmány szerinti

vegyületek, amelyekben bázikus csoport, így egy aminocsoport van jelen, különböző aminosavakkal is képezhetnek gyógyászatilag megfelelő sókat a fent említett savakon túlmenően.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében Y jelentése nitrogénatom, a értéke 0, Z jelentése oxigénatom és b értéke 1. Az előnyös találmány szerinti vegyületekhez tartoznak azok, amelyek képletében R^1 jelentése hidroxilcsoport, X jelentése $(R^4O)_2P(O)-$, továbbá R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom. Egy további megoldás szerint előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, X jelentése $(R^4O)_2P(O)-$, továbbá R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom. Egy további megoldás szerint előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében X jelentése R^6 -piridínium-(1-3 szénatomos acil)- vagy $(R^4O)S(O)_n-$ csoport, ahol a képletben n értéke 2 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében Y jelentése CH, a értéke 1, Z jelentése oxigénatom, b értéke 0, X jelentés $(R^4O)_2P(O)-$ és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében Y jelentése CH, a értéke 1, Z jelentése oxigénatom, b értéke 0 és X jelentése R^6 -piridínium-(1-3 szénatomos acil)- vagy $(R^4O)S(O)_n-$ csoport, amelyben n értéke 2, továbbá R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében Y jelentése nitrogénatom, a értéke 0, Z jelentése oxigénatom, b értéke 1, R^1 jelentése hidroxilcsoport, továbbá X jelentése $(R^4O)S(O)_n-$, amelyben n értéke 2 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom. Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek is, amelyekben képletében Y jelentése CH, a értéke 1, Z jelentése

oxigénatom, b értéke 0, R^1 jelentése hidroxilcsoport, továbbá X jelentése $(R^4O)_2P(O)-$, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom. Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek is, amelyek képletében Y jelentése nitrogénatom, a értéke 0, Z jelentése oxigénatom, b értéke 1, R^1 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelentése $(R^4O)_2P(O)-$, ahol R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom. Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletben Y jelentése nitrogénatom, a értéke 0, Z jelentése oxigénatom, b értéke 1, R^1 jelentése hidrogénatom és X jelentése $(R^4O)S(O)_n-$ csoport, ahol n értéke 2 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom. Előnyösek továbbá azok a vegyületek, melyek (I) általános képletében $Y=CH$, a értéke 1, Z jelentése oxigénatom, b értéke 0, R^1 jelentése hidroxilcsoport, X jelentése $(R^4O)_2P(O)-$ ahol R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom. Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek is, ahol a képletben $Y=N$, a értéke 0, Z jelentése oxigénatom, b értéke 1, R^1 jelentése hidroxilcsoport, továbbá X jelentése R^{6-} -piridínium-(1-3 szénatomos acil)-csoport. Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá azok is, amelyek képletében Y jelentése nitrogénatom, a értéke 0, Z jelentése oxigénatom, b értéke 1, R^1 jelentése hidroxilcsoport, továbbá X jelentése R^{6-} -piridínium-(1-3 szénatomos acil)-csoport. Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá azok is, amelyek képletében Y jelentése CH, a értéke 1, Z jelentése oxigénatom, b értéke 0, R^1 jelentése hidroxilcsoport, továbbá X jelentése R^{6-} -piridínium-(1-3 szénatomos acil)-csoport. Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá azok, amelyek képletében Y jelentése nitrogénatom, a értéke 0, Z jelentése oxigénatom, b értéke 1, R^1 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelentése R^{6-} -piridínium-(1-3 szénatomos acil)-csoport. Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok is, amelyek képletében Y jelentése nitrogénatom, a értéke 0, Z jelentése oxigénatom, b értéke 1, R^1 jelentése hidrogénatom, X jelentése R^{6-} -piridínium-(1-3

szénatomos acil)-csoport. Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek is, amelyek képletében Y CH, a értéke 1, Z jelentése oxigénatom, b értéke 0, R¹ jelentése hidroxilcsoport és X jelentése R⁶-piridínium-(1-3 szénatomos acil)-csoport.

Különösen előnyösek az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

foszforsav-mono-(2-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-Z-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahydrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter,

foszforsav-mono-(2-(5-(1-(3-klór-4-fluor-benzil-oxi-E-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahydrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter,

foszforsav-mono-(2-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-E-imino)-etil)-4-hidroxi-tetrahydrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter,

foszforsav-mono-(2-(5-(1-(3-fluor-benzil-oxi-E-imino)-etil)-4-hidroxi-tetrahydrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter,

foszforsav-mono-(2-(5-(3-(2-klór-4-fluor-fenoxi)-1-metil-propenil)-3,4-dihidroxi-tetrahydrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter és

foszforsav-mono-(2-(5-(3-(2-klór-4-fluor-fenoxi)-1-metil-propenil)-4-hidroxi-tetrahydrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter.

A találmány tárgyát képezi a fentiek szerint definiált (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, amelynek során (II) általános képletű vegyületet (lásd az 1. reakcióvázlatot) mintegy 1 ekvivalens mennyiségű bázis

- jelenlétében mintegy 1 ekvivalens mennyiségű anhidriddel vagy $R^9C(O)L$ acilező
- szerrel vagy $((R^4O)_2PO)_2O$, $(R^4O)_2(O)Cl$ vagy $(R^4O)_2P(O)Br$ általános képletű foszforilező szerrel vagy $(R^4O)S(O)_2Cl$ vagy $(R^4O)S(O)_3$ általános képletű szulfonáló szerrel vagy $R^{10}R^7N(CHR^5)C(O)Cl$ vagy $R^{10}R^7N(CHR^5)C(O)Br$ általános képletű amino acilezőszerrel reagáltatunk, ahol a képletekben R^9 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, 6-10 szénatomos aril-(1-6 szénatomos alkil)-, 2-9 szénatomos heteroaril-, 2-9 szénatomos heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-, 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-, 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^6 -
-piridínium-(1-6 szénatomos alkil)- vagy $(R^8)_3N^+-(1-6$ szénatomos alkil)-csoport; ahol R^{10} jelentése megfelelő védőcsoport, L jelentése klóratom, brómatom vagy imidazolcsoport; azzal a feltétellel, hogy az $R^4O)S(O)_2Cl$ vagy $(R^4O)S(O)_3$ általános képletű szulfonáló szerrel végzett kezelést hidrolízis követi, amikor is (I) általános képletű vegyülethez jutunk; továbbá azzal a feltétellel, hogy az amino acilezőszerrel történő kezelést követően az R^{10} -et eltávolítjuk annak érdekében, hogy (I) általános képletű vegyülethez jussunk. Egy előnyös megoldás szerint R^{10} jelentése karbobenzil-
-oxi- vagy terc-butoxi-karbonil-csoport.

A találmány tárgyához tartoznak a bakteriális fertőzések, protozoon fertőzések, valamint a bakteriális és protozoon fertőzésekkel kapcsolatos rendellenességek kezelésére adható gyógyászati készítmények is, amelyek emlősök, halak és madarak kezelésére szolgálnak; ezen gyógyászati készítmények hatásos mennyiségben (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmaznak. Az egyik megoldás szerint a gyógyászati készítmények egy további antibiotikumot is tartalmaznak. Az alkalmazható egyéb antibiotikumokra példaként a korlátozás szándéka nélkül megemlíjtük a β -

laktámokat, vankomicint, aminoglükozideket, kinolonokat, kloramfenikolt, tetraciklineket és makrolideket.

A találmány tárgyához tartozik a bakteriális fertőzések, protozoon fertőzések, valamint a bakteriális és protozoon fertőzésekkel kapcsolatos rendellenességek kezelésére szolgáló eljárás is, amely emlősöknél, halaknál vagy madaraknál alkalmazható, amely kezelés során az említett emlősnek, halnak vagy madárnak terápiásan hatásos mennyiségben (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatiilag megfelelő sóját adjuk.

A találmány tárgyához tartozik ezen kívül a bakteriális fertőzések, protozoon fertőzések kezelésére, valamint a bakteriális és protozoon fertőzésekkel kapcsolatos rendellenességek kezelésére szolgáló eljárás emlősöknél, halaknál és madaraknál, amelynek során az említett emlősnek, halnak vagy madárnak (I) általános képletű vegyületet adunk egy másik antibiotikummal kombinálva, ahol a találmány szerinti vegyület és az egyéb antibiotikum együttes mennyisége terápiásan hatásos a kezelt betegség esetében. Egy további megoldás szerint a találmány szerinti vegyületek adhatók az egyéb antibiotikum beadása előtt, azzal egyidejűleg vagy azt követően. A célszerűen alkalmazható antibiotikumokra példaként a korlátozás szándéka nélkül megemlítjük a β -laktámokat, vankomicint, aminoglükozideket, kinolonokat, kloramfenikolt, tetraciklineket és makrolideket.

A „kezelés” kifejezés, hacsak másként nincs feltüntetve, egy adott állapot megfordítását, enyhítését, az állapot előrehaladásának gátlását, a rendellenesség vagy állapot kialakulásának megelőzését vagy ilyen rendellenesség állapot egy vagy több szimptomájának megelőzését jelenti. A leírásban szereplő „kezelni” kifejezés jelentése a fentiekben a „kezelésnél” megadottal azonos.

A leírásban szereplő „bakteriális fertőzések”, „protozoon fertőzések”, valamint bakteriális vagy „protozoon fertőzéssel kapcsolatos rendellenességek” körébe tartoznak az alábbiak: tüdőgyulladás, középfülgyulladás, melléküreggyulladás, légcsőhurut, mandulagyulladás, csecsnýúlvány gyulladás, valamint ezekkel kapcsolatos fertőzések, amelyeket *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* vagy *Peptostreptococcus* spp. okoznak; továbbá megemlíthetők itt a *Streptococcus pyogenes* C és G csoporthoz tartozó *Streptococcus*ok, *Corynebacterium diphtheriae* vagy *Actinobacillus haemolyticum* által előidézett torokgyulladás, reumás láz és glomerulonefritisz; a *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* vagy *Chlamydia pneumoniae* által előidézett, a légzőszervi traktusban fellépő fertőzések; az *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium* vagy *E. durans* által előidézett vér- és szövetfertőzések, ideértve a szívbelhártya-gyulladást és a gennyes csontgyulladást, ahol az említett baktériumokhoz tartoznak olyan törzsek is, amelyek az ismert antibakteriális szerekkel, így például béta-laktámokkal, vankomicinnel, aminoglükozidokkal, kinolonokkal, kloramfenikollal, tetraciklinekkel és makrolidekkel szemben rezisztensek; a *Staphylococcus aureus*, a koagulázzal szemben negatív *Staphylococcus*ok (így például *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* és így tovább), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* C-F csoporthoz tartozó mikroorganizmusok, viridans streptococcusok, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp. vagy *Bartonella henselae* által előidézett nem-komplikált bőr- és lágy szövet fertőzések, valamint tályogok és gyermekágyi láz; megemlítjük itt a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, a koagulázzal szemben negatív *staphylococcus* fajták vagy

Enterococcus spp. által előidézett nem-komplikált, akut vizelet traktus fertőzéseket, a Chlamydia trachomatis, a Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum vagy Neisseria gonorrhoeae által előidézett húgycső gyulladást és méhnyak gyulladást, a szexuális úton közvetített betegségeket; az S. aureus vagy Streptococcus A, B és C csoportok által okozott fertőzésekkel kapcsolatos toxin betegséget (ételmérgezés és toxikus sokk szindróma); megemlíthetők itt a Helicobacter pylori fertőzés által okozott fekélyek, a Borrelia recurrentis fertőzés által okozott szisztémás lázas tünetek, a Borrelia burgdorferi fertőzés által előidézett Lyme-kór; a Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, H. influenzae vagy Listeria spp. fertőzések által előidézett kötőhártya-gyulladás, szaruhártya gyulladás és könnytömlő gyulladás; a Mycobacterium avium vagy Mycobacterium intracellulare által előidézett fertőzés nyomán fellépő Mycobacterium avium komplex (MAC) betegség, a Mycobacterium tuberculosis, M. leprae, M. paratuberculosis, M. kansasii vagy M. chelonae által okozott fertőzések, a Campylobacter jejuni által okozott bélhurut, a Cryptosporidium spp. által okozott protozoon bélfertőzés, a viridans streptococcusok által okozott fog eredetű megbetegedés; a Bordetella pertussis fertőzés által okozott tartós köhögés; a Clostridium perfringens vagy Bacterioides spp. fertőzéssel kapcsolatos gáz gangréna; a Helicobacter pylori vagy Chlamydia pneumoniae fertőzéssel kapcsolatos ízületi gyulladás vagy szív és érrendszeri megbetegedés.

Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek savas jellegűek, különböző gyógyászatiilag megfelelő kationokkal bázikus sókat képezhetnek. Ezen sókra példaként említjük meg az alkálifématom- vagy alkáliföldfém sókat, különösen a kalcium-, magnézium-, nátrium- és káliumsókat.

A találmány szerinti vegyületekben aszimmetrikus központ van jelen, ezért különböző enantiomer és diasztereomer formájában képződik. A találmány vonatkozik a találmány szerinti vegyületek összes optikai izomerjére és sztereoizomerjére, ezek elegyeire, valamint mindazon gyógyászati készítményekre, amelyek ezeket tartalmazzák. Ezen vonatkozásban a találmány tárgyához tartoznak az E- és Z izomerek vagy konfigurációk egyaránt.

Különösen a leírásban szereplő hullámvonal, amely egy sp^2 hibridizált C- vagy N atomból indul ki (az (I) általános képletben Y helyében) Z- vagy E konfigurációjú egyes kötést jelöl, ami a szomszédos sp^2 hibridizált C atomhoz kapcsolódik. Az (I) általános képletű vegyületek tautomerek alakjában is képződhetnek. A találmány tárgyához tartoznak ezen tautomerek és ezek elegyei is.

A találmány tárgyához tartoznak az izotóppal jelzett vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói is, amely vegyületek azonosak az (I) általános képletnél felsoroltakkal, azzal az eltéréssel, hogy a vegyületben egy vagy több atomot eltérő atomtömegű vagy tömegszámú, rendszerint természetben előforduló atom helyettesít. A találmány szerinti vegyületekbe beépíthető izotópokra példaként említjük meg a hidrogén, szén, nitrogén, oxigén, foszfor, fluor és klóratom izotópjait, mint a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F és ^{36}Cl izotópokat. Azok a találmány szerinti vegyületek, ezek prekursorjai és gyógyászatilag megfelelő sói, amelyekben fent említett izotópok és/vagy egyéb atomok izotópjai vannak jelen, mind a találmány oltalmi körébe tartoznak. Némely izotóppal jelzett találmány szerinti vegyület, mint a ^3H és ^{14}C -vel képzett radioaktív izotópok, eredményesen alkalmazhatók egy adott gyógyszer és/vagy szubsztrátum szövetekben való eloszlásának vizsgálatára. A tríciummal, így ^3H -val, valamint a 14-es szénatommal, azaz a ^{14}C -vel jelzett izotópok különösen előnyösek könnyű előállíthatóságuk és kimutathatóságuk miatt. A súlyosabb

izotópokkal, mint deutériummal, így a ^2H -val való szubsztitúció gyógyászati előnyökkel jár, minthogy az ily módon jelzett vegyület nagyobb metabolikus stabilitást mutat, például megnövekszik az in vivo körülmények között mért félidő, vagy csökken a szükséges dózis nagysága, így a ^2H izotópok némely esetben előnyösek. Az izotóppal jelzett (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek és ezek prekursorjainak izotóppal jelzett származékai általában a reakcióvázlatokban bemutatott, és/vagy a példákban ismertetett módszerek szerint állíthatók elő, amikor is egy izotóppal nem jelzett reagens helyett izotóppal jelzett reagenst alkalmazunk.

A találmány részletes ismertetése

Az 1-4. reakcióvázlatok szemléltetik a találmány szerinti vegyületek előállítását. Hacsak másként nincs feltüntetve, a reakcióvázlatokban a, b, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Az 1. reakcióvázlatban az 1. reakciólépésben (II) általános képletű vegyületet megfelelő (III) általános képletű vegyületté alakíthatjuk át, a kiindulási (II) általános képletű vegyületet mintegy 1 ekvivalens mennyiségű bázis, mint nátrium-hidrid vagy kálium-hidrid jelenlétében 1 ekvivalens mennyiségű vagy ennél valamivel több (a) $(\text{R}^9\text{C}(\text{O}))_2\text{O}$ általános képletű anhidrid vegyülettel vagy (b) $\text{R}^9\text{C}(\text{O})\text{L}$ általános képletű acilezőszerrel, ahol a képletben R^9 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, 6-10 szénatomos aril-(1-6 szénatomos alkil)-, 2-9 szénatomos heteroaril-, 2-9 szénatomos heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-, 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-csoport, 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^6 -piridínium-(1-6 szénatomos alkil)- vagy $(\text{R}^8)_3\text{N}^+$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoport; L jelentése klóratom, brómatom vagy imidazolcsoport. A reakcióelegyet aprotikus oldószerben, mint tetrahidrofuranban -20°C és mintegy 50°C közötti hőmérsékleten,

előnyösen mintegy -5°C -on keverjük mintegy 30 perc és mintegy 24 óra közötti időtartamig, előnyösen a reakció mintegy 2 óra alatt végbemegy.

A 2. reakcióvázlat szerint az 1. reakciólépésben a (II) általános képletű vegyületeket megfelelő (IV) általános képletű vegyületekké alakítjuk át, a kiindulási anyagként szereplő (II) általános képletű vegyületet mintegy 1 ekvivalens mennyiségű bázis, így nátrium-hidrid vagy kálium-hidrid jelenlétében 1 ekvivalens mennyiségű vagy ennél valamivel több (a) $((\text{R}^4\text{O})_2\text{O})$ általános képletű vegyület vagy (b) $(\text{R}^4\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{L}$ általános képletű foszforilező szerrel reagáltatva, ahol a képletben L jelentése klóratom vagy brómatom. A reakcióelegyet aprotikus oldószerben, így tetrahidrofuránban keverjük -20°C és mintegy 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen mintegy 18°C -on mintegy 30 perc és mintegy 24 óra közötti időtartamig, előnyösen mintegy 2 óra hosszat.

A 3. reakcióvázlat szerint az 1. reakciólépésben a (II) általános képletű vegyületet a megfelelő (V) általános képletű vegyületté alakítjuk át, ahol a képletben n értéke 1, e műveletnél úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű vegyületet mintegy ekvivalens mennyiségű bázis, így nátrium-hidrid vagy kálium-hidrid jelenlétében 1 ekvivalens mennyiségű vagy valamivel több tionil-kloriddal reagáltatjuk. Az így nyert vegyületet ezután híg vizes bázissal, mint NaHCO_3 -mal kezeljük. A (II) általános képletű vegyületet olyan (V) általános képletű vegyületté is átalakíthatjuk, ahol a képletben n értéke 2, a (II) általános képletű kiindulási vegyületet 1 ekvivalens mennyiségű bázis, mint nátrium-hidrid vagy kálium-hidrid jelenlétében 1 ekvivalens mennyiségű vagy ennél valamivel több szulfuril-kloriddal vagy kén-trioxiddal, azaz $(\text{R}^4\text{O})\text{SO}_2\text{Cl}$ -el vagy $(\text{R}^4\text{O})\text{SO}_3$ -mal reagáltatva. A szulfuril-kloriddal végzett kezelésnél kapott közbenső terméket ezután hidrolizáljuk a közbenső terméket híg vizes bázissal, mint NaHCO_3 -mal kezelve. Mindegyik reakcióelegyet aprotikus oldószerben, így

tetrahidrofuránban keverjük mintegy -20°C és mintegy 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen mintegy 0°C -on mintegy 30 perc és mintegy 24 óra közötti időtartamig, a reakció előnyösen mintegy 2 óra alatt végbemegy; ezután a reakcióelegyhez vizet vagy telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk 0°C -on, majd az elegyet mintegy 30 perc és mintegy 2 óra közötti időtartamig keverjük.

A 4. reakcióvázlat szerint az 1. reakciólépésben a (II) általános képletű vegyületet (VI) általános képletű vegyületté alakíthatjuk át, a (II) általános képletű vegyületet mintegy 1 ekvivalens mennyiségű bázis, így nátrium-hidrid vagy kálium-hidrid jelenlétében valamivel több, mint 1 ekvivalens mennyiségű $\text{R}^{10}\text{R}^7\text{N-CHR}^5\text{-C(O)-L}$ általános képletű vegyülettel reagáltatva, ahol a képletben R^{10} jelentése karbobenzil-oxi- vagy terc-butoxi-karbonil-csoport és L jelentése klóratom, brómatom vagy imidazolcsoport. A reakciót aprotikus oldószerben, így tetrahidrofuránban végezzük, az elegyet mintegy 20°C - 50°C , előnyösen mintegy 0°C hőmérsékleten keverjük mintegy 30 perc - 24 óra időtartamig, előnyösen a reakció 8 óra alatt végbemegy. A keletkezett vegyületről az R^{10} védőcsoportot eltávolítva, a megfelelő (VI) általános képletű vegyülethez jutunk; a védőcsoport eltávolítása az adott R^{10} védőcsoport jellegétől függően történik, az eltávolítási lépés nem befolyásolhatja a többi funkciós csoportot. Ezen körülmények közül megemlíthető: (a) transzfer hidogénezés 1,4-ciklohexadién és 10 %-os aktív szén palládium jelenlétében közömbös atmoszférában amennyiben R^{10} jelentése karbobenzil-oxi-csoport vagy (b) trimetil-szilil, trifluor-metil-szulfonát és diizopropil-etil-amin alkalmazása, amennyiben R^{10} jelentése terc-butoxi-karbonil-csoport.

A találmány szerinti vegyületekben aszimmetrikus szénatomok vannak jelen. Az egy- vagy két központon kialakuló izomer elegyek diasztereomer elegyként képződhetnek, ezek elkülöníthetők egymástól a vegyületek között fennálló, a fizikai-

kémiai tulajdonságokban megmutatkozó eltérések alapján, a szétválasztás a szakember számára jól ismert módon történhet, például kromatográfiás művelettel vagy frakcionált kristályosítással. Mindezen izomerek, ide értve a diasztereomer elegyeket is, a találmány részét képezik.

A találmány szerinti vegyületek bázikus jellegűek és képesek különböző szervetlen vagy szerves savakkal különböző sókat képezni. Ezen sók gyógyászatilag megfelelőek kell legyenek, amennyiben ezeket állatoknak adjuk, azonban gyakran kívánatos, hogy a reakcióelegyből a találmány szerinti vegyületet gyógyászatilag nem megfelelő só formájában különítsük el, majd ezután lúgos reagenssel ezekből felszabadítsuk a szabad bázist, végül a szabad bázist gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóvá alakítsuk. A találmány szerinti bázikus vegyületek savaddíciós sói egyszerű módon állíthatók elő, a bázikus vegyületet lényegében ekvivalens mennyiségű kiválasztott szervetlen vagy szerves savval kezelve, a művelet végezhető vizes oldószeres közegben vagy megfelelő szerves oldószerben, így metanolban vagy etanolban. Az oldószer gondos eltávolítása után az előállítani kívánt szilárd sóhoz jutunk. A savaddíciós sót oly módon is előállíthatjuk, hogy a szabad bázis szerves oldószerrel készült oldatához megfelelő szervetlen vagy szerves savat adva, az előállítani kívánt savszármazékot csapadék formájában leválasztjuk.

Azon találmány szerinti vegyületekből, amelyek savas jellegűek, különböző, gyógyászatilag megfelelő kationt tartalmazó bázikus sók képezhetők. Ezen sókra példaként említjük meg az alkálifématomokkal vagy alkáliföldfémekkel, így különösen a nátriummal vagy káliummal képzett sókat. Ezen sók szokásos módon állíthatók elő. A találmány szerinti gyógyászatilag megfelelő bázikus sók előállításához alkalmazott bázikus reagensek a találmány szerinti vegyületekkel nem toxikus bázikus sót képeznek. Ezen nem toxikus bázikus sók gyógyászatilag megfelelő kationokkal, így

nátriummal, káliummal, kalciummal és magnéziummal, valamint hasonlókkal képezhetők. Ezen sók előállításánál úgy járunk el, hogy a savszármazékot a kívánt, gyógyászatilag megfelelő alkálifém-alkoxidot vagy fém-hidroxidot tartalmazó vizes oldattal kezeljük, majd az így nyert oldatot szárazra betöményítjük, előnyösen vákuumban végezve a műveletet. Másik megoldás szerint úgy járunk el, hogy a sav vegyület rövidszénláncú alkohollal készített oldatát a választott alkálifématom-alkoxid vagy fém-hidroxid alkoholos oldatával elegyítjük, majd az így nyert oldatot az előbbiek szerint betöményítjük. Mindkét esetben sztöchiometrikus mennyiségű reagenseket alkalmazunk annak érdekében, hogy a reakciót előnyösen teljessé tegyük és az előállítani kívánt végterméket maximális hozammal kapjuk.

A találmány szerinti vegyületek antibakteriális hatását baktérium patogénekkal szemben az alábbi vizsgálatokkal mutatjuk be, aholis meghatározott patogén törzsek szaporodásának gátlását vizsgáljuk.

Vizsgálati módszer

A vizsgálathoz szokásos módszereket és értékelési kritériumokat alkalmazunk, ahol a vizsgálatok oly módon vannak megtervezve, hogy alkalmasak legyenek útmutatást adni, milyen kémiai módosítással nyerhetők olyan vegyületek, amelyek a gyógyszerekkel szemben rezisztens mikroorganizmusok esetében is antibakteriális hatást mutatnak, ahol a gyógyszerekkel szemben rezisztens mikroorganizmusok közül megemlíti a korlátozás szándéka nélkül a β -laktám, makrolid és vankomicin antibiotikumokkal szembeni rezisztenciát. A találmány szerinti eljárásnál baktériumtörzsekből sorozatot állítunk össze, amelyek között különböző patogén fajták, továbbá antibiotikummal szemben rezisztens baktériumok vannak. Ezen baktériumtörzsek segítségével lehetőség nyílik a kémiai szerkezet/hatás kapcsolatának vizsgálatára, továbbá a hatáserősség és hatásspektrum

meghatározására. A vizsgálatokat mikrotiter lemezeken végezzük a szakirodalomban megadott útmutatás szerint [Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests 6. kiadás; Approved Standard, kiadó: The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) útmutatásai]; a törzsek összehasonlításánál a minimális inhibitor koncentrációt (MIC) adjuk meg. A vizsgálati vegyületeket dimetilszulfoxidban (DMSO) feloldva törzsoldatokat készítünk. Az 1. példa szerinti vegyület a fentiek szerint elvégzett mikrotiter vizsgálatnál antibakteriális hatást mutat.

A találmány szerinti vegyületek hatását Steers-féle replikátor módszerrel is ellenőriztük standard in vitro bakteriális vizsgálattal [Steers és munkatársai, Antibiotics and Chemotherapy 9, 307 (1959)].

A találmány szerinti vegyületek in vivo hatását meghatározhatjuk szokásos állatkísérletekkel a védőhatást a szakember számára jól ismert módszerrel ellenőrizve, és a kísérletekhez általában rágcsálókat alkalmazva. Az in vivo modell szerint a találmány szerinti vegyületek hatásának vizsgálatát baktériumokkal fertőzött egérmodellen végezzük. Az in vivo körülmények között végzett vizsgálatokra példaként az alábbi megoldás szolgál. 18-20 g-os egereket (CF1, vegyes fajtájú egerek) megérkezésük után ketrecekben helyezünk el, majd a vizsgálatokat megelőzően egy-két napig hagyjuk az állatokat aklimatizálódni. A fertőzés intraperitoneálisan beadott baktériummal történik (*Staphylococcus aureus* törzs 01A1095), ahol a baktériumok 5 %-os steril sertésgyomor nyálkában vannak szuszpendálva. A beoltáshoz alkalmas baktériumokat az alábbiak szerint állítjuk elő: a baktériumokat egy éjszakán át véragaron 37°C-on tenyésztjük, a felszíni tenyészetet steril agy/szív infúziós tápközzel lemossuk, ezen szuszpenzió zavarosságát oly módon állítjuk be, hogy 5 %-os steril sertésgyomor nyálkával történő 1:10 arányú hígítás után a szuszpenzióval 100 %-os halálozási arányt biztosíthassunk.

Az egereket (10 állat csoportonként) szubkután kezeljük a fertőzést követő 0,5 óra, majd 4 óra elteltével. A vizsgálatokhoz kontrollcsoportokat is beállítunk nem kezelt (fertőzött, de vegyülettel nem kezelt) és pozitív kezelést kapott állatokat (vankomicinnel vagy ninociklinnel és így tovább) formájában. 4 napos ellenőrzési periódus után feljegyezzük a túlélési százalékot. A PD_{50} értéket (az a mg/kg/dózis, ami szükséges a fertőzött állatok 50 %-ának védelméhez) szokásos módon határozzuk meg.

Hasonló vizsgálati módszert alkalmazunk az 1. és 3. példák szerinti vegyületek hatásának értékelésére, egér peritonitis fertőzés modellel végezve a vizsgálatot, ahol *Staphylococcus aureus* törzset (Pfizer, jelzés: 01A1146) használunk. Az egereket $1,5 \times 10^5$ cfu (LD100) *S.aureus* sejttel fertőzzük intraperitoneálisan, a szuszpenziót 10 %-os sertésgyomor nyálkával készítjük el. A fertőzés utáni 0,5 és 4 óra elteltével adjuk be szubkután úton a vizsgálati vegyületeket (100, 50, 25 és 12,5 mg/kg koncentrációban), ahol a vizsgálati vegyületet észter formájában, hidrox prekursor alakban vagy eredeti vegyületként adjuk be. A beadás céljára a vegyületeket 20 %-os β -ciklodextrin vagy víz vivőanyaggal alakítjuk beadható készítménnyé, az eredeti vegyületet csak 20 %-os β -ciklodextrinnel készítjük el. 5 napig ellenőrizzük a túlélők számát, ezekből kiszámítjuk a PD_{50} értéket az 5. napon nem lineáris regressziós technikát alkalmazva. Az 1. és 3. példa szerinti vegyületek védelmet nyújtanak a fenti fertőzéssel szemben, ahol a PD_{50} értékek a fent megadott dózistartományon belül vannak. Ezen példák a találmány szerinti vegyületek antibakteriális hatásának szemléltetésére szolgálnak anélkül, hogy bárminemű korlátozást jelentenének.

A találmány szerinti vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói (ezeket a továbbiakban hatóanyagként is nevezzük) adhatók orálisan, parenterálisan, helyi úton, rektálisan, a bakteriális és protozoon fertőzések kezelésére. Általában e vegyületek legelőnyösebben 0,2 mg/kg testtömeg/nap (mg/kg/nap) és 200 mg/kg/nap dózisban

adhatók egyetlen adagban vagy több kisebb adagra osztva (így például 1-4 adagra osztva a nap során), azonban a dózis nagysága szükségszerűen függ a kezelt betegről, ennek testtömegétől és állapotától, valamint a beadás útjától. Legelőnyösebb azonban a mintegy 3 mg/kg/nap és mintegy 60 mg/kg/nap közötti dózis. Ezen adatoktól azonban el lehet térni, függően a kezelt emlős, hal vagy madár fajtájától, a kezelt betegnek az adott gyógyszerrel szemben mutatott egyéni válaszától, valamint a választott gyógyászati készítmény típusától, a kezelés gyakoriságától és időtartamától. Némely esetben a fent megadott dózistartományok alatti értékek is teljesen elegendőek lehetnek, ezzel szemben más esetekben a megadottaknál nagyobb dózisok is adhatók anélkül, hogy káros mellékhatások lépnének fel, feltéve, ha ezen nagyobb dózisokat először kisebb adagokra felosztva adjuk be a nap során.

A hatóanyagokat adhatjuk önmagukban vagy gyógyászatilag megfelelő vivőanyagokkal vagy hígítószerrel kombinálva és a fentiekben említett módokon beadva, ezen kezelés történhet egyetlen dózissal vagy több adag segítségével. Közelebbről, a hatóanyagok adhatók igen különböző dózissalakokban, és ezek kombinálhatók különböző gyógyászatilag megfelelő közömbös vivőanyagokkal; így készülhetnek tabletták, kapszulák, gyógycukorkák, keménycukorkák, porok, sprayk, krémek, kenetek, kúpok, zselék, gélek, paszták, lemosó oldatok, kenőcsök, vizes szuszpenziók, injekciós oldatok, elixírek, szirupok és hasonló formájában. Ezen vivőanyagokhoz tartoznak a szilárd hígítószerrel vagy töltőanyagok, steril vizes közegek, valamint a különböző, nem toxikus szerves oldószerek és hasonlóak. Ezen túlmenően, az orális gyógyászati készítmények megfelelően édesíthetők és/vagy ízesíthetők. Általában a hatóanyag ezen dózissalakokban mintegy 5,0 % és mintegy 70 tömeg% között lehet.

Orális beadás céljára készülhetnek különböző vivőanyagokat tartalmazó tabletták, ahol a vivőanyagként jelen lehet mikrokristályos cellulóz, nátrium-citrát, kalcium-karbonát, dikalcium-foszfát vagy glicin, továbbá jelen lehetnek különböző szétesést elősegítő anyagok, mint keményítő (előnyösen kukorica-, burgonya- vagy tapióka keményítő), aglinsav, bizonyos komplex szilikátok, a granuláláshoz alkalmazhatók megkötőszerek, mint poli(vinil-pirrolidon), szacharóz, zselatin és akácia. Ezen túlmenően, a tabletták tartalmazhatnak csúsztatószereket, mint magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot és/vagy talkumot, amely anyagok nagyon hasznosak a tablettázás szempontjából. Hasonló vegyületek alkalmazhatók a zselatin kapszulákban is töltőanyagként; ezen anyagok közül megemlíthjük a laktózt vagy tejcukrot is, valamint a nagy molekulatömegű poli(etilénglikol)okat. Amennyiben orális beadásra vizes szuszpenziót és/vagy elixíreket készítünk, úgy a hatóanyagot kombinálhatjuk különböző édesítőszerrel vagy ízanyagokkal, színezékekkel vagy festékekkel, és amennyiben szükséges, emulgeáló szerekkel és/vagy szuszpendáló szerekkel, hígítószerként alkalmazható víz, etanol, propilénglikol, glicerin, valamint ezek kombinációi is.

A parenterális beadásra szánt, hatóanyag tartalmú oldatok készülhetnek szesámolajjal vagy földimogyoró-olajjal vagy vizes etanolos vagy propilénglikolos oldat formájában. Előnyös lehet a ciklodextrin származék, mint a β -ciklodextrin-szulfobutil-éter-nátriumsó alkalmazása is (lásd az 5 134 127 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást). A vizes oldatok célszerűen tartalmazhatnak pufferanyagokat is és az oldószert először is izotóniássá tehetjük. Ezen vizes oldatok eredményesen alkalmazhatók intravénás injekcióként. Az olajos oldatok célszerűen alkalmazhatók intraartikuláris, intramuszkuláris és szubkután injekciók céljára. Ezen

oldatokat steril körülmények között készítjük a szakember számára jól ismert standard gyógyszer technológiai körülmények között.

A találmány szerinti hatóanyagok adhatók ezen kívül helyi kezelés formájában is, erre a célra készülhetnek krémek, zselék, gélek, paszták, tapaszok, kenőcsök és hasonló, a szokásos gyógyszer technológiai gyakorlattal összhangban.

A humán betegektől eltérően, az állatoknak, mint szarvasmarhának vagy a háziállatoknak a hatóanyagot adhatjuk orálisan, az állatok táplálékához keverve vagy folyékony gyógyszerként.

A találmány szerinti vegyületek adhatók liposzóma leadási rendszer formájában is, így kisméretű unilamelláris vezikulumok, nagyméretű unilamelláris vizikulumok, valamint multilamelláris vezikulumok formájában. A liposzómák készülhetnek különböző foszfolipidekből, így koleszterinből, sztearil-aminból vagy foszfatidil-kolinból kiindulva.

A hatóanyag köthető különböző oldható polimerekhez is, mint a célbajutást elősegítő gyógyszer vivőanyagokhoz. Ezen polimerekhez tartoznak a poli(vinil-pirrolidon), a pirán-kopolimerek, polihidroxil-propil-metakril-amid-fenil, a polihidroxil-etil-aszpartamid-fenol vagy polietilén-oxid-polilizin, ami palmitoilcsoportokkal lehet szubsztituálva. Ezen túlmenően a hatóanyagok kapcsolhatók biológiailag lebontható polimerekhez, ami hasznos lehet a szabályozott hatóanyagleadás szempontjából; biológiailag lebontható polimerként alkalmazható például politejsav, poliglikolsav, politejsav és poliglikolsav kopolimerek, poliepszilon-kaprolakton, polihidroxil-vajsav, poliortoészterek, poliacetálok, poli-dihidropiránok, policiano-akrilátok, valamint a hidrogélek keresztkötéses vagy amfipatikus tömbkopolimerjei. A meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmazó különböző gyógyászati készítmények előállítására a

szakemberek számára jól ismert módon történhet [lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 18. kiadás (1990)].

A találmány szerinti megoldást az alábbi előállítási műveletek és példák részletesen szemléltetik. A példákban és előállítási műveleteknél említett szobahőmérséklet mintegy 20°C és 25°C közötti hőmérsékletet jelöl.

1. példa

2,2-Dimetil-propionsav-2-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-E-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofur-1-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil))-propenil)-fenil-észter

245 mg (0,376 mmól) 3-(4-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-E-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofur-2-il-oxi)-3-hidroxi-fenil)-2-metil-N-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]-dioxol-5-il)-akrilamid 1,5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 21 mg (0,436 mmól) nátrium-hidridet adunk (olajjal készült 60 %-os diszperzió). Az elegyet -5°C hőmérsékleten 10 percig nitrogénatmoszférában keverjük. -5°C hőmérsékleten 66 µl (0,527 mmól) trimetil-acetil-kloridot adunk az oldathoz, majd -5°C-on 1,5 óra hosszat keverjük. Az oldószert ezután ledesztillálva és a maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, 20 % MeOH/CH₂Cl₂) 151 mg cím szerinti vegyülethez jutunk. TS m/e: 735 (M⁺).

2. példa

Foszforsav-dibenzil-(2-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-E-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil))-propenil)-fenil-észter

100 mg (0,154 mmól) 3-(4-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-E-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofur-2-il-oxi)-3-hidroxi-fenil)-2-metil-N-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]-

dioxol-5-il)-akrilamid 2 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához 8,6 mg nátrium-hidridet adunk (olajjal készült 60 %-os diszperzió formájában). Az oldatot 0°C hőmérsékleten 5 percig keverjük, majd 120 mg (0,215 mmól) tetrabenzil-pirofoszfátot adunk hozzá. Az elegyet ezután 2 óra hosszat keverjük, majd telített nátrium-klorid-oldat hozzáadása után etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂, 20 % MeOH/CH₂Cl₂) 52 mg cím szerinti vegyülethez jutunk. TS m/e: 911 (M⁺).

3. példa

Foszforsav-mono-2-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-E-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahydrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il)-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter

95 mg (0,105 mmól) foszforsav-dibenzil-2-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-E-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahydrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il)-karbamoil)-propenil)-fenil)-észtert és 168 mg (2,1 mmól) 1,4-ciklohexadiént, valamint 95 mg 10 %-os aktívszenes palládiumot nitrogénatmoszférában 20 óra hosszat keverünk. A reakcióelegyet ezután Celiten átszűrjük és ledesztilláljuk. A maradékot reverz fázisú kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO₂ 30 % metanol/víz) 63 mg cím szerinti vegyülethez jutunk. TS m/e: 731 (M⁺).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói vagy szolvátjai, ahol a képletben

a értéke 0 vagy 1;

b értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R^2 jelentése metilcsoport;

R^3 jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben 1-3 szubsztituenset hordozhat, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, nitro-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-C(O), (1-6 szénatomos alkil)-amino-C(O), 6-10 szénatomos aril-, 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-, 2-9 szénatomos heteroaril- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal lehet szubsztituálva;

X jelentése $(R^4O)_2P(O)-$, $(R^4O)S(O)_n-$, 6-10 szénatomos aril-C(O), 2-9 szénatomos heteroaril-(CO), 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-C(O), $(R^7)_2N(CHR^5)C(O)-$, R^6 -piridínium-(1-6 szénatomos acil)-, $(R^8)_3N^+(1-6 \text{ szénatomos acil})-$, 1-6 szénatomos acil-, 6-10 szénatomos aril-(1-3 szénatomos acil)-, 2-9 szénatomos heteroaril-(1-3 szénatomos acil)- vagy 2-9 szénatomos heterociklil-alkil-(1-3 szénatomos acil)-csoport;

ahol n értéke 1 vagy 2;

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy alkálifématom;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet hidroxil-, amino-C(O)-, tio-, metiltio-, karboxil- vagy aminocsoporttal; 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet hidroxilcsoporttal; vagy 2-9 szénatomos heteroarilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)₂-amino-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-C(O)- vagy (1-6 szénatomos alkil)-amino-C(O);

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril- vagy 6-10 szénatomos aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Y jelentése CH- vagy N;

Z jelentése oxigénatom- vagy NR^{12} , ahol R^{12} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 6-10 szénatomos arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben Y jelentése CH, úgy a értéke 1; és

azzal a feltétellel, hogy amennyiben Y jelentése nitrogénatom, úgy a értéke 0.

2. 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében Y jelentése nitrogénatom, a értéke 0, Z jelentése oxigénatom és b értéke 1.

3. 2. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R^1 jelentése hidroxilcsoport, X jelentése $(R^4O)_2P(O)-$ és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom.

4. 2. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, X jelentése $(R^4O)_2P(O)-$ és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom.

5. 2. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében X jelentése R^6 -piridínium-(1-3 szénatomos acil)- vagy $(R^4O)S(O)_n^-$, ahol n értéke 2 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom.

6. 1. igénypont szerinti vegyület, ahol a képletben Y jelentése CH, a értéke 1, Z jelentése oxigénatom, b értéke 0, X jelentés $(R^4)O_2P(O)^-$, továbbá R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom.

7. 1. igénypont szerinti vegyület, ahol a képletben Y jelentése CH, a értéke 1, Z jelentése oxigénatom, b értéke 0, továbbá X jelentése R^6 -piridínium-(1-3 szénatomos acil)-csoport vagy $(R^4O)S(O)_n^-$, ahol n értéke 2 és R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom.

8. 1. igénypont szerinti vegyület az alábbiak közül választva:

foszforsav-mono-(2-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-Z-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxihexahidro-benzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter,

foszforsav-mono-(2-(5-(1-(3-klór-4-fluor-benzil-oxi-E-imino)-etil)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter,

foszforsav-mono-(2-(5-(1-(3-klór-benzil-oxi-E-imino)-etil)-4-hidroxi-tetrahidrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter,

foszforsav-mono-(2-(5-(1-(3-fluor-benzil-oxi-E-imino)-etil)-4-hidroxi-tetrahidrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenzo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter,

- foszforsav-mono-(2-(5-(3-(2-klór-4-fluor-fenoxi)-1-metil-propenil)-3,4-dihidroxi-
- -tetrahidrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenczo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-
- propenil)-fenil)-észter és

foszforsav-mono-(2-(5-(3-(2-klór-4-fluor-fenoxi)-1-metil-propenil)-4-hidroxi-tetrahidrofur-2-il-oxi)-5-(2-(4,6,7-trihidroxi-hexahidrobenczo[1.3]dioxol-5-il-karbamoil)-propenil)-fenil)-észter.

9. Gyógyászati készítmények baktérium fertőzések, protozoon fertőzések, valamint baktérium- és protozoon fertőzésekkel kapcsolatos rendellenességek kezelésére emlősöknél, halaknál vagy madaraknál, amely készítmények terápiásan hatásos mennyiségben 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmaznak.

10. Eljárás bakteriális és protozoon fertőzés, valamint baktérium- és protozoon fertőzéssel kapcsolatos rendellenességek kezelésére emlősöknél, halaknál vagy madaraknál, azzal jellemezve, hogy az említett emlősnek, halnak vagy madárnak terápiásan hatásos mennyiségben 1. igénypont szerinti vegyületet adunk.

A meghatalmazott:

Dr. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 143
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

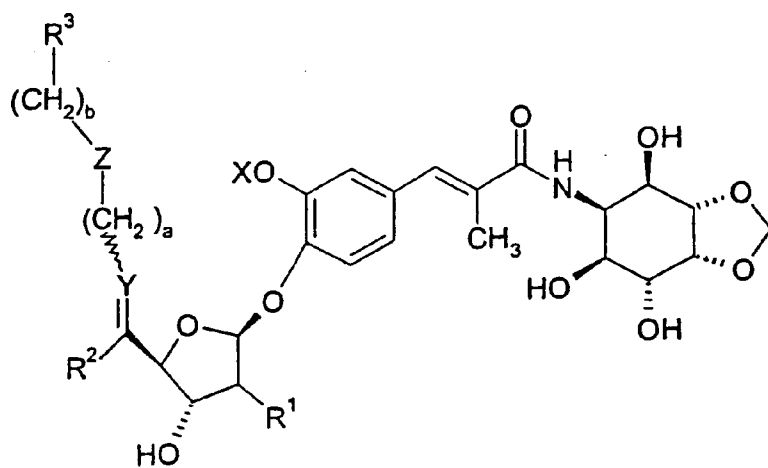
P 0 2 0 3 2 2 3

1/5

35425

74.400/SZE

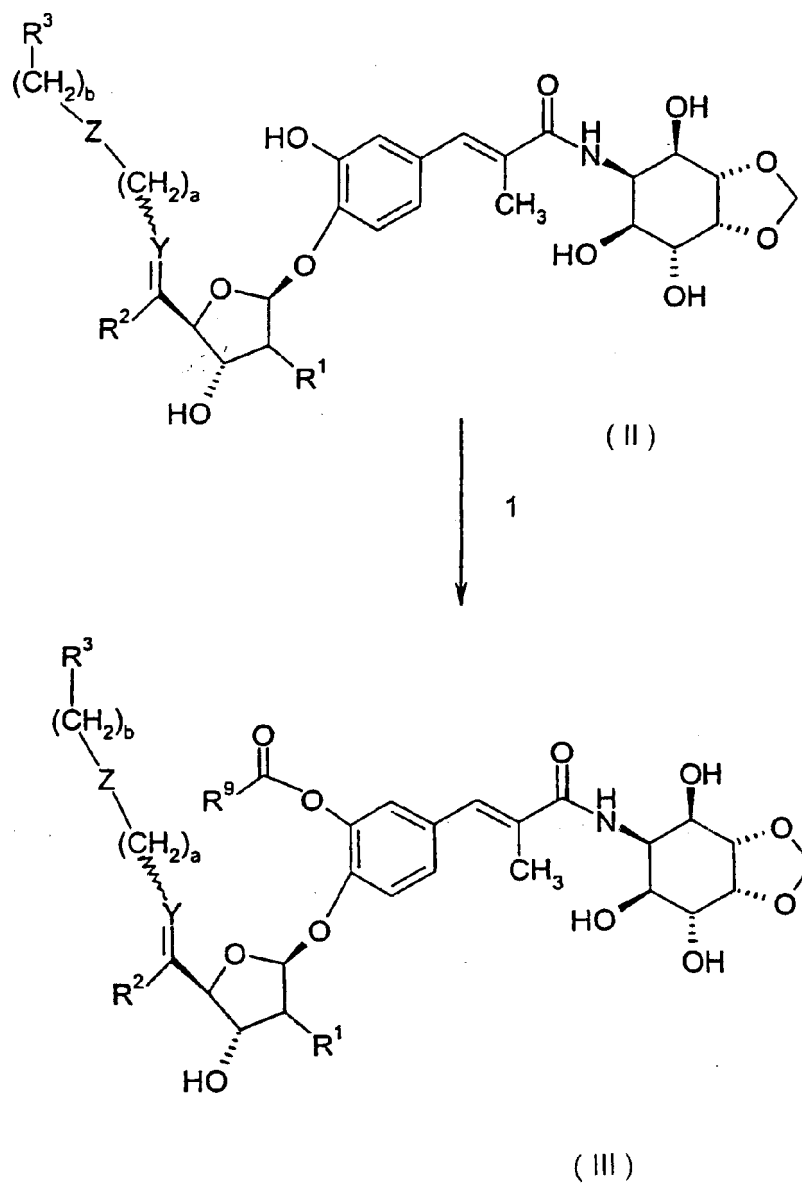
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(1)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

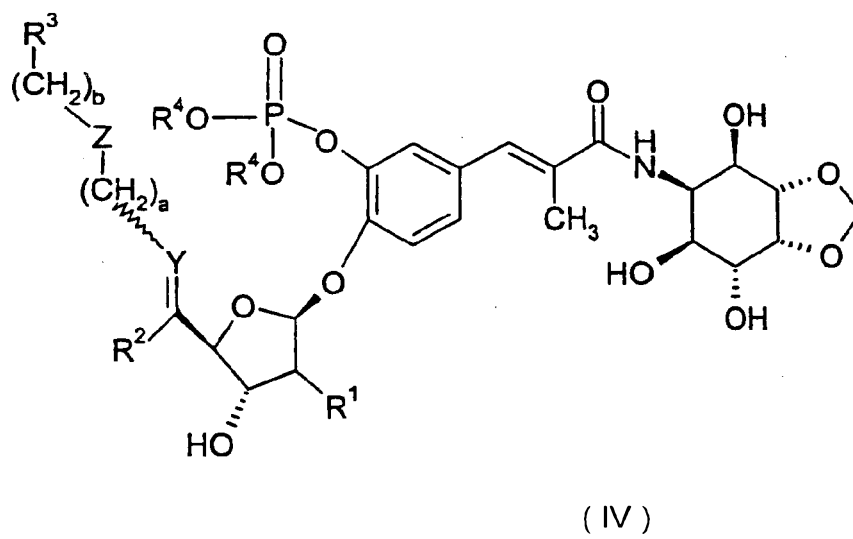
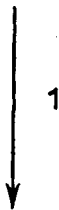
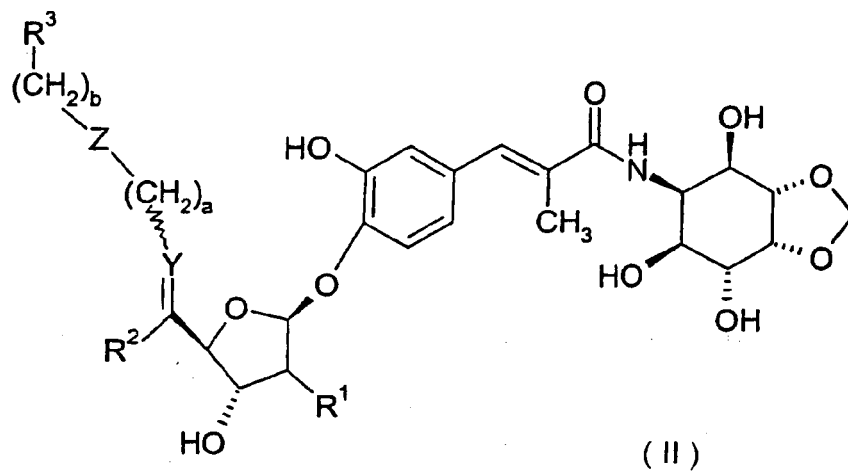
1. Reakcióvázlat



P02 03223

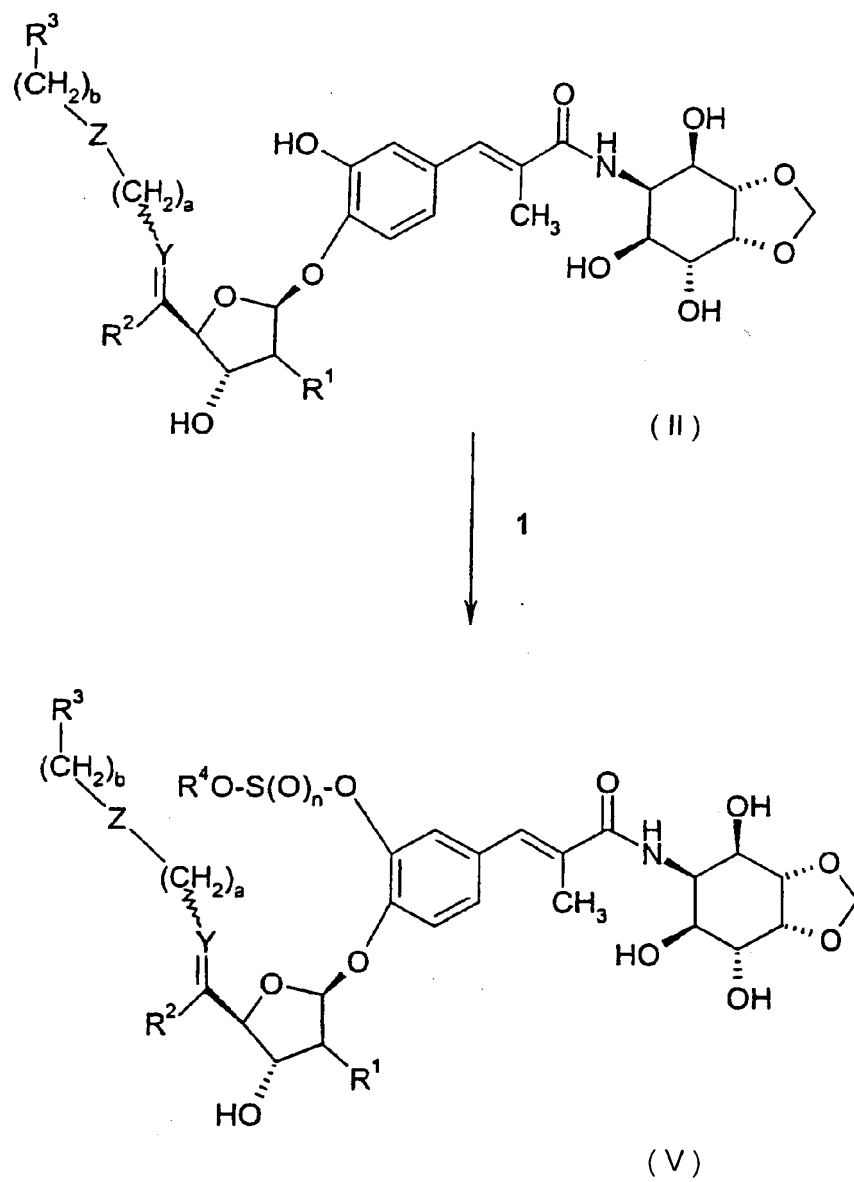
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. Reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3. Reakcióvázlat



4. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

