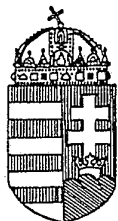


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 371 B

(21) A bejelentés száma: 1742/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 02. 23.
(30) Elsőbbségi adatok:
87/04847 1987. 03. 02. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 88/00129
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 88/06600

(51) Int. Cl.⁵

C 07 K 9/00
A 61 K 37/02

(40) A közzététel napja: 1990. 04. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 04. 28. SZKV 92/04

(72) Feltalálók:

Malabarba, Adriano, Binasco/Milánó (IT)
Tarzia, Giorgio, Verona (IT)

(73) Szabadalmaz:

Gruppo Lepetit S.p.A., Milánó (IT)

(54) **Eljárás teikoplanin vegyületek szubsztituált alkilamid származékainak előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új teikoplanin-amid vegyületek és addíciós sóik előállítására.

Az (I) általános képletben

R hidrogénatom,

Y -NH-alk-W általános képletű csoport, ahol

alk 1-5 szénatomszámú egyenes szénláncú alkilencsoport, amely -CONR¹R² csoporttal szubsztituált,

W hidrogénatom, -NR⁴R⁵ vagy -CONR⁶R⁷ csoport,

A, B és X jelentése hidrogénatom vagy

A jelentése N-(10-11 szénatomszámú acil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, ahol az acilcsoport lehet Z-4-decenoil-csoport, 8-metil-nanoil-csoport, dekanoilcsoport, 8-metil-dekanoil-csoport és 9-metil-dekanoil-csoport;

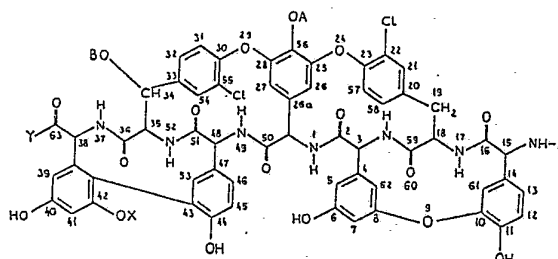
B jelentése N-acetil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport;

X jelentése alfa-D-mannopiranozil-csoport.

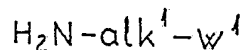
A találmány szerint úgy járnak el, hogy az (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése hidroxil-csoport és R jelentése hidrogénatom vagy aminocsoport védőcsoport, a (IX) általános képletű aminnal amidálási reakcióban reagáltatják.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek antibakteriális hatással rendelkeznek és elsősorban Gram-pozitív baktériumokkal szemben aktívak. A vegyületek humán és állatgyógyászatban alkalmazhatók.

A leírás terjedelme: 48 oldal (ezen belül 20 lap ábra)



(I)



(IX)

HU 205 371 B

A találmány tárgya eljárás teikoplanin új, (I) általános képletű, szubsztituált alkilamid származékainak és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, ahol az általános képletben

R jelentése hidrogénatom,

Y jelentése (II) általános képletű csoport, ahol „alk” jelentése 1–5 szénatomszámú egyenes szénláncú alkilcsoport, amely az egyik alkilén-szénatomon (III) általános képletű amino-karbonil-csoporttal szubsztituált, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom,

R² jelentése 1–5 szénatomszámú alkilcsoport, amely egy szubsztituenszt tartalmaz, amely lehet: hidroxilcsoport, merkaptocsoport, (1–4 szénatomszámú)-alkoxi-karbonil-csoport, aminocsoport, (1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-csoport, di(1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-csoport, egy 5 vagy 6 tagú aromás nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, vagy egy 6 tagú, telített nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amelyben a gyűrű két atomja 1–3 szénatomszámú alkilénláncsal van áthidalva; vagy

R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal együtt egy pirrolidino-, morfolino-, piperidino-, piperazino-, tiomorfolinogyűrűt alkot;

W jelentése hidrogénatom, egy (V) általános képletű csoport, vagy egy (VI) általános képletű csoport, ahol:

R⁴ jelentése hidrogénatom,

R⁵ jelentése hidrogénatom, benzil-oxi-karbonil-csoport,

R⁶ jelentése hidrogénatom,

R⁷ jelentése hidroxil-(2–4 szénatomszámú)-alkil-csoport, merkaptó-(2–4 szénatomszámú)-alkil-csoport, (1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-(2–4 szénatomszámú)-alkil-csoport, di(1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-(2–4 szénatomszámú) alkil-csoport, piridil-(1–4 szénatomszámú)-alkil-csoport; vagy

R⁶ és R⁷ a közbezárt nitrogénatommal együtt egy pirrolidino-, morfolino-, piperidino-, piperazino-, tiomorfolinogyűrűt alkot,

A, B és X jelentése hidrogénatom, vagy

A jelentése -N-(10–11 szénatomszámú)-alifás-acil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, ahol az acilcsoport Z-4-decenoil-, 8-metil-nonanoil-, dekanoil-, 8-metil-dekanoil- vagy 9-metil-dekanoil-csoport;

B jelentése -N-acetil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport; és

X jelentése alfa-D-mannopiranozil-csoport, azzal a feltétellel, hogy

ha W jelentése (V) általános képletű csoport, ebben „alk” jelentése legalább két szénatomot tartalmazó lineáris alkilcsoport, és azzal a további feltétellel, hogy

ha az R² csoport szubsztituense hidroxil-, merkaptó-, amino-, (1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-, di(1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-csoport,

akkor az R² jelentése legalább 2 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

A teikoplanin a korábban teichomicinnak nevezett antibiotikum nem regisztrált nemzetközi neve, amelyet 5 szén, nitrogén és szervesen sóforrást tartalmazó táptalajon történő Actinoplanes teichomyceticus nov. törzs, ATCC 31121, tenyésztéssel állíthatunk elő (4 239 751 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). A fenti szabadalmi leírásban leírtak szerint a 10 Teichomicin A₁, A₂ és A₃ komplex antibiotikumot az elválasztott táptalajból alkalmas, vízzel nem elegyedő oldószerrel végzett extrakcióval nyerhetjük ki, majd szokásos eljárással az extraháló oldószerből kicsapjuk.

Az izolált antibiotikum komplex fő komponensét, a 15 Teichomicin A₂-t, ezután oszlopkromatográfia segítségével a többi faktortól Sephadex adszorbensen elválasztjuk.

A 2 121 401 számú nagy-britanniai közzétett szabadalmi leírás szerint a Teichomicin A₂ antibiotikum 5 igen közeli szerkezetű, együttesen előállított alkotóelem keveréke.

Újabb szerkezetvizsgálat szerint a teikoplanin (korábban Teichomicin A₂) fő 1, 2, 3, 4 és 5 komponensét az (I) általános képlettel írhatjuk le, ahol az általános képletben R jelentése hidrogénatom, Y jelentése hidroxilcsoport, A jelentése N-(10–11 szénatomszámú alifás acil)-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, B jelentése N-acetil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, X jelentése alfa-D-mannopiranozil-csoport.

Részletesebben a teikoplanin A₂ 1. komponensében a 10–11 szénatomszámú alifás acilcsoport Z-4-decenoilcsoport, a 2. komponensben 8-metil-nonanoil-csoport, a 3. komponensben dekanoilcsoport, a 4. komponensben 8-metil-dekanoil-csoport, és az 5. komponensben 9-metil-dekanoil-csoport.

Válmennyi cukormolekula, amennyiben jelen van a molekulában a teikoplanin alapvázhoz O-glikozidkötéssel keresztül kapcsolódik.

Ezen túlmenően kimutatták, hogy a teikoplanin, akár valamelyik tiszta faktora vagy ezen faktorok bármely arányú keveréke, egységes antibiotikumtermékké alakítható egy vagy két cukorcsoport szelektív hidrolízisével. Ezeket L 17054 antibiotikumnak és L 17046 antibiotikumnak nevezik és a 119 575 számú európai közzétett szabadalmi leírásban és a 119 575 számú európai közzétett szabadalmi leírásban ismertették.

Az L 17054 antibiotikum előállítására alkalmazott előnyös hidrolízis körülményei: 0,5 n sósav alkalmazása körülbelül 70–90 °C-on általában 15–90 perc időtartamig.

Az L 17054 antibiotikumot a fenti (I) általános képlettel jellemezhetjük, ahol az általános képletben Y jelentése hidroxilcsoport, R és A jelentése hidrogénatom,

B jelentése N-acetil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport,

X jelentése alfa-D-mannopiranozil-csoport, ahol a cukormolekulák a peptid alapvázhoz O-glikozidkötéssel keresztül kapcsolódnak.

Az L 17046 antibiotikum előállítására alkalmas előnyös hidrolízis körülményei: 1–3 n sósav körülbelül 50–90 °C hőmérsékleten általában 30–60 perc időtartamig.

Az L 17046 antibiotikum a fenti (I) általános képlettel jellemezhető, ahol az általános képletben Y jelentése hidroxilcsoport, R, A és X jelentése hidrogénatom és B jelentése N-acil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, ahol a cukormolekula a peptidálvázhoz O-glükozidkötésen keresztül kapcsolódik.

Amennyiben valamennyi cukormolekula-részt szelektíven lehasítjuk az alap teikoplanin-molekuláról az L 17392 nevű antibiotikum aglikonmolekulát kapjuk, amelyet degliko-teikoplaninnak is neveznek és amely a fenti (I) általános képlettel jellemezhető, ahol az általános képletben R, A, B és X jelentése hidrogénatom, Y jelentése hidroxilcsoport. Ezt a szelektív hidrolízis eljárást a 146 053 számú európai közzétett szabadalmi leírásban írták le.

Egy azonos szerkezettel rendelkező antibiotikumot írtak le A 41030 B faktor néven a 0 090 578 számú európai közzétett szabadalmi bejelentésben. Ezt a vegyületet mikrobiológiai eljárással nyerték, amelynek során *Streptomyces virginiae* NRRL 12525 vagy *Streptomyces virginiae* NRRL 15156 törzset fermentáltak alkalmas táptalajon, majd komponenseit izolálták és tisztították, valamint elválasztották és A 41030 antibiotikumot nyerték, amely legalább hét faktor elegye, amelyek közül az A 41030 antibiotikum a B faktor.

Valamennyi fent leírt vegyület, azaz a teikoplanin, a teikoplanin A₂ komplex, a teikoplanin A₂ 1. komponense, a teikoplanin 2. komponense, a teikoplanin 3. komponense, a teikoplanin 4. komponense, a teikoplanin 5. komponense az L 17054 antibiotikum és ezen bármely arányú keveréke alkalmas kiindulási anyag a találmány szerinti eljárással előállított szubsztituált alkilamid-származékok előállítására. A találmány szerinti eljárás leírásában a „teikoplanin kiindulási anyag” elnevezés alatt bármely fenti kiindulási anyagot értünk. Azaz ez a kiindulási anyag lehet, a 4 239 751 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint előállított teikoplanin, ennek bármely tisztított formája, teikoplanin A₂ komplex, (I) általános képletű vegyület, ahol az általános képletben R jelentése hidrogénatom, Y jelentése hidroxilcsoport, A jelentése hidrogénatom vagy N-(10–11 szénatomszámú alifás acil)-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, B jelentése hidrogénatom vagy N-acetil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, X jelentése hidrogénatom vagy alfa-D-mannopiranozil-csoport, azzal a feltétellel, hogy B jelentése csak akkor hidrogénatom, ha A és X jelentése ugyancsak hidrogénatom és X jelentése csak akkor hidrogénatom, ha A jelentése is hidrogénatom, valamint ezek sói, vagy bármely arányú keverékei.

A találmány tárgya eljárás bármely (I) általános képletű szubsztituált alkilamid vagy ilyen vegyület és fent leírt teikoplanin kiindulási anyag bármilyen arányú keverékének előállítására.

Az „alkilcsoport” elnevezés alatt önmagában vagy szubsztituensekkel együttesen egyenes és elágazó

szénláncú szénhidrogéncsoportokat értünk: részletebben az „1–5 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú alifás szénhidrogéncsoportokat értünk, amelyek lehetnek például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, 1-metil-etilcsoport, butilcsoport, 1-metil-propil-csoport, 1,1-dimetil-etil-csoport, pentilcsoport, 1-metil-butil-csoport, 2-metil-butil-csoport; hasonlóan az „1–4 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogénláncokat, mint például a fent leírt 1–4 szénatomszámú alkilcsoportokat értünk.

A „lineáris 1–5 szénatomszámú alkilcsoportok” elnevezés alatt a találmány szerinti eljárás leírásában egyenes szénláncú 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat értünk, mint például:

metilcsoport,
etilcsoport,
propilcsoport,
butilcsoport,
pentilcsoport.

A korábban leírtaknak megfelelően az „alk” elnevezés alatt bármely lineáris alkilcsoportot értünk, amely az egyik metilénegységén (III) általános képletű amino-karbonil-szubsztituenset tartalmaz.

Az „5–6 tagú aromás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport” elnevezés alatt 5–6 tagú egy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoportokat értünk. Ilyen gyűrűk lehetnek például a piridin, a pirrol.

Amennyiben az 5–6 tagú nitrogéntartalmú heterociklusos csoport teljesen telített az elnevezésbe beleértjük azokat a heterociklusos csoportokat, amelyekben két gyűrűatomot 1–3 szénatomszámú alkilcsoport hidal át. Ilyen áthidalt gyűrűs csoportok lehetnek például:

1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
1-aza-biciklo[2.2.1]heptán,
1-aza-biciklo[3.2.1]oktán,
8-aza-biciklo[3.2.1]oktán,
3-aza-biciklo[3.2.1]oktán,
1-aza-biciklo[3.3.1]nonán,
9-aza-biciklo[3.3.1]nonán,
3,8-diaza-biciklo[3.2.1]oktán,
2-aza-biciklo[2.2.1]heptán,
2-aza-biciklo[2.2.2]oktán.

Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek közé sorolhatók azok, amelyekben az (I) fenti általános képletben egy vagy több (VII) általános képletű, (V) általános képletű vagy (VIII) általános képletű aminocsoport található, amely csoportok az alábbi aminok valamelyikéből származtathatók le:

3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
2-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
6-metil-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
3-etil-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
4-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
3-propil-amin-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
4-amino-N-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
2-metil-amin-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán,
3-amino-1-aza-biciklo[2.2.1]heptán,
3-metil-amin-1-aza-biciklo[3.2.1]oktán,

3-metil-3-amino-8-aza-biciklo[3.2.1]oktán,
 3-amino-8-etil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktán,
 2-metil-amino-8-aza-biciklo[3.2.1]oktán,
 3-etil-amino-3-aza-biciklo[3.2.1]oktán,
 4-amino-1-aza-biciklo[3.3.1]nonán,
 3-metil-amino-1-aza-biciklo[3.3.1]nonán,
 9-metil-3-amino-9-aza-biciklo[3.3.1]nonán,
 2-metil-5-amino-2-aza-biciklo[2.2.1]heptán,
 5-amino-2-metil-2-aza-biciklo[2.2.2]oktán.

A leírásban, hacsak másképp nem jelezzük, a „halogénatom” elnevezés alatt fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot értünk.

Az eljárás bemutatására az I. táblázatban (lásd a mellékletet) bemutatjuk az (I) általános képletet alkotó „alk” elnevezés, (VII) általános képletű csoport, (V) általános képletű csoport és (VIII) általános képletű csoport példáit, melyek közül azonban nem mindegyik képezi a találmány tárgyát.

A találmány szerinti eljárással előállított előnyös (I) általános képletű vegyületeknél R^1 jelentése hidrogénatom, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^2 szubsztituensének jelentése hidroxilcsoport, merkaptocsoport, aminocsoport, (1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-csoport, di(1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-csoport, R^2 csoport jelentése legalább két szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek savakkal szokásos eljárásokban savaddíciós sókat képezhetnek, mivel a teikoplaninváz 15-helyzetében szabad aminocsoportot tartalmaznak.

Ezen túlmenően azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben W jelentése (V) általános képletű csoport és/vagy a (III) és (VI) általános képletű csoport, további aminocsoportot tartalmaznak további bázikus helyekkel rendelkeznek, amelyek savakkal savaddíciós sókat képezhetnek. Ezen túlmenően azok az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek, amelyek a (VI) általános képletű csoportban szabad savcsoportot tartalmaznak, bázisokkal bázisaddíciós sókat képezhetnek.

Általában azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek savas és bázikus csoportot is tartalmaznak belső sókat képezhetnek. A találmány szerinti leírásban a „belső só” formát a „nem só” forma körébe soroljuk.

A találmány szerinti vegyületek előnyös addíciós sói a gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós és/vagy bázisaddíciós sók. A „gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós és/vagy bázisaddíciós só” alatt olyan sókat értünk, amelyeket olyan savakkal és/vagy bázisokkal képezünk, amelyek biológiai, gyártási és formálási szempontból a gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelő feltételeket kielégítik, valamint állatok növekedését serkentő eljárásokban alkalmazhatók.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek alkalmas savaddíciós sói, amelyeket standard reakciókkal szerves és szervetlen savakkal, például a sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, ecetsavval, trifluor-ecetsavval, triklor-ecetsavval, borkósavval, citromsavval, aszkorbinsavval, tejsavval, maleinsavval, fumársavval, palmitin-

savval, kólsavval, pamoinsavval, mukonsavval, kámforsavval, glutársavval, glikolsavval, ftálsavval, borostyánkőssavval, laurilsavval, sztearinsavval, szalicilsavval, metánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, szorbinsavval, pikrinsavval, benzoessavval, cinnaminsavval és hasonló savakkal képezhetünk.

Az alkalmazható bázisok például lehetnek alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, mint például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid és kalcium-hidroxid; ammónia és szerves alifás, aliciklusos vagy aromás aminok mint, például metil-amin, dimetil-amin, trimetil-amin, trietil-amin és pikolin.

Addíciós sók képezhetőek aminosavakkal amennyiben a találmány szerinti (I) általános képletű teikoplaninvegyület egy (vagy több) savcsoportot és/vagy egy (vagy több) szabad aminocsoportot tartalmaz. Ilyen sóképzésben alkalmazható aminosavak például a glicin, az alanin, a valin, a prolin, a lizin, a leucin, az izoleucin, az arginin, az aszparaginsav, a glutaminsav, a metionin és hasonlók. A találmány szerinti eljárásba beleértjük a szabad amino- vagy nem sóforma vegyületek addíciós sókká történő átalakítási eljárását.

Például az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületet a megfelelő savaddíciós vagy bázisaddíciós sóvá alakíthatjuk a nem sóforma vizes oldószerben történő oldásával, majd kis moláris feleslegben alkalmazott választott savval vagy bázissal történő reagáltatásával. A kapott szuszpenziót vagy oldatot ezután liofilizáljuk és így nyerjük ki a kívánt sót. Néhány esetben a liofilizálás helyett a végtermék sóforma az elegyből is kicsapható vízzel elegyedő oldószer hozzáadásával.

Abban az esetben, amennyiben a sóforma egy szerves oldószerben nem oldható, de a nem sóforma ebben az oldószerben oldható, a sóformát a szerves oldatból a nem sóforma szerves oldatához sztöchiometrikus mennyiségű vagy kis moláris feleslegű választott sav vagy bázis hozzáadása után szűréssel nyerhetjük ki.

A szabad nem sóformát a megfelelő sav vagy bázisaddíciós só formából a só vizes oldószerben történő oldásával, majd az oldat pH-értékének olyan módosításával, aminek révén az aminosav vagy nem sóforma visszaáll, állíthatjuk elő. A terméket ezután például szerves oldószerrel végzett extrakcióval nyerhetjük ki vagy más sav vagy bázisaddíciós sóvá alakíthatjuk a kívánt új sav vagy bázis hozzáadásával és a fent leírt feldolgozás alkalmazásával. Esetenként a fenti eljárás után a visszanyert terméket sótalánítási eljárásnak kell alávetni.

Erre a célra például szabályozott pórusméretű polidextránnyal (például Sephadex L H 20-on) vagy szililezett szilikagélen végzett oszlopkromatográfiás eljárás alkalmazható. Miután a nemkívánatos sókat vizes eluenssel eluáljuk a kívánt termék lineáris gradiens vagy lépésenkénti gradiens víz és poláris vagy apoláris szerves oldószerrel eluenssel, mint például acetonitril/víz 50:50–100% acetonitril-eluenssel végzett kromatográfia segítségével nyerhető ki.

Mint a szakirodalomban ismert a sóképzés akár gyógyszerészetileg elfogadható savakkal (bázisokkal) vagy gyógyszerészetileg nem elfogadható savakkal (bá-

zisokkal) mint szokásos tisztítási eljárás is alkalmazható. A kialakítás és izolálás után az (I) általános képletű vegyület sóformája a megfelelő nem sóformává vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítható.

Néhány esetben az (I) általános képletű vegyület savaddíciós sója vízben és hidrophil oldószerekben jobban oldható és megnövelt kémiai stabilitással rendelkezik.

Azonban mivel az (I) általános képletű vegyületek és sóik hasonló jellemzőkkel rendelkeznek amikor a találmány szerinti eljárás leírásában az (I) általános képletű vegyületek biológiai aktivitását írjuk le, ez gyógyszerészeti sóikra is vonatkozik és fordítva.

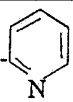
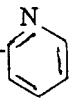
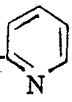

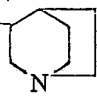
A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek mint felszintetikus baktériumellenes szerek alkalmaz-

hatók, amelyek főként Gram-pozitív baktériumokkal szemben hatásosak de Gram-negatív baktériumok ellen is alkalmazhatók.

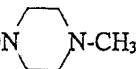
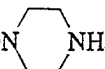
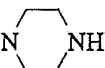




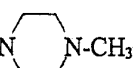
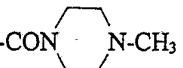


Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben R jelentése nem hidrogénatom bizonyos baktériumellenes hatással is rendelkeznek, de igen igen alkalmas közbenső termékei azon antibakteriális (I) általános képletű vegyületek előállításának, amelyekben R jelentése hidrogénatom.




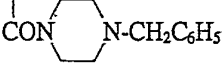
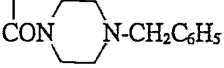
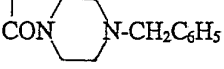
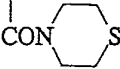
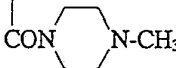
A II. táblázatban bemutatjuk néhány (I) általános képletű vegyület (ahol Y=NH-alk-W) szerkezetét anélkül, hogy ez a vegyületek körének limitált körét jelentené.

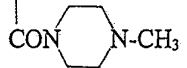
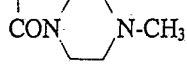




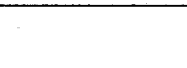
II. táblázat
Teikoplanin amidok [(I) általános képletű vegyületek]

Vegyület	A	Teikoplanin rész B	X	R	Y=NH-alk-W -alk-	W
1.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH- CONHCH ₂ - 	H
2.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH- CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	H
3.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₃ NH ₂	H
4.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H
5.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₂ - CONH(CH ₂) ₂ SH	-CONH(CH ₂) ₂ SH
6.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₂ - CONHCH ₂ - 	-CONHCH ₂ - 
7.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CON 	-NH ₂
8.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₂ SH	-NH ₂
9.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH 	-NH ₂
10.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	-NH ₂
11.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-(CH ₂) ₄ CH- CONH(CH ₂) ₃ NHCH ₃	-NH ₂
12.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-(CH ₂) ₄ CH- CONH(CH ₂) ₂ SH	-NHCOCH ₂ NH ₂

Vegyület	A	Teikoplanin rész B	X	R	Y=NH-alk-W -alk-	W
13.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}-$ $ $ $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N-CH}_3$	-NHCOCH ₂ NH ₂
14.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ $ $ $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NH}$	-CONH ₂
15.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	$-\text{CH}-$ $ $ $\text{CONH-CH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ $ $ $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$	H
16.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	$-\text{CH}-$ $ $ $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N-COCH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ $ $ NH_2	H
17.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$ $ $ $\text{CONH-CH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ $ $ $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	NH $ $ -NH-CH-NH_2
18.	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_4-$ $ $ $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$	H
19.	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_4-$ $ $ $\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H
20.	H	H	H	-COOC(CH ₃) ₃	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_4-$ $ $ $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$	H
21.	H	H	H	-COOC(CH ₃) ₃	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_4-$ $ $ $\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H
22.	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ $ $ $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{S}$	$\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{S}$
23.	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ $ $ $\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	-CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂
24.	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_4-$ $ $ $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{S}$	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
25.	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_4-$ $ $ $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$	-NH ₂
26.	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_4-$ $ $ $\text{CONHCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	-NH ₂
27.	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_4-$ $ $ $\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-NH ₂
28.	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ $ $ $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N-CH}_3$	-CON $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ N-CH ₃

Vegyület	Teikoplanin rész				Y=NH-alk-W -alk-	W
	A	B	X	R		
29.	H	H	H	H	-CH(CH ₂) ₂ - CON  N-CH ₃	-CONH ₂
30.	H	H	H	H	-CH(CH ₂) ₂ - CON  NH	-CONH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
31.	H	H	H	H	-CH(CH ₂) ₄ - CON  NH	-NHCH ₃
32.	H	H	H	H	-(CH ₂) ₄ CH- CONH(CH ₂) ₆ NH ₂	-NHCH ₃
33.	H	H	H	-COOC(CH ₃) ₃	-CH(CH ₂) ₂ - CON  S	-CON  S
34.	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₃ - CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	-CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂
35.	H	H	H	-COOC(CH ₃) ₃	-CH(CH ₂) ₄ - CON  S	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
36.	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - CON  O	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
37.	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - CONHCH ₂ COOC ₂ H ₅	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
38.	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
39.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	-N(C ₂ H ₅) ₂
40.	-GNHCOR ₃	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH- CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅)	H
41.	-GNHCOR ₅	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₂ - CON  N-CH ₃	-CON  N-CH ₃
42.	H	-GNHCOCH ₃	H	H	-CH(CH ₂) ₄ - CON  S	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
43.	H	-GNHCOCH ₃	H	H	-CH(CH ₂) ₄ - CON  S	-NH ₂
44.	-GNHCOR ₄	-GNHCOCH ₃	H	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₂ SH	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅

Vegyület	Teikoplanin rész				Y=NH-alk-W -alk-	W
	A	B	X	R		
45.	-GNHCOR ₄	-GNHCOCH ₃	H	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₂ SH	-NH ₂
46.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	H
47.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CON 	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
48.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CON 	-NH ₂
49.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH- CONHCH ₂ 	H
50.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH- CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	H
51.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
52.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NH ₂
53.	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - CON 	-NHCOOC(CH ₃) ₃
54.	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - CON 	-NH ₂
55.	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - CON 	-NHCH ₃
56.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	-NH ₂
57.	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂
58.	H	-GNHCOCH ₃	H	-COOC(CH ₃) ₃	-CH(CH ₂) ₄ - CON 	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
59.	-GNHCOR ₄	-GNHCOCH ₃	H	-COOC(CH ₃) ₃	-CH(CH ₂) ₄ - CONH(CH ₂) ₂ SH	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
60.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	-COOC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₄ CH- CON 	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅

Vegyület	Teikoplanin rész			R	Y=NH-alk-W -alk-	W
	A	B	X			
61.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	-COOC(CH ₃) ₃	$-(CH_2)_4CH-$ 	-NH ₂
62.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	-COOC(CH ₃) ₃	$-(CH_2)_4CH-$ 	-NHCOCH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
63.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	$-CH-$  $CONHCH(CH_2)_4NHCOOCH_2C_6H_5$ $COOCH_3$	H
64.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	$-CH-$  $CONHCH(CH_2)_4NHCOOCH_2C_6H_5$ $CONH(CH_2)_2SH$	H
65.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	$-CH-$ 	H
66.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	$-CH-(CH_2)_3-$  $CONHCH(CH_2)_4NHCOOCH_2C_6H_5$ $COOCH_3$	NH $-NH-C-NHNO_2$
67.	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	$-CH-(CH_2)_3-$  $CONHCH(CH_2)_4NH_2$ $COOCH_3$	NH $-NHCNH_2$

Megjegyzés:

- GNHCOR₍₁₎=N-(Z-4-decenoil)-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil
- GNHCOR₍₂₎=N-(8-metil-nonanoil)-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil
- GNHCOR₍₃₎=N-dekanoil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil
- GNHCOR₍₄₎=N-(8-metil-dekanoil)-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil
- GNHCOR₍₅₎=N-(9-metil-dekanoil)-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil
- GNHCOR₍₁₋₅₎=N-(10-11 szénatomszámú alifás acil)-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil, mint a teikoplanin-komplexben
- GNHCOCH₃=N-acetil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil
- M =alfa-D-mannopiranozil

A találmány szerinti általános eljárással az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő teikoplanin fent leírt kiindulási vegyületet (azaz azon vegyületek keverékét, amelyeket az (I) általános képlettel írhatunk le, ahol az általános képletben Y jelentése hidroxilcsoport és R jelentése hidrogénatom vagy aminocsoport és X, A, B jelentése az (I) képletnél megadott (IX) általános képletű aminnal reagáltatjuk (amidot képezünk) ahol az általános képletben alk¹ jelentése 1-5 szénatomszámú egyenes szénatomláncú alkilencsoport, amely fent leírt (III) általános képletű szubsztituénst tartalmaz vagy ennek prekurzorát tartalmazza, amelyet könnyen szubsztituált amino-karbonil-csoporttá alakíthatunk az amidálási reakció befejezése után, és W¹ jelentése W jelentésével azonos vagy ennek prekurzorcsoportja, amely könnyen a kívánt W csoporttá alakítható az amidálási reakció

befejezése után. A fenti amidálási reakciót inert szerves oldószerben kondenzálószer jelenlétében hajtjuk végre és amennyiben az (I) általános képletben Y jelentése (X) általános képletű csoport, ahol alk¹ és/vagy W¹ általános képletű csoport a kívánt végső funkció csoport prekurzorcsoportját tartalmazza, a kapott teikoplanin közbelső terméket a szakirodalomban előzetesen ismert reakcióba visszük, amely a kívánt (I) általános képletű terméket szolgáltatja, amelyben Y jelentése (II) általános képletű csoport, ahol alk és W csoportok jelentése a kívánt csoport. Az amidálási reakcióban alkalmazható inert szerves oldószerek azok a szerves aprotikus oldószerek, amelyek nem befolyásolják a reakciót ellentétesen és képesek legalább részben oldani a kiindulási teikoplaninvegyületet.

Ilyen inert szerves oldószerek például a szerves amido, alkil-éterek, glikolok és poliolok éterei, foszfor-

amidok és szulfoxidok. Előnyösen alkalmazható inert szerves oldószerek a dimetil-formamid, a dimetoxietán, a hexametil-foszfor-amid, a dimetil-szulfoxid és ezek keverékei.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható kondenzálószerkeszervek szerves vegyületekben amidkötés kialakítására különösen peptidszintézisekben ilyen kötés kialakítására alkalmas vegyületek. Ilyen kondenzálószerkeszerek lehetnek például az 1–4 szénatomszámú alkil-, a fenil- vagy a heterociklusos foszforazidátok, mint például a difenil-foszforazidát, a dimorfolil-foszforazidát, a dietil-foszforazidát, a di(1-4-nitro-fenil)-foszforazidát és a difenil-foszfor-kloridát. Előnyösen alkalmazható kondenzálószer a difenil-foszforazidát, azaz a foszforsav difenil-észter-azid (DPPA). Az alábbi leírt találmány szerinti amidálási eljárásban az aminreagenst normál esetben moláris feleslegben alkalmazzuk.

Általában amennyiben a (IX) általános képletű amin vagy alkalmas prekursora viszonylag olcsó vagy könnyen rendelkezésre álló reagens, 2–6-szoros moláris feleslegben előnyösen 3–4-szeres moláris feleslegben alkalmazzuk.

Ahhoz, hogy az amidálási reakció megtörténjen a (IX) általános képletű amin sőt kell képezzen a teikoplanin kiindulási anyag karboxilcsoportjával. Amennyiben ehhez a (IX) általános képletű amin nem elég reaktív a választott reakcióközegben, a reakcióelegyhez legalább a teikoplanin kiindulási anyagra számítva ekvimoláris mennyiségű sóképző bázist kell adagolni.

A (IX) általános képletű amin kis feleslegének és sóképző bázis alkalmazásának módszere alkalmas találmány szerinti amidálási eljárásban abban az esetben amennyiben az aminreagens drága vagy nehezen előállítható anyag.

Alkalmazható sóképző bázisok lehetnek tercier, szerves, alifás vagy heterociklusos aminok, mint például trimetil-amin, trietil-amin, N-metil-pirrolidin vagy pikolin és hasonlóak.

A kondenzálószer általában kis feleslegben például 1,2–1,7 előnyösen 1,5-szeres feleslegben alkalmazzuk a kiindulási teikoplaninvegyületre vonatkoztatva. Ezen túlmenően a (IX) általános képletű amint a reakcióelegyben megfelelő savaddíciós sója formájában is alkalmazhatjuk, például hidrokloridformát alkalmazhatunk. Ebben az esetben legalább kétszeres, előnyösen 2–4-szeres moláris felesleg erős bázis alkalmazandó a reakcióban, amely a (IX) általános képletű amint sójából felszabadítani képes. Ilyen esetekben az alkalmazható bázis tercier, szerves, alifás vagy heterociklusos amin, ahogy fent megadtuk. Néhány esetben a (IX) általános képletű amin sójának alkalmazása, majd az amin in situ felszabadítása előnyös eljárás különösen akkor, amikor a sóforma stabilabb, mint a megfelelő szabad amin.

A reakció hőmérséklete alapvetően függ az alkalmazott kiindulási anyagoktól és reakciókörülményektől. Általában a reakciót előnyösen 0–20 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció időtartama ugyancsak jelentősen változhat az egyéb reakciókörülményektől

függően. Általában a kondenzációs reakció körülbelül 24–48 óra alatt befejeződik. Bármely esetben a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfias analízis segítségével vagy előnyösen nagynyomású folyadék-kromatográfias analízis segítségével követhetjük, amely módszerek a szakirodalomban ismertek.

Az elemzések alapján a szakember értékelheti a reakció előrehaladását és eldöntheti, hogy mely időpontban kell a reakciót megszakítani és a reakcióelegyet a szakirodalomban előzetesen ismert módszerek alkalmazásával feldolgozni. Ilyen feldolgozási módszerek lehetnek például oldószerekkel történő extrakció, nem jó oldóképességű oldószerek adagolásával történő kicsapás stb., további szokásos elválasztási és tisztítási, például oszlopkromatográfias tisztítási eljárásokkal kombinálva.

Amennyiben kiindulási anyagként teikoplanin A₂ komplexet alkalmazunk, a találmány szerinti amidálási eljárásban kapott (I) általános képletű amid a teikoplanin A₂ öt fő komponensének megfelelő öt amidszármazék keveréke a fent leírtak szerint. A fenti elegyet a szakirodalomban leírt eljárással (lásd például a 2 121 401 számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentést) öt külön aminkomponensre választhatjuk szét. A találmány szerinti eljárásban az „N-(10–11 szénatomszámú alifás acil)-béta-D-2-deoxi-2-aminoglikopiranozil-csoport” elnevezés, mind ennek elválasztott öt komponensét beleértjük. Ezzel ellentétben a teikoplanin A₂ öt tiszta amin komponensének megfelelő tiszta amid származékát állíthatjuk elő a találmány szerinti eljárással amennyiben a komplex helyett kiindulási anyagként ennek egyes komponenseit alkalmazzuk.

Az egyszerűség kedvéért az „amidvegyület” a „teikoplanin-amid” vagy „teikoplanin-amid vegyület” elnevezést alkalmazzuk mind az öt amidszármazék egyenkénti leírására, mindezek bármely keverékének leírására. Ugyanígy alkalmazzuk a „teikoplanin-amid közbenső termék” elnevezést.

A találmány szerinti eljárásban, amelyben az amidálás során a kívánt vegyületeket állítjuk elő abban az esetben amennyiben a teikoplanin kiindulási anyagban A, B és X legalább egyikének jelentése hidrogénatom szükséges vagy legalább előnyös lehet a teikoplanin kiindulási anyagban található szabad aminocsoport védőcsoporttal történő ellátása, hogy a nem kívánt mellékreakciókat csökkentsük.

Hasonlóan amennyiben a (IX) általános képletű amin további reaktív funkciók csoportokat, például aminocsoportot vagy karboxilcsoportot tartalmaz, amelyek kedvezőlenül befolyásolhatják a kívánt reakció előrehaladását, ezeket a szakirodalomban ismert eljárásokkal, például T. W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, 1981 é. M-MC. Omie, „Protecting Groups in Organic Chemistry” Plenum Press, New York, 1973, közleményeiben leírt módszerekkel védőcsoportokkal kell ellátni, amelyek a reakció körülményei között stabilak, nem lépnek kölcsönhatásba a fő amidálási reakcióval és a reakció befejezése után az újonnan kialakí-

tott amidkötés vagy más molekularészek károsítása nélkül könnyen eltávolíthatók.

Azokban az esetekben amennyiben olyan teikoplanin szubsztituált alkil-amidokat állítunk elő, amelyekben A, B és X jelentése hidrogénatomtól eltérő, a fenti 15-helyzetű elsőrendű aminocsoport védőcsoportok olyanok legyenek, hogy a cukormolekula-egységek O-glükozidkötésének megbontása nélkül eltávolíthatassuk őket.

Ilyen N-védőcsoportok, amelyek a találmány szerinti eljárásban előnyösen alkalmazhatók mind a teikoplanin kiindulási anyag, mind a (IX) általános képletű amin aminocsoportjának védésére a karbamátképző reagensek, mint például az alábbi oxo-karbonil-csoportok: 1,1-dimetil-propinil-oxo-karbonil-csoport, t-butil-oxo-karbonil-csoport, vinil-oxo-karbonil-csoport, aril-oxo-karbonil-csoport, cinnamil-oxo-karbonil-csoport, benzil-oxo-karbonil-csoport, [(p-nitro-benzil-oxo)-karbonil-3,4-dimetoxi-6-nitro-benzil-oxo]-karbonil-csoport, (2,4-diklor-benzil-oxo)-karbonil-csoport, [(5-benzizoxazolil)-metil-oxo]-karbonil-csoport, [(9-antranil)-metil-oxo]-karbonil-csoport, (difenil-metil-oxo)-karbonil-csoport, izonikotinil-oxo-karbonil-csoport, S-benzil-oxo-karbonil-csoport és hasonló csoportok. Más alkalmazható N-védőcsoportot létrehozó reagensek az aldehidek vagy ketonok vagy származékaik, amelyek a védendő aminocsoporttal Schiff-bázist képeznek.

Előnyös ilyen Schiff-bázisképző alkalmazható reagensek a benzaldehidek és különösen előnyösen a 2-hidroxi-benzaldehyd (szalicil-aldehyd). Általában ezek a védőcsoportok híg ásványi savakkal történő kezeléssel távolíthatók el a molekulából.

Amennyiben az (I) általános képletű végtermék molekulásvra érzékeny csoportokat tartalmaz, például A, B vagy X jelentése a fent leírt cukormolekula, amely savas közegben hidrolizálhat, más védőcsoportokat kell alkalmazni, amelyek más eljárással távolíthatók el a molekulából. Ilyen eltávolítási eljárás lehet például katalitikus hidrogénezés, amelyben például katalizátorként aktív szénre felvitt palládiumot alkalmazhatunk. Ebben az esetben azonban figyelmet kell fordítani azokra a funkciós csoportokra, amelyek katalitikus hidrogénezéssel módosíthatók. Az (I) általános képletű vegyületben amennyiben A jelentése olyan fent leírt csoport, amelyben az acilcsoport jelentése Z-4-decenilcsoport (azaz a teikoplanin A₂ 1. komponensének származéka vagy ezt tartalmazó keverék), a katalitikus hidrogénezés során jellemzően legalább részben ez a molekularész átalakul a megfelelő dekanoil-származékká (azaz a teikoplanin A₃ 3. komponensének származékává).

A szakember a fentiek alapján könnyen meghatározhatja, hogy a (IX) általános képletű amin, mely funkciós csoportjait kell védőcsoporttal ellátni és hogy milyen védőcsoportokat, valamint milyen védőcsoport eltávolítási reakciókat kell alkalmazni, hogy a kívánt szabad végterméket állítsuk elő.

Például abban az esetben ha a (IX) általános képletű aminreagens további primer aminocsoport szubsztituenst tartalmaz néhány esetben alkalmas védési eljárás

az ilyen elsőrendű aminocsoport N-benzil-oxo-karbonil-származékának szokásos eljárásokkal történő kialakítására. Általában ezek az N-védett közbenső termékek kereskedelemben kaphatók. Egy példa a (IX) általános képletű aminokra, amelyek további elsőrendű aminocsoport funkciós csoportot tartalmaznak N-benzil-oxo-karbonil-származék formában védett csoportként az N₆-benzil-oxo-karbonil-L-lizin-metil-észter-hidroklorid, amely a Sigma Chem. Co terméke (St. Louis, MO, 63178, U.S.).

Amennyiben a (IX) általános képletű amin karboxilcsoport szubsztituenst tartalmaz, a karboxilcsoport alkalmas védőcsoportja lehet a megfelelő észter előnyösen 1-4 szénatomszámú alkil- vagy benzil-észter kialakítására.

Mint a képzett technikus is megállapíthatja az adott védőcsoport végső megválasztása a kívánt előállítandó amid-származék jellemzőinek függvénye. A végtermékben található amidkötés stabil kell legyen a védőcsoport(ok) eltávolítási reakciójának körülményei között.

Mivel a különféle védőcsoportok eltávolítási reakciói a szakirodalomban ismertek, a szakember könnyen kiválaszthatja a megfelelő védőcsoportokat. Például amennyiben a kívánt végtermék benzil-észter vagy N-benzilcsoportot is tartalmaz, más csoportok védelme olyan csoportokkal, amelyek általában katalitikus hidrogénezéssel távolíthatók el, mint például benzil-oxo-karbonil-csoport alkalmazása kerülendő, míg olyan védőcsoportok, mint például butoxi-karbonil-csoport, amelyek savas körülmények között távolíthatók el, jól alkalmazhatók azon funkciós csoportok védésére, amelyeket később ismét szabad állapotúvá kell tenni. Ezzel ellentétben katalitikus redukció alkalmazható olyan esetben, amikor az (I) általános képletű vegyület a fenti N-benzil vagy benzil-észter funkciós csoportokat tartalmaz a (II) általános képletű csoportban amennyiben az N-benzil vagy benzil-észter funkciós csoportot hidrogénatomra kívánjuk kicserélni.

Amennyiben olyan (I) általános képletű végterméket kívánunk előállítani, amelyben R, A, B és X jelentése hidrogénatom és a (II) általános képletű csoport valamennyi egyéb funkciós csoportja védőcsoport nélküli, az egyik legelőnyösebb eljárás az, hogy a kiindulási teikoplaninvegyületben és a (IX) általános képletű aminban olyan védőcsoportokat alkalmazunk, amelyek az amidképzési reakció befejezése után egyidőben eltávolíthatók olyan reakcióban, amely egyben alkalmas a teikoplanin deglükózilezésére is. Például a fent említett deglükó-teikoplanin előállítására alkalmas reakciókörülmények (lásd a 146 053 számú európai szabadalmi bejelentés) alkalmazhatók a védőcsoportok egyidőbeni eltávolítására és a glükozidkötések teikoplanin-amid vegyületben vagy közbenső termékben történő hidrolízisére.

Mint a találmány szerinti amidálási eljárással kapcsolatban fent leírtuk, a (IX) általános képletű aminreagens alk-csoportja vagy a (III) általános képletű aminos-karbonil-csoport szubsztituenst vagy ennek prekursorát tartalmazhatja, amely könnyen átalakítható szubsztitu-

ált amino-karbonil-csoporttá, amely a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket jellemző csoport. Ilyen (III) általános képletű csoportok prekursor-csoportok lehetnek a megfelelő 1–4 szénatomszámú alkil-karboxi-észterek vagy a megfelelő karbonsavcsoportok, amelyek alkalmas védőcsoportokat tartalmaznak a fent leírtaknak megfelelően. Ilyen esetben miután a kiindulási teikoplaninvegyület és a (IX) általános képletű amin közötti amidálási reakció befejeződött a kapott termék a fenti prekursorcsoportot tartalmazza és át kell alakítani a kívánt (I) általános képletű vegyületé. A prekursorcsoportot kívánt (III) általános képletű csoporttá történő átalakítása például az 1–4 szénatomszámú alkil-karboxi-észter vagy védett karboxilcsoport közvetlenül (XI) általános képletű aminnal történő reagáltatásával végezhető, vagy első lépésben a karboxilcsoport védőcsoportot eltávolítjuk és ezt követően a szabad karboxilcsoportot a fenti amidálási reakció körülményei között a (XI) általános képletű aminnal reagáltatjuk.

A (XI) általános képletű amin és az 1–4 szénatomszámú alkil-karboxi-észter közbenső termék közvetlen reakcióját inert szerves oldószer, mint például a fenti amidálási reakcióban alkalmazott oldószer, vagy amennyiben a reakció hőmérsékletén a (XI) általános képletű amin folyékony halmazállapotú az amin nagy feleslegének mint oldószernek jelenlétében hajtjuk végre. A közvetlen reakció hőmérséklete azonos határértékek közé esik és általában a fenti amidálási reakció hőmérsékletének megválasztásánál figyelembe vett szempontok szerint választandó meg. Ugyancsak funkcionális csoportok védőcsoporttal történő ellátására vonatkozó leírás, amelyet korábban leírtunk, mind a teikoplanin-amid közbenső termék, mind a (XI) általános képletű amin vonatkozásában.

A fent a (III) általános képletű csoport kialakítására leírtak érvényesek az (V) és (VI) általános képletű funkcionális csoportok kialakítására is. A (IX) általános képletű amin már tartalmazhatja a W csoport jelenlétére megadott fenti végső funkcionális csoportot vagy más esetben az (V) és/vagy (VI) általános képletű csoportok prekursorait tartalmazhatja, amelyek az amidálási reakciólépés befejezése után a kívánt funkcionális csoporttá alakíthatók. Ebben az utóbbi esetben az amidálási reakció termékét további átalakítási reakciónak kell alávetni, hogy a kívánt (V) és/vagy (VI) általános képletű csoportokat kialakítsuk.

A (VI) általános képletű csoport jellemző prekursorai a megfelelő kis szénatomszámú alkil-észterek vagy az alkalmasan védett karboxilcsoportok. Ennek megfelelően az (I) általános képletű közbenső terméket ($Y=NH-alk^1-W^1$), ahol W^1 jelentése kis szénatomszámú alkil-észtercsoport vagy alkalmasan védett karbonsavcsoport és amelyet az amidálási reakcióban kaptunk a megfelelő (XII) általános képletű aminnal a (III) általános képletű funkcionális csoport kialakítására fent leírt reakciókörülmények között reagáltatjuk és a kívánt (I) általános képletű ($Y=NH-alk-W$) végtermékké alakítjuk. Az (V) általános képletű csoport jellemző prekursorai amennyiben R^4 és

R^5 egyikének jelentése hidrogénatom a megfelelő csoportok, amelyekben R^4 és R^5 egyikének jelentése 1–4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport vagy benzil-oxi-karbonil-csoport. Ennek megfelelően miután a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 vagy R^5 egyikének jelentése 1–4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport vagy benzil-oxi-karbonil-csoport, az amidálási reakció segítségével előállítottuk ezt a kívánt (I) általános képletű végtermékké alakíthatjuk, ahol az 1–4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoportot vagy benzil-oxi-karbonil-csoportot hidrogénatommal helyettesítjük szokásosan alkalmazott eljárásokkal például hidrolízissel vagy hidrogenolízissel.

Mint fent leírtuk, ezeket a reakciókat olyan körülmények között kell végezni, amelyek nem károsítják a kívánt teikoplanin-amid vegyület más részeit.

Például a fenti 1–4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport hidrolízise a teikoplanin-amid közbenső termék 100%-os trifluor-ecetsavval szobahőmérsékleten végzett reakciójával végezhető; azonban meg kell jegyezni, hogy ha ezt a hidrolízist alkalmazzuk olyan teikoplanin-amid közbenső termékek esetében, amelyekben A jelentése N-(10–11 szénatomszámú alifás acil)-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, olyan teikoplanin-amid vegyület mellékterméket is kapunk, amelyben A jelentése hidrogénatom. Ezért az ilyen részleges vagy teljes deglükolizált melléktermék keletkezésének elkerülése céljából az (V) általános képletű csoportot prekursoraként előnyösen olyan csoportot alkalmazunk, amelyben R^4 és R^5 egyikének jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport. Mivel a benzil-oxi-karbonil-csoport katalitikus hidrogénezéssel szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson például palládium-katalizátor alkalmazásával könnyen eltávolítható, ilyen körülmények között nem történik deglükolizációs reakció.

Amennyiben a teikoplanin A_2 1. komponensének N-acilcsoportjában a kettős kötés hidrogénezési mellékreakcióját el kívánjuk kerülni, a benzil-oxi-karbonil-csoportot szelektív hasítási eljárással távolíthatjuk el, amelyben cinket és 37%-os sósavat alkalmazunk dimetil-formamid oldószerben körülbelül 0–10 °C hőmérsékleten.

Néhány teikoplanin-amid közbenső terméket és előállítási eljárásukat írták le a 218 099 számú európai szabadalmi leírásban, amelyek alkalmasak a találmány szerinti teikoplanin-amid vegyületek előállítására is.

Továbbá a III. táblázatban bemutatunk néhány teikoplanin-amid közbenső terméket, amelyekben az (I) általános képletben Y jelentése olyan (X) általános képletű csoport, amely szokásos kémiai eljárással könnyen átalakítható a teikoplanin-amid kívánt végtermékké, ahol az (I) általános képletben Y jelentése a (II) általános képletű fent leírt csoport.

III. táblázat
Teikoplanin-amid közbenső termékek [(I) általános képletű anyagok]

Vegyület	Teikoplanin rész				Y=NH-alk ¹ -W ¹ -alk ¹ -	W ¹
	A	B	X	R		
1. A)	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH-COOC ₂ H ₅	H
2. A)	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH-COOH	H
3. A)	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	H
4. A)	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - COOH	H
5. A)	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₂ - COOH	-COOH
6. A)	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - COOH	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
7. A)	H	H	H	-COOC(CH ₃) ₃	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	H
8. A)	H	H	H		-CH(CH ₂) ₄ - COOH	H
9. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₂ - COOC(CH ₃) ₃	COOC(CH ₃) ₃
10. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₂ - COOH	COOH
11. A)	H	H	H	-COOC(CH ₃) ₃	-CH(CH ₂) ₂ - COOCH ₂ C ₆ H ₅	COOCH ₂ C ₆ H ₅
12. A)	H	H	H	-COOC(CH ₃) ₃	-CH(CH ₂) ₂ - COOH	COOH
13. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
14. A)	H	H	H	-COOC(CH ₃) ₃	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
15. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - COOH	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
16. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₂ - COOH	-CONH ₂
17. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₂ - COOCH ₃	-CONH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
18. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	-NHCOOC(CH ₃) ₃
19. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - COOH	-NHCOOC(CH ₃) ₃

Vegyület	Teikoplanin rész				Y=NH-alk ¹ -W ¹ -alk ¹ -	W ¹
	A	B	X	R		
20. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	-NH ₂
21. A)	H	H	H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	-NHCH ₃
22. A)	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	-NHCOOC(CH ₃) ₃
23. A)	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₂) ₄ - COOH	-NHCOOC(CH ₃) ₃
24. A)	-GNHCOR ₃	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH-COOH	H
25. A)	-GNHCOR ₅	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₂ - COOH	-COOH
26. A)	H	-GNHCOCH ₃	M	-COOC(CH ₃) ₃	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
27. A)	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - COOH	H
28. A)	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH(CH ₂) ₄ - COOCH ₃	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
29. A)	-GNHCOR ₂	-GNHCOCH ₃	M	H	-CHCOOH	H
30. A)	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	-COOC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₄ CH- COOH	-NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅
31. A)	-GNHCOR ₍₁₋₅₎	-GNHCOCH ₃	M	H	-CH-(CH ₂) ₃ - COOH	NH -NH-C-NHNO ₂

Megjegyzés: A GNHCOR₁, GNHCOR₂, GNHCOR₃, GNHCOR₄, GNHCOR₅, GNHCOR₍₁₋₅₎, GNHCOCH₃ és M jelentését lásd a II. táblázatnál.

Nyilvánvaló, hogy bizonyos esetekben a találmány szerinti vegyületet több úton is előállíthatjuk és hogy egyik találmány szerinti vegyület ismert reakciókkal másikkal alakítható át (ez azonban nem képezi a találmány tárgyát).

Például amennyiben a kívánt találmány szerinti vegyületben a (II) általános képletű csoport aminocsoportot tartalmaz, amelyet fent a (XIII) általános képlettel írunk le, először előállíthatjuk egy (I) általános képletű teikoplanin-amid közbenső vegyület, ahol Y jelentése (X) általános képletű csoport, ahol W¹ szubsztituens jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy brómatom, és egy (XV) általános képletű vegyület reakciójával.

Analog eljárásokat alkalmazhatunk amennyiben a (II) általános képletű csoport (VII) általános képletű csoportja diaminocsoport. A vegyületek előállításának speciális esete amennyiben W jelentése (V) általános képletű csoport, ahol R⁵ jelentése guanilcsoport. Ebben

az esetben először olyan (I) általános képletű teikoplanin-amid közbenső terméket állítunk elő, amelyben R⁵ jelentése N-nitro-guanil-csoport, majd a közbenső terméket a kívánt végtermékké alakítjuk a nitrocsoport cink- és ecetsavreagenssel történő eltávolításával.

Az (I) általános képletű teikoplanin-amid közbenső termék, ahol a (VII) általános képletű csoport szénatomján karboxilcsoport funkcionális csoport található szokásosan alkalmazott eljárásokkal észter, amid és szubsztituált amidszármazékokká alakítható.

Részletesebben egy észtercsoportot tartalmazó teikoplanin-amid állítható elő a karboxilcsoportot tartalmazó vegyület és egy alkoholsav-katalizátor jelenlétében olyan hőmérsékleten végzett reakciójával, amely összeférhető az (I) általános képletű amidban jelen levő egyéb reaktív csoportokkal. A savkatalizátor előnyösen erősen savas kationcserélő gyanta savformája és az alkohol olyan csoportot tartalmaz, amelyet a kívánt észtercsoport karboxilcsoportjához kívánunk

kapcsolni. Inert oldószert is alkalmazhatunk a reakcióban. Nyilvánvalóan az (I) általános képletű vegyület, amely a (VII) általános képletű csoport szénatomján karbonsav-észter-csoportot tartalmaz tovább alakítható a megfelelő karbonsavvá hidrolízis, illetve amennyiben az észter benzil-észter hidrogenolízis segítségével.

Előnyös hidrolízis eljárás során az észtert vizes alkálifém-karbonát, mint például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát-oldattal szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatás melletti forráshőmérséklete közötti hőmérsékleten reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyület, amely a (VII) általános képletű csoport szénatomján és/vagy (V) általános képletű csoport szénatomján és/vagy a (VIII) általános képletű csoport szénatomján elsőrendű aminocsoportot tartalmaz a megfelelő monoalkil-amin-származékká alakítható „reduktív alkilezési reakció” segítségével. Ennek során adott karbonilszármazékkal (amely a kívánt alkilszubsztituenst képes szolgáltatni a megfelelő Schiff-bázis közbenső termék redukciójával) reagáltatjuk, majd a kapott terméket alkalmas redukálószerrel, mint például nátrium-bór-hidriddel vagy kálium-bór-hidriddel redukáljuk.

Továbbá amennyiben az (I) általános képletű teikoplanin-amid (VII) és/vagy (V) és/vagy (VIII) általános képletű csoportjának szénatomján szabad aminocsoport található ez alkilezhető a szakirodalomban ismert eljárások szerint. (Például a vegyületet vagy előnyösen a megfelelő származékát, amelyben a teikoplaninrészben található primer aminocsoport védőcsoporttal van ellátva alkilhalogéniddel, például bromiddal, kloriddal vagy joddal reagáltatjuk.) Hasonlóan egy szekunderaminocsoport tercier aminocsoporttá alakítható.

Továbbá az (I) általános képletű amidvegyület cukoregység szelektíven eltávolítható és így az más (I) általános képletű amiddá alakítható.

Például az (I) általános képletű amidvegyületet, amelyben A, B és X jelentése a fent leírt cukoregység, a megfelelő (I) általános képletű vegyületté alakítható, amelyben B és X jelentése a fent megadott és A jelentése hidrogénatom, erős tömény vizes szerves savval végrehajtott szabályozott hidrolízis segítségével. Ebben az esetben az alkalmazható tömény szerves sav előnyösen 75% és 95% közötti vizes trifluor-ecetsav és az alkalmazott reakcióhőmérséklet előnyösen 10 °C–50 °C közötti. Az előnyös hidrolízis reakcióban 90%-os trifluor-ecetsavat alkalmazunk szobahőmérsékleten. A reakció időtartama az egyéb alkalmazott reakciókörülmények függvénye de a reakció kívánt esetben vékonyréteg-kromatográfias analízis vagy előnyösen nagynyomású folyadék-kromatográfias analízis segítségével követhető. Analóg szelektív hidrolízis eljárást írtak le a 146 822 számú európai szabadalmi leírásban.

Hasonlóan az (I) általános képletű amidok, amelyekben A, B és X jelentése a fent megadott cukorcsoport vagy A jelentése hidrogénatom és B és X jelentése a fent leírt cukorcsoport, erős savval poláris aprotikus, szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotú oldószerek, mint például éterek, ketonok és ezek keveréke,

jelenlétében végzett szelektív hidrolízissel olyan (I) általános képletű amidokká alakíthatók, amelyekben A és X jelentése hidrogénatom és B jelentése a fent leírt cukorcsoport. Ebben az esetben alkalmazott előnyös hidrolízis eljárás, amelyben tömény ásványi savat alkalmazunk éteroldószert, mint például dimetoxi-etán jelenlétében szobahőmérsékleten. Ugyancsak ebben az esetben a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfias analízis vagy előnyösen nagynyomású folyadék-kromatográfias analízis segítségével követhetjük. Analóg szelektív hidrolízis eljárást írtak le a 175 100 számú európai szabadalmi leírásban.

A találmány tárgya továbbá eljárás, amelynek során az (I) általános képletű amidvegyület, ahol az általános képletben A, B és X jelentése a fent megadott cukorcsoport, az (I) általános képletű amidvegyület, amelyben A jelentése hidrogénatom és B és X jelentése a fent megadott cukorcsoport, az (I) általános képletű amidvegyület, amelyben A és X jelentése hidrogénatom és B jelentése a fent megadott cukorcsoport, a megfelelő (I) általános képletű amiddá alakítható, ahol az általános képletben A, B és X jelentése hidrogénatom, szerves protikus oldószertben, mint például a reakció hőmérsékletén folyékony halmazállapotú alifás karbonsavakban és alfa-halogénezett alifás karbonsavakban, a reakció hőmérsékletén folyékony halmazállapotú alifás és cikloalifás alkanolokban, és vízzel kissé elegyednek, a reakció hőmérsékletén folyékony halmazállapotú és vízzel elegyedő fenilcsoporttal szubsztituált kis szénatomszámú alkanolokban, ahol a fenilcsoport kívánt esetben 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, 1–4 szénatomszámú alkoxycsoport vagy halogénatom szubsztituenst tartalmazhat, és béta-polihalogénezett-kis szénatomszámú alkanolokban, amelyek a reakció hőmérsékletén folyékony halmazállapotúak, az oldószerttel összeférhető erős sav, amely lehet erős szerves sav és erős savas kationcserélő gyanta hidrogénformája, 20–100 °C között végzett hidrolízissel.

Ebben az esetben az előnyös hidrolízis eljárásban ásványi savat, mint például sósavat alkalmazunk, haloalkanol, mint például trifluor-etanol oldószertben 65–85 °C közötti hőmérsékleten. Mint fent leírtuk analóg szelektív hidrolízis eljárást írtak le hasonló szubsztrátok esetében a 146 053 számú európai szabadalmi leírásban.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek baktériumellenes hatását in vitro eljárásokban standard agarhígításos tesztvizsgálatokkal mutattuk ki.

Izoszenziteszt táptalajt (Oxoid) és Todd-Hewitt-táptalajt (Difco) alkalmaztunk a staphylococcus, illetve a streptococcus tenyésztésére. Mindkét kultúrát hígítottuk, hogy az inokulum körülbelül 10^4 kolóniaegységet tartalmazzon milliliterenként (CFU/ml). A minimális inhibíciós koncentrációnak (MIC) azt a koncentrációt tekintettük, amely mellett nem mutatkozik 18–24 óra alatt 37 °C-os inkubálás mellett növekedés. A baktériumellenes találmány szerinti reprezentatív (I) általános képletű vegyületekkel végzett hatásvizsgálatok eredményét a IV. táblázatban foglaljuk össze.

IV. táblázat

Mikroorganizmus	Vegyület MIC (mikrogramm/ml)				
	1	2	3	4	5
Staph. aureus Tour	0,12	0,12	0,25	0,12	0,12
Staph. epidermidis ATCC 12228	0,12	0,06	0,12	0,12	0,25
Staph. haemoliticus 602	8	0,25	2	1	0,5
Strepto. pyogenes C 203	0,12	0,006	0,12	0,06	0,06
Strepto. pneumoniae UC 41	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Strepto. faecalis ATCC 7080	0,12	0,12	0,25	0,12	0,12
E. coli SKF 12140	>128	>128	>128	>128	>128
Proteus vulgaris X 19H	>128	>128	>128	>128	>128
ATCC 881					
Pseudomonas aeruginosa	>128	>128	>128	>128	>128
ATCC 10145					

IV. táblázat (folytatás)

Mikroorganizmus	Vegyület MIC (mikrogram/ml)				
	6	7	8	9	10
Staph. aureus Tour	0,25	0,25	0,5	0,12	0,12
Staph. epidermidis ATCC 12228	0,12	0,12	0,12	0,06	0,12
Staph. haemoliticus 602	1	0,5	4	0,12	0,25
Strepto. pyogenes C 203	0,06	0,06	0,12	0,06	0,12
Strepto. pneumoniae UC 41	0,06	0,12	0,12	0,12	0,06
Strepto. faecalis ATCC 7080	0,25	0,12	0,5	0,12	0,12
E. coli SKF 12140	>128	>128	>128	>128	>128
Proteus vulgaris X 19H	>128	>128	>128	>128	>128
ATCC 881					
Pseudomonas aeruginosa	>128	>128	>128	>128	>128
ATCC 10145					

IV. táblázat (folytatás)

Mikroorganizmus	Vegyület MIC (mikrogram/ml)					
	22	23	24	25	26	27
Staph. aureus Tour	0,12	0,12	0,12	0,06	0,12	0,12
Staph. epidermidis ATCC 12228	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Staph. haemoliticus 602	0,12	0,12	0,5	0,12	0,12	0,25
Strepto. pyogenes C 203	0,12	0,06	0,12	0,06	0,12	0,12
Strepto. pneumoniae UC 41	0,12	0,06	0,03	0,12	0,12	0,06
Strepto. faecalis ATCC 7080	0,12	0,12	1	0,12	0,12	0,12
E. coli SKF 12140	>128	8	>128	16	8	8
Proteus vulgaris X 19H	>128	>128	>128	128	128	64
ATCC 881						
Pseudomonas aeruginosa	>128	32	>128	32	32	64
ATCC 10145						

A találmány szerinti reprezentatív vegyületek ED₅₀ értékét in vivo kísérletekben határoztuk meg egereken, amelyeket mesterségesen *S. pyogenes* L 49 mikroorganizmussal fertőztünk Arioli V. és munkatársai Journal of Antibiotics 29, 511 (1976) eljárása szerint. A vizsgálat eredményét az V. táblázatban adjuk meg.

V. táblázat
In vivo aktivitás *S. pyogenes* C 203-mal
fertőzött egerekben

Vegyület	ED ₅₀ (mg/kg) Adagolás útja	
	p.o.	s.c.
1.	300	0,18
2.	173	0,08
7.	216	0,13
10.	173	0,08
20.	>300	8,70
23.	>300	0,95
24.	>300	5,00
25.	>300	0,41
26.	>300	1,30

A fent leírt antibiotikus hatásuk révén a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek hatásosan alkalmazhatók mikrobaellenes készítmények aktív hatóanyagaként, amelyek humán- és állatgyógyászati célokra alkalmazhatók az aktív hatóanyagokra érzékeny patogén baktériumok által okozott fertőző megbetegedések kezelésére és megelőzésére.

Ilyen kezelések céljára a találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy bármely arányú keverékformában alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek orálisan, helyileg vagy parenterálisan adagolhatók, amelyek közül a parenterális adagolási forma előnyös. Az adagolás formájától függően a vegyületek különféle dózisformává formálhatók. Orális adagolásra alkalmas formált alak lehet kapszula, tableta, folyékony oldat vagy szuszpenzió. Mint a szakirodalomban ismert, a kapszula- és tabletaformált alak az aktív hatóanyagon kívül szokásos hordozóanyagokat, mint hígítványokat, például laktózt, kalcium-foszfátot, szorbitolt és hasonlókat, kenőanyagokat, például magnézium-sztearátot, talkumot, polietilénlikolt, kötőanyagokat, például polivinil-pirrolidont, zselatint, szorbitolt, tragakantot, akáciát, ízesítőanyagokat és elfogadható dezintegráló adalékanyagokat és nedvesítőszereket is tartalmazhat. A folyékony, rendszerint vizes vagy olajos oldat vagy szuszpenzióformált alakok tartalmazhatnak szokásos adalékanyagokat, mint például szuszpendáló segédanyagokat. Helyi kezelés céljára a találmány szerinti vegyületek ugyancsak alkalmas formált alakká alakíthatók, amely alkalmas az orr és a torok nyálkahártyáin vagy a tüdőszöveteken keresztüli felszívódásra és ez általában lehet folyékony sprayforma vagy inhalátum, pasztilla vagy torokecsetanyag.

A szem és fül kezelésére a formált alak lehet folyadék- vagy félfolyadékforma.

Helyi kezelésre alkalmas formált alak lehet hidrofób vagy hidrofil alapú kenet-, krém-, lemosó-, kenőcs- vagy porforma.

A találmány szerinti vegyületeket rektálisan kúpformában alkalmas hordozóanyagokkal, mint például kakaóvajjal, viasszal, cetvelővel, vagy polietilénlikolokkal vagy származékaikkal keverve adagolhatjuk.

Injekcióformált alakok lehetnek olajos vagy vizes hordozóban készített szuszpenziók, oldatok vagy emulziók, amelyek formálási segédanyagokat, például szuszpendálószerkeket, stabilizáló és/vagy diszpergálószerkeket tartalmazhatnak. Más esetben az aktív hatóanyagot proformált alakká dolgozzuk fel, amely a felhasználáskor alkalmas hordozóanyaggal, mint például steril vízzel újra fenti folyékony formává alakítható.

Az aktív hatóanyag adagolt mennyisége számos tényező, mint például a kezelendő személy vagy állat mérete, a beteg állapota, az adagolás útja és gyakorisága és az aktív hatóanyag fajtája, függvénye.

A találmány szerinti vegyület általában körülbelül 0,5 – körülbelül 30 mg aktív hatóanyag/kg testsúly, előnyösen 2–4 napi egységre osztott dózisformában hatásos. Különösen előnyös formált alak a körülbelül 20 – körülbelül 300 mg aktív hatóanyagot tartalmazó egységdózisforma.

A gyógyszerészeti formált alakok reprezentatív példái az alábbi készítmények:

Parenterális oldatformált alakot állítunk elő 100 mg 2. vegyület (dihidroklorid) 2 ml steril injekcióra alkalmas vízben való oldásával. Parenterális oldatformált alakot állítunk elő 250 mg 10. vegyület (trihidroklorid) oldva 3 ml steril injekcióra alkalmas vízben.

Helyi kenetet állítunk elő 200 mg 10. vegyületből (trihidroklorid) és 3,6 g polietilénlikolból 4000 U.S.P., valamint 6,2 polietilénlikolból 400 U.S.P.

Gyógyszeraktivitásuk mellett a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek, mint állati növekedést serkentő szerek is alkalmazhatók.

Ebből a célból egy vagy több találmány szerinti vegyületet alkalmas táplálékban orálisan adagolunk az állatoknak. Az alkalmazott pontos koncentráció olyan ami biztosítja, hogy az aktív hatóanyag a növekedés elősegítésében hatásos mennyiségben legyen jelen az állat szervezetében miután az a táplálék normál mennyiségét elfogyasztotta.

A találmány szerinti aktív hatóanyag állati tápanyaghoz való adagolása előnyösen egy előkeverék készítésével történik, amely az aktív hatóanyag hatásos mennyiségét tartalmazza az előkeverékbe keverve.

Más eljárás szerint egy az aktív hatóanyagot tartalmazó közbelső koncentrátumot vagy táplálékaladékat keverünk a táplálékba.

Az eljárás, amely szerint az ilyen táplálék előkeverékek és kiegészítők előállíthatók és adagolhatók referenciaként megadott könyvekben közölték („Applied animal Nutrition”, W. H. Freedman and Co., S. Francisco, USA, 1969 vagy „Livestock Feeds and Feeding”, O and Brooks, Corvallis, Oregon, USA 1977).

Az alábbi példákban részletesen bemutatjuk a találmány szerinti eljárást a II. táblázatban közölt teikoplanin-amidok (vagy megfelelő savaddíciós sóik) és a III. táblázatban közölt megfelelő teikoplanin-amid közbeneső termékek előállítására.

1. példa

1.1. A II. táblázat 1. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=GNHCOR_{(1-5)}$,

$B=GNHCOR_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-NH-alk-W$, ahol

$alk=(XVI)$ képletű csoport; $W=H$]

3 g (körülbelül 1,5 mmól) 2. A) alább leírt közbeneső termék 50 ml dimetil-formamidban készült, 10 °C-ra hűtött kevert oldatához 0,4 ml 2-(amino-metil)-piridint és 0,7 ml difenil-foszforazidát (DPPA) adunk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd négy óra múlva 350 ml 0,5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A kapott zavaros oldatot 500 ml butanollal extraháljuk, majd a szerves fázist elválasztjuk. A szerves oldatot kétszer 250 ml vízzel mossuk, majd 50 °C-on vákuumban kis térfogatra (körülbelül 50 ml) bepároljuk. Az oldathoz 150 ml dietil-étert adunk és a kivált csapadékot elválasztjuk, majd 10 ml dimetil-formamidban újra oldjuk. Az oldathoz 50 ml vizet adunk és a kivált csapadékot elválasztjuk, 20 ml vízzel mossuk, majd szobahőmérsékleten 4 napig foszfor-pentoxid felett vákuumban szárítjuk. 1,12 g (körülbelül 33%) címbeli vegyületet kapunk.

1.2. A II. táblázat 2. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=GNHCOR_{(1-5)}$,

$B=GNHCOR_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-NH-alk-W$, ahol $alk=(XVII)$ képletű csoport, $W=H$]

4 g (körülbelül 2 mmól) 1. A) alább leírt közbeneső termék 30 ml 3,3-dietil-amino-1-propil-aminban készült szuszpenzióját szobahőmérsékleten keverjük és tiszta oldatot kapunk, amelyet 18 óra múlva 270 ml dietil-éterbe öntünk. A kivált csapadékot leszűrjük (körülbelül 4,2 g), majd reverz fázisú oszlopkromatográfia segítségével a 10. példában leírt eljárás szerint tisztítjuk. 1,45 g (körülbelül 30%) címbeli vegyületet kapunk dihidrokloridformában.

Teikoplanin-amid közbeneső termékek előállítása

1.3. A III. táblázat 1. A) vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=GNHCOR_{(1-5)}$,

$B=GNHCOR_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-NH-alk^1-W^1$, ahol $alk^1=(XVIII)$ képletű csoport, $W^1=H$]

10 g (körülbelül 5 mmól) teikoplanin A_2 komplex 100 ml dimetil-formamidban készült kevert oldatához 0–5 °C-on sorrendben 1,5 ml trietil-amint, 0,7 g glicin-etil-észter-hidrokloridot és 1,36 ml DPPA difenil-foszforazidát adunk. A reakcióelegyet 6 óráig 5 °C-on, majd éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 300 ml etil-acetátot adunk hozzá és a kivált csapadékot leszűrjük. A csapadékot 100 ml dietil-éterrel mossuk, majd éjjelen át 45 °C-on vákuumban szárítjuk. 13,4 g nyers címbeli terméket kapunk (nagy nyomású folyadék-kromatográfias analízis szerint 60%-os tiszta-

ságú). A nyersterméket erős keverés mellett, 200 ml butanol:etil-acetát:víz 3:2:2 (tf/tf/tf) oldószerkeletben oldjuk.

Az elegyet 2•300 ml 1%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, a szerves fázist elválasztjuk és 2•200 ml vízzel mossuk, majd vákuumban 40 °C-on kis térfogatra (körülbelül 40 ml) töményítjük. A kiváló csapadékot leszűrjük, 100 ml dietil-éterrel mossuk, majd éjjelen át vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk. 7,5 g (körülbelül 75%) címbeli vegyületet kapunk.

1.4. A III. táblázat 2. A) vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=GNHCOR_{(1-5)}$,

$B=GNHCOR_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-NH-alk^1-W^1$, ahol $alk^1=(XIX)$ képletű csoport, $W^1=H$]

7 g fenti 1. A) vegyületet keverés közben szobahőmérsékleten oldunk metanol:butanol:2% vizes kálium-karbonát 1:5:6 (tf/tf/tf) elegyben. 6 óra múlva a szerves fázist elválasztjuk és kiöntjük, majd a vizes fázis pH-értékét 2 n sósav segítségével 3 értékre állítjuk be. A kapott zavaros oldatot 200 ml butanollal extraháljuk és a szerves fázist 200 ml vízzel mossuk, majd vákuumban 30 °C-on kis térfogatra koncentrálnak (körülbelül 200 ml). Az oldathoz 200 ml etil-acetátot adunk és a kivált szilárd anyagot elválasztjuk, majd 3 napig 0 °C-on vákuumban szárítjuk. 3,4 g (körülbelül 50%) tiszta, címbeli vegyületet kapunk.

2. példa

2.1. A II. táblázat 3. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=GNHCOR_{(1-5)}$,

$B=GNHCOR_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-NH-alk-W$, ahol $alk=(XX)$ képletű csoport, $W=H$]

10 g (körülbelül 5 mmól) III. táblázat szerinti 4. A) vegyület (lásd alább a 2.3. előállításban) 100 ml dimetil-formamidban készült kevert oldatához szobahőmérsékleten 2,1 ml 1,3-diamino-propánt és 3,2 g 1,3-diamino-propándihidrokloridot adunk. Az elegyet -5 °C-ra hűtjük és 2,5 ml difenil-foszforazidát (DPPA) 20 ml száraz dimetil-formamidban készült oldatát csepegtetjük hozzá 30 perc alatt miközben a hőmérsékletet -5 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet 6 óráig -5 °C-on keverjük, majd további 1,5 ml 1,3-diamino-propán és 0,8 ml difenil-foszforazidátot (DPPA) adunk hozzá. Az elegyet 24 óráig 0–5 °C-on keverjük, majd a hőmérsékletet hagyjuk 20 °C-ra emelkedni és a szuszpenziót 18 óráig szobahőmérsékleten tartjuk. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük és 12 g (nagy nyomású folyadék-kromatográfia szerint 40% tisztaságú) címbeli nyersterméket nyerünk a tiszta szűrletből 400 ml etil-acetát hozzáadásával. A nyersterméket a 10. példa szerinti eljárással tisztítjuk és 1,5 g (körülbelül 15%) címbeli vegyületet kapunk dihidrokloridformában.

2.2. A II. táblázat 4. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=GNHCOR_{(1-5)}$,

$B=GNHCOCH_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-NH-alk-W$, ahol $alk=(XXI)$ képletű csoport, $W=H$]

A 2.1. előállításban leírt eljárással a II. táblázat 3. vegyületének előállításával azonos módon dereagál

diaminként 3,3-dimetil-amino-1-propil-amint és hidrokloridját alkalmazva 10 g (körülbelül 5 mmól) III. táblázat szerinti 4. A) vegyületből (lásd alább a 2.3. előállítási eljárásban), 6,2 g (körülbelül 60%) címbeli vegyület dihidrokloridot állítunk elő.

A teikoplanin-amid közbenső termék előállítása
2.3. A III. táblázat 3. A) és 4. A) vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,
 $B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-\text{NH-alk}^1\text{-W}^1$,
ahol $-\text{alk}^1=(\text{XXII})$ képletű csoport, $W^1=H$]

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,
 $B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-\text{NH-alk}^1\text{-W}^1$,
ahol $-\text{alk}^1=(\text{XXIII})$ képletű csoport, $W^1=H$]

50 g (körülbelül 25 mmól) teikoplanin A_2 komplex 500 ml dimetil-formamidban készült kevert oldatához 5–5 °C-on tartott oldatához 5 g norleucin metil-észter-hidrokloridot, majd 7 ml trietil-amint és végül 6 ml difenil-foszforszidátot (DPPA) adunk. A reakcióelegyet körülbelül 30 perc alatt szobahőmérsékletre melegítjük, majd 24 óráig ezen a hőmérsékleten keverjük és ezután 2 l etil-acetátot adunk hozzá. A kivált csapadékot leszűrjük, 500 ml dietil-éterrel mossuk, majd éjjelen át szobahőmérsékleten levegőn szárítjuk. A nyersterméket (60 g, nagynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint 70% tisztaságú) a 10. példa szerinti eljárással reverz fázisú oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk és 2,32 g (körülbelül 45%) 3. A) vegyület hidrokloridot kapunk.

A fenti 3. A) vegyületet (20 g, körülbelül 10 mmól) 4. A) vegyületté (11,9 g, körülbelül 60% termelés) alakítjuk az 1.4. előállítási eljárás szerint, amelyet a 2. A) vegyület 1. A) vegyületté történő átalakítására írtunk le.

3. példa

3.1. A II. táblázat 5. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,
 $B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-\text{NH-alk-W}$, ahol
 $\text{alk}=(\text{XXIV})$ képletű vegyület,
 $W=2\text{-merkpto-etil-amino-karbonil-csoport}$]

5 mmól III. táblázat 5. A) vegyület (lásd a 3.3. előállítást) 100 mmól dimetil-formamidban készült kevert oldatához sorrendben 15 mmól 2-merkpto-etil-amin-hidrokloridot, 2,7 ml trietil-amint és 3 ml difenil-foszforszidátot (DPPA) adunk miközben hőmérsékletét 0–5 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet 24 óráig 0–5 °C-on tartjuk, ekkor hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 600 ml metanol:etil-acetát:dietil-éter 1:4:5 (tf/tf/tf) oldószerkeletbe öntjük erős keverés közben. A kivált csapadékot leszűrjük és a 10. példa szerinti eljárással reverz fázisú oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk. 1,2 mmól (24% termelés) címbeli vegyület hidrokloridot kapunk.

3.2. A II. táblázat 6. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,
 $B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-\text{NH-alk-W}$, ahol
 $\text{alk}=(\text{XXV})$ képletű csoport, $W=(\text{XXVI})$ képletű csoport]

A 3.1. példa szerinti eljárással a 2-merkpto-etil-amin-hidroklorid helyett 2-(amino-metil)-piridin-hidrokloridot alkalmazva a címbeli vegyületet állítjuk elő trihidrokloridformában (körülbelül 20% termelés).

5

A teikoplanin-amid közbenső termékek előállítása
3.3. A III. táblázat 5. A) vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,
 $B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=M$, $R=H$, $Y=-\text{NH-alk}^1\text{-W}^1$,
ahol $-\text{alk}^1=(\text{XXVII})$ képletű csoport, $W^1=\text{karboxil-csoport}$]

30 g (körülbelül 15 mmól) teikoplanin A_2 komplex 300 ml dimetil-formamidban készült kevert oldatához 5–20 °C-on 8,25 g D,L-glutaminsav dibenzil-észter-p-toluolszulfonátot, 2,3 ml trietil-amint és 3,8 ml difenil-foszforszidátot (DPPA) adunk. A reakcióelegyet 6 óráig 10 °C-on, majd éjjelen át szobahőmérsékleten tartjuk és ezután erős keverés közben 1,2 l etil-acetátra öntjük. A kivált csapadékot leszűrjük, majd 500 ml metanol:víz 2:3 (tf/tf) elegyben újra oldjuk. A kapott oldat pH-értékét 1 n sósav segítségével 3,5 értékre állítjuk be, majd 500 ml vizet és 1 l butanol:etil-acetát 8:2 elegyet adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, 500 ml vízzel, majd 1 l 1%-os (súly/tf) vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül 1 l vízzel (2•500 ml) mossuk. A szerves oldatot ezután 40 °C-on vákuumban kis térfogatra (körülbelül 400 ml) pároljuk.

Az oldathoz dietil-étert adunk és a kivált csapadékot leszűrjük (körülbelül 30 g nyers dibenzil-észter származéka a címbeli vegyületnek, nagynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint 75%-os tisztaságú). A csapadékot 1 liter metanol:0,04 n sósav 9:1 (tf/tf) oldószerkeletben újra oldjuk, majd az oldatot szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson, 15 g 5%-os aktív szénre felvitt palládium-katalizátor jelenlétében 1 óráig hidrogénezzük. Ezután további 15 g azonos katalizátort adunk az elegyhez és a hidrogéneezést 3 óráig folytatjuk, amíg összesen körülbelül 920 ml hidrogéngázfogyást észlelünk.

A sötét szuszpenzió pH-értékét 1 n nátrium-hidroxiddal és 400 ml vízzel körülbelül 8,5 értékre állítjuk, majd a katalizátort 25 g Celit BDH-545 segédanyag alkalmazásával leszűrjük. A szűrletet 40 °C-on vákuumban bepároljuk és így a metanol nagy részét eltávolítjuk. A kapott vizes oldatot 500 ml butanollal extraháljuk, amely extraktumot eldobunk. A vizes fázis pH-értékét jégcettel 4,5 értékre állítjuk be, majd 1,4 kg szililezett szilikagél (0,063–0,2 mm; Merck) vízzel készült oszlopra visszük. Az oszlopot lineáris gradiens 10–80% (tf/tf) acetonitril -1%-os vizes (tf/tf) ecetsavluens alkalmazásával 30 perc alatt 350 ml/h áramlási sebesség alkalmazásával eluáljuk. 25 ml térfogatú frakciókat szedünk és azokat a frakciókat, amelyek nagynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint a címbeli vegyületet tartalmazzák egyesítjük és kétszeres térfogatú butanolt adunk hozzá. A kapott oldatot vákuumban 40 °C-on kis térfogatra töményítjük, és így zavaros száraz butanos oldatot kapunk. Az oldathoz ötszörös térfogatú etil-acetátot adunk és a kivált csapadékot leszűrjük, 200 ml dietil-éterrel mossuk, majd

szobahőmérsékleten foszforpentoxid felett éjjelen át vákuumban szárítjuk. 14,6 g (körülbelül 45%) címbeli vegyületet kapunk.

4. példa

4.1. A II. táblázat 7. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,

$B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=\text{M}$, $R=\text{H}$, $Y=-\text{NH-alk-W}$, ahol $\text{alk}=(\text{XXVIII})$ képletű csoport, $W=\text{aminocsoport}$]

4,4 g (2 mmól) III. táblázat 6. A) vegyület 100 ml dimetil-formamidban készült kevert oldathoz 0–5 °C-on 0,4 ml morfolin és 0,5 ml difenil-foszforazidát (DPPA) adunk. A reakcióelegyet 6 óráig 5 °C-on, majd éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 400 ml etil-acetátot adunk hozzá és a kivált csapadékot leszűrjük. A csapadékot 100 ml dietil-éterrel mossuk, majd szobahőmérsékleten levegőn megszáraztjuk és 4,5 g nyers N_e -benzil-oxi-karbonil-származék címbeli vegyületet kapunk (nagy nyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint 80%-os tisztaságú).

4 g fenti termék 400 ml metanol:0,04 n sósav (tf/ft) 7:3 arányú elegyében készült oldatát szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson, 2 g 5%-os aktív szénre felvitt palládium-katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 2 óra után az elegyhez további 2 g katalizátort adunk, majd a hidrogénezést még egy óráig folytatjuk (körülbelül összesen 140 ml hidrogén adszorpciója történik meg). A katalizátort leszűrjük és a szűrlet pH-értékét 1 n nátrium-hidroxiddal 6 értékre állítjuk be. A terméket a 10. példa szerinti szokásos eljárással reverz fázisú oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk és 2,3 g (körülbelül 55%) címbeli vegyület dihidrokloridot kapunk.

4.2. A II. táblázat 8., 9. és 10. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,

$B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=\text{M}$, $R=\text{H}$, $Y=-\text{NH-alk-W}$, ahol $\text{alk}=(\text{XXIX})$ képletű csoport, $W=\text{aminocsoport}$]

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,

$B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=\text{M}$, $R=\text{H}$, $Y=-\text{NH-alk-W}$, ahol $\text{alk}=(\text{XXX})$ képletű csoport, $W=\text{aminocsoport}$]

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,

$B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=\text{M}$, $R=\text{H}$, $Y=-\text{NH-alk-W}$, ahol $\text{alk}=(\text{XXXI})$ képletű csoport, $W=\text{aminocsoport}$]

A II. táblázat 7. vegyületének előállítási eljárása szerint a morfolinreagens alkalmazása helyett egyenként 2-merkaptó-etil-amin-hidrokloridot, 3-amino-kinolidin-hidrokloridot és 3,3-dietil-amino-1-propil-amin-dihidrokloridot alkalmazva a védett aminocsoport felszabadításához elegendő feleslegben 1,1 és 1,2 ekvivalens a hidrokloridvegyületre, illetve dihidrokloridvegyületre alkalmazva trietil-amin jelenlétében 1 mmól III. táblázat 6. A) vegyületből kiindulva a címbeli vegyületeknek megfelelő N_e -benzil-oxi-karbonil-származékokat állítjuk elő. A védőcsoport katalitikus hidrogénezéssel történő eltávolítása, majd reverz fázisú fent leírt oszlopkromatográfiás tisztítás után 0,25 mmól 8. vegyület hidrokloridot, 0,37 mmól 9. vegyület trihidrokloridot, és 0,6 mmól 10. vegyület trihidrokloridot nyerünk.

A teikoplanin-amid közbenső termékek előállítása 4.3. A III. táblázat 6. A) vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=\text{GNHCOR}_{(1-5)}$,

$B=\text{GNHCOCH}_3$, $X=\text{M}$, $R=\text{H}$, $Y=-\text{NH-alk}^1-\text{W}^1$,

5 ahol $\text{alk}^1=(\text{XXXII})$ képletű csoport, $\text{W}^1=(\text{XXXIII})$ képletű csoport]

24 g (körülbelül 12 mmól) teikoplanin A_2 komplex 250 ml dimetil-formamidban készült kevert és 0–5 °C-ra hűtött oldathoz sorrendben 4,15 g N_e -CBZ-L-lizin metil-észter-hidrokloridot, 1,9 ml trietil-amint és 3 ml difenil-foszforazidát (DPPA) adagolunk. A reakcióelegyet 8 óráig 5 °C-on, majd éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk és ezután 750 ml etil-acetátot adunk hozzá erős keverés közben. A kivált csapadékot leszűrjük, majd 500 ml metanol:víz 1:4 (tf/ft) oldószerkeletben újra oldjuk. Az oldat pH-értékét 1 n nátrium-hidroxid segítségével 8,3 értékre állítjuk be, majd 500 ml butanollal extraháljuk. A szerves fázist (amely a címbeli vegyület metil-észterét tartalmazza) elválasztjuk és 15 g kálium-karbonát 1,5 l vízben készült oldatával elegyítjük. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 liter metanol:víz:butanol 2:2:6 (tf/ft) elegyet adunk hozzá és a keverést 36 óráig folytatjuk. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázis pH-értékét 1 n sósav segítségével 3,5-értékre állítjuk be, majd 1,5 l butanollal extraháljuk. A butanos oldatot elválasztjuk kétszer 500 ml vízzel mossuk, majd kis térfogatra pároljuk (körülbelül 150 ml) 24 °C-on vákuumban. Az oldathoz 450 ml dietil-étert adunk és a kiváló csapadékot elválasztjuk. A csapadékot száraz acetonnal mossuk, majd 500 ml acetonitril:víz 1:1 (tf/ft) elegyben oldjuk. A kapott oldat pH-értékét 0,1 n nátrium-hidroxiddal 5,4 értékre állítjuk be és az acetonitril nagy részét szobahőmérsékleten vákuumban ledesztilláljuk. A kiváló csapadékot centrifugálással elválasztjuk, 100 ml vízzel mossuk, majd 40 °C-on foszfor-pentoxid felett 3 napig vákuumban szárítjuk. Körülbelül 16 g (körülbelül 55%) címbeli vegyületet kapunk belső sóformában.

5. példa

5.1. A II. táblázat 20. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: $A=\text{H}$, $B=\text{H}$, $X=\text{H}$, $R=\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$,

$Y=-\text{NH-alk-W}$, ahol $\text{alk}=(\text{XXIX})$ képletű csoport, $W=\text{H}$]

45 2 mmól 8. A) vegyület 30 ml dimetil-formamidban készült kevert oldathoz szobahőmérsékleten 3 mmól 2-merkaptó-etil-amin-hidrokloridot és 2 mmól szabad bázis 2-merkaptó-etil-amint adunk. Az oldatot 0–3 °C-ra hűtjük és 3 mmól difenil-foszforazidát (DPPA) 10 ml száraz dimetil-formamidban készült oldatát csepegtetjük hozzá 60 perc alatt miközben a hőmérsékletet 5 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 20 óráig ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 250 ml dietil-étert adunk és a kiváló csapadékot elválasztjuk. A csapadékot 50 ml acetonitril:víz 1:1 (tf/ft) elegyben újra oldjuk és 500 ml butanolt és 300 ml vizet adunk az oldathoz, majd 30 percig keverjük. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, 500 ml vízzel mossuk, majd 400 ml 0,01 n sósavval extraháljuk. A vizes fázist eldobjuk és a butanos oldatot 25 °C-on váku-

umban kis térfogatra (körülbelül 50 ml) pároljuk. Az oldathoz 450 ml etil-acetátot adunk és a kivált csapadékot elválasztjuk. A csapadékot 100 ml metanolban oldjuk, majd a metanos oldatot leszűrjük és a szűrletet kis térfogatra (körülbelül 10 ml) pároljuk. Az oldathoz 40 ml etil-acetátot adunk és a zavaros elegyet 20 óráig 6 °C-on keverjük. A kiváló csapadékot elválasztjuk, 50 ml dietil-éterrel mossuk, majd szobahőmérsékleten vákuumban szárítjuk. 0,64 g (körülbelül 0,45 mmól, körülbelül 22%) címbeli vegyületet kapunk.

5.2. A II. táblázat 18. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=H, Y=-NH-alk-W, ahol -alk=(XXIX) képletű csoport, W=H]

0,5 g (körülbelül 0,35 mmól) II. táblázat 20. vegyület (lásd a fenti 5.1. előállítási eljárást) oldunk 10 ml 100%-os trifluor-ecetsavban és az oldatot 20 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert 30 °C-on vákuumban elpárologtatjuk és az olajos maradékot etil-acetáttal eldolgozzuk. A kapott szilárd anyagot leszűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd 35 °C-on éjjelen át vákuumban szárítjuk. 0,38 g (körülbelül 80%) címbeli vegyület trifluor-acetát-sót kapunk.

5.3. A II. táblázat 21. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=COOC(CH₃)₃, Y=-NH-alk-W, ahol -alk=(XX) képletű csoport, W=H]

2 mmól 8. A) képletű vegyület 3,5 mmól difenil-foszforazidát (DPPA) 2 mmól 1,3-diamino-propándihidroklorid 30 ml dimetil-formamidban készült kevert oldathoz 60 perc alatt a hőmérsékletet 0–3 °C-on tartva 6 mmól 1,3-diamino-propán 10 ml dimetil-formamidban készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet 8 óráig 0–3 °C-on, majd éjjelen át szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután 200 ml etil-acetátot adunk a keverékhez és a kivált csapadékot leszűrjük. A csapadékot 100 ml acetonitril:víz 1:1 (tf/ft) elegyben oldjuk, majd a kapott oldatot, 600 ml butanol:víz 1:1 (tf/ft) elegybe öntjük erős keverés közben. A szerves fázist elválasztjuk 200 ml vízzel mossuk, majd vákuumban 40 °C-on körülbelül 50 ml végtérfogatra bepároljuk. A zavaros butanos oldatot keverés közben szobahőmérsékleten, 600 ml etil-acetát:víz 1:1 (tf/ft) elegybe öntjük. Az elegyhez 1 n sósavat adunk és pH-értékét 2,8 értékre állítjuk be, majd a szerves réteget eldobjuk. A vizes fázis pH-értékét 1 n nátrium-hidroxid segítségével 8,2 értékre állítjuk be és a kapott szuszpenziót 400 ml butanollal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, 200 ml vízzel mossuk, majd 40 °C-on vákuumban kis térfogatra (körülbelül 30 ml) pároljuk. Az oldathoz körülbelül 20 ml dietil-étert adunk és a kiváló csapadékot leszűrjük. A csapadékot 100 ml dietil-éterrel mossuk, majd éjjelen át szobahőmérsékleten vákuumban szárítjuk. 1,2 g (körülbelül 0,85 mmól, körülbelül 40% termelés) szabad bázis formájú címbeli vegyületet kapunk.

5.4. A II. táblázat 19. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=H, Y=-NH-alk-W, ahol -alk=(XX) képletű csoport, W=H]

5 A II. táblázat 18. vegyületére leírt eljárás szerint 0,5 g (körülbelül 0,35 mmól) II. táblázat 21. vegyületéből kiindulva 10 ml 100%-os trifluor-ecetsavval 0,4 g (körülbelül 70% termelés) címbeli vegyületet állítunk elő.

5.5. N¹⁵-t-butoxi-karbonil-deglüko-teikoplanin előállítása

5 g (körülbelül 4 mmól) deglüko-teikoplanin, 2 ml trietil-amin és 2 g t-butil-2,4,5-triklór-fenil-karbonát 100 ml dimetil-formamidban készült oldatát 24 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 900 ml dietil-étert adunk és a kiváló csapadékot leszűrjük, majd 1 liter víz:metanol 7:3 (tf/ft) elegyben oldjuk. Az oldat pH-értékét 1 n sósavval 3,5 értékre állítjuk be, majd 500 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot eldobjuk, a vizes fázist ismét 1 liter butanollal extraháljuk. A szerves fázist 2•500 ml vízzel mossuk, majd 35 °C-on vákuumban kis térfogatra (körülbelül 50 ml) pároljuk. Az oldathoz 450 ml dietil-étert adunk és a kivált csapadékot leszűrjük. A csapadékot 2•200 ml dietil-éterrel mossuk, majd éjjelen át 40 °C-on vákuumban szárítjuk. 4,85 g címbeli vegyületet kapunk.

5.6. A III. táblázat 7. A) és 8. A) vegyületének előállítása

30 [(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=COOC(CH₃)₃, Y=-NH-alk¹-W¹, ahol alk¹=(XXII) képletű csoport, W¹=H]

35 [(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=H, Y=-NH-alk¹-W, ahol alk¹=(XXIII) képletű csoport, W=H]

A III. táblázat 3. A) és 4. A) vegyületének előállítási eljárás szerint (lásd a 2.3. előállítási eljárást) 25 mmól N¹⁵-t-BOC-deglüko-teikoplaninból kiindulva 12 mmól 7. A) és 7,5 mmól 8. A) képletű vegyületet állítunk elő.

6. példa

6.1. A II. táblázat 22. vegyületének előállítása

45 [(I) általános képlet: A=H, B=Hm, X=Hm, R=(XXXIV) képletű csoport, Y=-NH-alk-W, ahol alk=(XXXV) képletű csoport, W=H]

50 3 g (körülbelül 2 mmól) III. táblázat 12. A) képletű vegyület 30 ml dimetil-formamidban készült kevert oldathoz 0–5 °C-on 0,95 ml tiomorfolint, és 0,95 ml difenil-foszforazidátot (DPPA) adunk. Az elegyet 4 óráig 5 °C-on keverjük, majd 50 ml metanol adunk hozzá és a kapott oldatot 400 ml dietil-éterben öntjük. A kivált csapadékot (3,2 g II. táblázat 33. vegyület; nagynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint 80%-os tisztaságú), keverés közben szobahőmérsékleten 50 ml 100%-os trifluor-ecetsavban oldjuk. Az oldószert 30 °C-on vákuumban ledesztilláljuk, és az olajos maradékot 300 ml víz:acetonitril 9:1 (tf/ft) elegyben újra oldjuk. Az oldatot 750 g szililezett szilikagél (0,063–0,2 mm, Merck) oszlopra visszük, amely 60 ugyanilyen oldószereleggyel készült. Lineáris gradiens

10–50% acetonitril- 0,001 n sósaveluens alkalmazásával az oszlopot 10 óra alatt, 400 ml/h áramlási sebesség alkalmazásával kifejlesztjük. 25 ml-es frakciókat szedünk és nagynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint a címbeli vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd szokásos módon feldolgozzuk (azaz megfelelő mennyiségű butanol hozzáadása után kis térfogatra pároljuk, és így száraz végső butanolos szuszpenziót kapunk, amelyet dietil-éterrel kezelünk, hogy a termék teljes kiválását biztosítsuk). 1,6 g (körülbelül 1 mmól) címbeli vegyület hidrokloridot kapunk.

6.2. A II. táblázat 23. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=H, Y=-NH-alk-W, ahol -alk=(XXI) képletű csoport, W=CONH(CH₂)₃N(C₂H₅)₂

3 g (körülbelül 2 mmól) III. táblázat 10. A) vegyület 30 ml dimetil-formamidban készült kevert oldathoz 5–10 °C-on, 0,9 ml 3,3-dietil-amino-1-propil-amint és 1,35 ml difenil-foszforazidátot (DPPA) adunk. Az elegyet 6 óráig 10 °C-on, majd éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 200 ml etil-acetátot adunk hozzá és a kivált csapadékot (2,9 g nyers II. táblázat 34. vegyület; nagynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint körülbelül 78%-os tisztaságú) leszűrjük, majd 300 ml metanol:0,04 n sósav 8:2 (tf/ft) elegyben újra oldjuk. A kapott oldatot szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson, 3 g 25%-os aktív szénre felvitt palládium-katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 4 óra múlva (127 ml hidrogén abszorbeálása után) a katalizátort leszűrjük és a szűrletet 50 °C-on vákuumban bepároljuk és a metanol nagy részét eltávolítjuk. A zavaros vizes oldatot 750 g szililezett szilikagél (0,063–0,2 mm, Merck) vízzel készült oszlopra viszzük. Az oszlop kifejlesztését a II. táblázat 22. vegyületének előállítási eljárása szerint végezzük. A nagynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint a címbeli vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük 6 ml 1 n sósavat, majd annyi butanolt adunk hozzá, hogy 45 °C-on vákuumban végzett körülbelül 60 ml-re történő bepárlással száraz butanolos oldatot kapjunk. A butanolos oldathoz 400 ml etil-acetátot adunk és a kivált csapadékot elválasztjuk. A csapadékot 200 ml dietil-éterrel mossuk, majd 40 °C-on vákuumban éjjelen át szárítjuk. 1,3 g (körülbelül 0,85 mmól) címbeli vegyület trihidrokloridot kapunk.

Teikoplanin-amid közbenső termékek előállítása

6.3. N¹⁵-benzil-oxi-karbonil-deglüko-teikoplanin előállítása

5 g (körülbelül 4 mmól) deglüko-teikoplanin és 1 g nátrium-hidrogén-karbonát 300 ml acetonitril:víz 2:1 (tf/ft) elegyében készült kevert oldathoz 0–3 °C-on 0,9 ml benzil-klór-formiát 20 ml száraz acetonban készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 2 óráig keverjük, majd 1 liter vizet adunk hozzá és a kapott oldatot 1 liter dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist eldobjuk és a vizes fázis pH-értékét 1 n sósavval 3,5 értékre állítjuk be. A vizes oldatot ezután 1 liter butanollal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, 2•400

ml vízzel mossuk, majd vákuumban 40 °C-on kis térfogatra (körülbelül 80 ml) pároljuk. Az oldathoz körülbelül 400 ml dietil-étert adunk és a kivált csapadékot leszűrjük, dietil-éterrel (100 ml) mossuk, majd éjjelen át vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk. 4,7 g címbeli vegyületet kapunk.

6.4. A III. táblázat 9. A) és 10. A) vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=COOCH₂C₆H₅, Y=-NH-alk¹-W¹, ahol alk¹=(XXXVI) képletű csoport, W¹=karboxilcsoport]

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=COOCH₂C₆H₅, Y=-NH-alk¹-W¹, ahol alk¹=(XXXIII) képletű csoport, W¹=karboxilcsoport]

13,5 g (körülbelül 10 mmól) N¹⁵-CBZ-deglüko-teikoplanin 150 ml dimetil-formamidban készült kevert oldathoz 0–5 °C-on 3 g DL-glutaminsav-di-terc-butil-észter-hidrokloridot, 2,3 ml trietil-amint és 3,2 ml difenil-foszforazidátot (DPPA) adagolunk. A reakcióelegyet 4 óráig 0–5 °C-on, majd éjjelen át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 650 ml dietil-étert adunk hozzá. A kivált csapadékot leszűrjük, 200 ml dietil-éterrel mossuk, majd 500 ml butanol:etil-acetát:víz 1:2:2 (tf/ft/ft) elegyben szobahőmérsékleten keverés közben oldjuk. A szerves fázist elválasztjuk, 200 ml vízzel, 200 ml 0,01 n sósavval, majd 100 ml vízzel mossuk. Az oldatot vákuumban 15 °C-on kis térfogatra pároljuk (körülbelül 30 ml), majd 200 ml etil-acetátot adunk hozzá. A kivált csapadékot leszűrjük, 100 ml dietil-éterrel mossuk, majd éjjelen át vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk. 9,7 g 9. A) vegyületet kapunk. Ezt a terméket 350 ml 100%-os trifluor-ecetsavban oldjuk, majd az oldatot 4 óráig 40 °C-on keverjük. Ezután vákuumban szobahőmérsékleten szárazra pároljuk. Az olajos maradékot 200 ml etil-acetáttal eldolgozzuk, majd az oldószert 80 °C-os fürdőhőmérséklet alkalmazásával tökéletesen elpárologtatjuk. A szilárd maradékot 200 ml metanol:butanol:víz 2:2:1 (tf/ft/ft) elegyben oldjuk, majd az oldatot 40 °C-on vákuumban kis térfogatra (körülbelül 20 ml) pároljuk. Az oldathoz 180 ml etil-acetátot adunk és a kivált csapadékot leszűrjük. A csapadékot 200 ml dietil-éterrel mossuk, 45 °C-on éjjelen át vákuumban szárítjuk. 8,3 g (körülbelül 55% termelés az N¹⁵-CBZ-deglüko-teikoplaninra számítva) 10. A) vegyületet kapunk.

6.5. A III. táblázat 11. A) és 12. A) vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=COOC(CH₃)₃, Y=-NH-alk¹-W¹, ahol alk¹=(XXXVII) képletű csoport, W¹=COOCH₂C₆H₅]

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=COOCH₂C₆H₅, Y=-NH-alk¹-W¹, ahol alk¹=(XXXIII) képletű csoport, W¹=karboxilcsoport]

15 mmól N¹⁵-t-BOC-deglüko-teikoplanin 300 ml dimetil-formamidban készült kevert oldathoz 5–10 °C-on 20 mmól DL-glutaminsav-dibenzil-észter-p-toluol-

szulfonátot 5 ml tri-etil-amint és 5 ml difenil-foszforazidátot (DPPA) adunk. A reakciót a korábbi III. táblázat 5. A) vegyületének teikoplanin A₂ komplexből történő előállítási eljárása (lásd a 3.3. előállítást) szerint véghez-
 5 körülből 80% termelés), amelyet a 3.3. előállítási eljárásban leírt módszerek megfelelően hidrogéne-
 zünk és 12. A) vegyületet kapunk (körülből 10 mmól, körülből 80% termelés).

7. példa

7.1. A II. táblázat 24. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=H, Y=-NH-alk-W, ahol alk=(XXVIII) képletű csoport, W=NHCOOCH₂C₆H₅]

6 g (körülből 4 mmól) N¹⁵-t-BOC-deglüko-teikoplanin 100 ml dimetil-formamidban készült kevert oldatához 0-5 °C-on 1,45 g N_e-CBZ-lizin metil-észter-hidrokloridot, 1,35 ml trietil-amint és 1,1 ml difenil-foszforazidátot (DPPA) adunk. A reakcióelegyet 6 óráig 5-10 °C-on, majd 2 napig szobahőmérsékleten tartjuk, majd 1,6 l dietil-éter:etil-acetát:víz 1:2:2 (tf/ff/ff) elegyet adunk erős keverés közben. A szerves fázist elválasztjuk, 200 ml vízzel mossuk, majd szobahőmérsékleten vákuumban kis térfogatra (körülből 100 ml) pároljuk. Az oldathoz körülből 300 ml dietil-étert adunk és a kivált csapadékot leszűrjük. A csapadékot körülből 200 ml etil-acetáttal, körülből 300 ml dietil-éterrel mossuk, majd éjjelen át levegőn szárítjuk. 4,9 g 14. A) vegyületet kapunk (nagy nyomású folyadék-kromatográfia analízis szerint 85% tisztaságú), amelyet a következő reakciólépésben használunk fel.

4,3 g (körülből 2,5 mmól) 14. A) vegyület 30 ml dimetil-formamidban készült kevert oldatához szobahőmérsékleten 70 ml tiomorfolint adunk. A reakcióelegyet 4 napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 700 ml dietil-étert adunk hozzá és a kivált csapadékot elválasztjuk. A csapadékot körülből 300 ml etil-acetáttal mossuk és éjjelen át vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk. 4,12 g 35. számú II. táblázatban leírt vegyületet kapunk. Ezt a terméket erős keverés közben 0-5 °C-on 200 ml 100%-os trifluor-ecetsavban oldjuk.

A kapott oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd az oldószert 40 °C-on vákuumban elpárologtatjuk. Az olajos maradékot 400 ml víz:butanol:etil-acetát 2:1:1 (tf/ff/ff) elegyben oldjuk, a szerves fázist elválasztjuk, majd 40 ml vízzel mossuk és vákuumban 45 °C-on kis térfogatra pároljuk (körülből 40 ml). Az elegyhez körülből 200 ml etil-acetátot adunk és a kivált csapadékot leszűrjük. A csapadékot 200 ml dietil-éterrel mossuk, majd éjjelen át levegőn szárítjuk. 2,4 g (körülből 1,5 mmól), körülből 35% termelés, (az N¹⁵-t-BOC-deglüko-teikoplaninra számítva) cím-beli vegyület trifluoracetátot kapunk.

8. példa

8.1. A II. táblázat 36. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=COOCH₂C₆H₅, Y=-NH-alk-W, ahol alk=(XXVIII) képletű csoport, W=NHCOOCH₂C₆H₅

5 mmól 15. A) vegyület 150 ml dimetil-formamidban készült kevert oldatához 0-5 °C-on 6 mmól morfolin hidrokloridot, 12,5 mmól trietil-amin és 7,5 mmól difenil-foszforazidátot (DPPA) adunk. A reakcióelegyet 6 óráig 0-5 °C-on, éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 850 ml dietil-éter hozzáadásával a nyerterméket a reakcióelegyből kicsapjuk. A csapadékot reverz fázisú oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, amelyet az alábbiak szerint hajtunk végre:

10 5 g nyers cím-beli vegyületet oldunk 500 ml acetonitril:víz 7:3 (tf/ff) elegyben, majd az oldat pH értékét 1 n sósavval 3,5 értékre állítjuk be. Ezután 50 g szililezett szilikagélt (0,063-0,2 mm, Merck) adunk hozzá keverés közben. A szuszpenziót 500 ml vízzel hígítjuk, majd 750 ml azonos szililezett szilikagélből vízzel készült oszlopra visszük. Az oszlopot lineáris gradiens 10-60% acetonitril - 0,005 n sósaveluens alkalmazásával 20 óra alatt 500 ml/h sebesség alkalmazásával és 20 frakció gyűjtésével kifejlesztjük. A nagy nyomású folyadék-kromatográfia analízis szerint a kívánt cím-beli vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd butanolt adunk hozzá és a kapott elegyet vákuumban 40 °C-on kis térfogatra pároljuk és 50-100 ml száraz butanolos szuszpenziót kapunk.

25 A szuszpenzióhoz 300-400 ml dietil-étert adunk és a kivált csapadékot leszűrjük, körülből 200 ml dietil-éterrel mossuk, majd éjjelen át vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk. 66% termeléssel II. táblázat 36. vegyületet kapunk.

30 8.2. A II. táblázat 38. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=COOCH₂C₆H₅, Y=-NH-alk-W, ahol alk=(XX) képletű csoport, W=NHCOOCH₂C₆H₅)

35 A 15. A) vegyület 5 mmóljának 150 ml dimetil-formamidban készült kevert oldatához 0 °C-on 6 mmól 3,3-dimetil-amino-1-propil-amin-dikloridot, 8 mmól difenil-foszforazidátot (DPPA) és 6 ml 3,3-dimetil-amino-1-propil-amin szabad bázist adunk. A reakcióelegyet 6 óráig 0-5 °C-on, majd 20 óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a reakcióelegyet a fenti 8.1. előállítási eljárás szerint feldolgozzuk. Reverz fázisú oszlopkromatográfia tisztítás után 3,2 mmól cím-beli vegyület hidrokloridot kapunk.

45 8.3. A II. táblázat 25., 26. és 27. vegyületének előállítása

[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=H, Y=-NH-alk-W, ahol -alk=(XXVIII) képletű csoport, W=aminocsoport]

50 [(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=H, Y=-NH-alk-W, ahol -alk=(XXXVIII) képletű csoport, W=aminocsoport]

55 [(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=H, Y=-NH-alk-W, ahol -alk=(XX) képletű csoport, W=aminocsoport]

60 A mmól II. táblázat 36. vegyületet (lásd a 8.1. előállítást), 150 ml metanol: 0,04 n sósav 8:2 (tf/ff) elegyben készült oldatát szobahőmérsékleten atmoszferikus nyomáson 1 g 10%-os aktív szénre felvitt

palládium-katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. Amikor az elegy 30 ml hidrogéngázt elnyelt (általában 60 percen belül), a reakciót leállítjuk, az elegyhez 2 g 5%-os aktív szénre felvitt palládium-katalizátort adunk, majd a hidrogénezzést ugyanilyen körülmények között addig folytatjuk, amíg az elegy további 100 ml hidrogént nem abszorbeál. Eközben a reakció előrehaladását minden 30 percben nagynyomású folyadék-kromatográfiás analízis segítségével ellenőrizzük. Ezután a katalizátort 10 g celit BDH-545 szűrési segédanyagon leszűrjük és a szűrletet 40 °C-on vákuumban bepároljuk. Így a metanolt eltávolítjuk. A vizes oldathoz 250 ml vizet adunk, majd 250 ml butanol:etil-acetát 1:9 (tf/ft) eleggyel extraháljuk. A szerves fázist eldobjuk és a vizes fázishoz 5 ml 1 n sósav 500 ml butanollal készült elegyét adjuk. A kapott elegyet 50 °C-on vákuumban körülbelül 70 ml térfogatra bepároljuk és zavaros butanos oldatot kapunk. Az oldathoz 300 ml etil-acetátot adunk és a kivált csapadékot leszűrjük. A csapadékot 100 ml dietil-éterrel mossuk, vákuumban szobahőmérsékleten éjjelen át szárítjuk (kálium-hidrogén felett). II. táblázat 25. vegyület hidrokloridot kapunk (>90% termelés).

A II. táblázat 36. vegyülete helyett a 38. vegyületet alkalmazva ugyanilyen eljárással a II. táblázat 27. vegyület trihidrokloridot állítjuk elő >90% termeléssel.

A II. táblázat 36. vegyülete helyett a 38. vegyületet alkalmazva ugyanilyen eljárással a II. táblázat 27. vegyület trihidrokloridot állítjuk elő >90% termeléssel.

A teikoplanin-amid közbenső termékek előállítása
8.4. A III. táblázat 15. A) vegyületének előállítása
[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H,
R=COOCH₂C₆H₅, Y=-NH-alk¹-W¹, ahol
alk¹=(XXXIII) képletű csoport,
W¹NHCOOCH₂C₆H₅]

A 7.1. előállítási [14. A) vegyület előállítására leírt] eljárás szerint 18 g (körülbelül 12 mmól) N¹⁵-CBZ-deglüko-teikoplanin és 4,35 g N-CBZ-L-lizin metil-észter-hidroklorid reakciójával 15,6 g (nagyynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint 85% tisztaságú) 13. A) vegyületet állítunk elő. 14 g (körülbelül 7,5 mmól) 13. A) vegyület 200 ml víz:metanol 1:1 (tf/ft) elegyben készült oldathoz 500 ml butanolt és erős keverés közben, szobahőmérsékleten 400 ml 2%-os vizes kálium-karbonát-oldatot adunk. 2 nap múlva a szerves fázist elválasztjuk és 400 ml vízzel extraháljuk. Ezután a szerves oldatot kiöntjük. Az egyesített vizes oldatok pH-értékét 2 n sósavval 4 értékre állítjuk be. A kapott oldatot 2•500 ml butanollal extraháljuk, majd a szerves fázist 2•300 ml vízzel mossuk és 50 °C-on vákuumban kis térfogatra (körülbelül 50 ml) pároljuk. Az oldathoz körülbelül 500 ml etil-acetátot adunk és a kivált csapadékot elválasztjuk. A csapadékot körülbelül 200 ml dietil-éterrel mossuk, majd 30 °C-on éjjelen át vákuumban szárítjuk. 11,6 g (körülbelül 6,5 mmól, körülbelül 55% az

N¹⁵-CBZ-deglüko-teikoplaninra számítva) címbeli vegyületet kapunk.

9. példa

- 9.1. A II. táblázat 19. vegyületének előállítása
[(I) általános képlet: A=H, B=H, X=H, R=H,
Y=-NH-alk-W, ahol alk=(XXXIX) képletű csoport,
W=H]
2,05 g (körülbelül 1 mmól) II. táblázat 3. vegyület
50 ml száraz 2,2,2-trifluor-etanolban készült kevert oldatán 6 órán át 60 °C-on száraz sósavgázt buborékoltatunk keresztül. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 3 órán át nitrogént buborékoltatunk át az oldaton. A reakcióelegyet éjjelen át 6 °C-on állni hagyjuk, majd az oldhatatlan anyagot leszűrjük és 100 ml dietil-éterrel mossuk. 1,82 g nyers (nagyynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint 70% tisztaságú) címbeli vegyületet kapunk, amelyet a 10. példa szerinti reverz fázisú oszlopkromatográfiás eljárással tisztítunk. Így 0,93 g (körülbelül 0,65 mmól) II. táblázat 19. vegyület dihidrokloridot kapunk.

10. példa

- Teikoplanin-amidok reverz fázisú oszlopkromatográfiával történő tisztítása és hidrokloridjaik előállítása
10 g nyers (nagyynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint 30–70%-os) teikoplanin-amid 200 ml acetonitril:víz 1:1 (tf/ft) elegyében készült kevert oldatának pH-értékét 1 n sósavval 2 értékre állítjuk be, majd 50 g szililezett szilikagélt (0,063–0,2 mm, Merck) adunk hozzá erős keverés közben. Miután az anyag 80%-a adszorbeálódott (nagyynyomású folyadék-kromatográfiás analízis szerint) vizet csepegtetünk az elegyhez és a szuszpenziót 1,5 kg azonos szilikagélből vízben készült oszlopra visszük. Az elúciót gradiens 10–80% acetonitril – 0,01 n sósaveleggyel végezzük 10–20 óra alatt 250–500 ml/h sebesség alkalmazásával és 20–30 ml-es frakciókat szedünk, amelyeket nagyynyomású folyadék-kromatográfia segítségével analizálunk. A kívánt tiszta anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük és elegendő butanolt adunk hozzá ahhoz, hogy az acetonitril és a butanol/víz azeotrop elegy vákuumban történő elpárologtatása után koncentrált butanos oldatot (vagy szuszpenziót) kapjunk, amely 100 ml-enként körülbelül 5 g anyagot tartalmaz. Ezután az oldathoz 0–5 °C-on keverés közben kis felesleg 37%-os sósavat adunk és a vegyületeket hidroklorid formában alkalmas mennyiségű dietil-éter vagy etil-acetát hozzáadásával kicsapjuk. A csapadékot elválasztjuk dietil-éterrel mossuk, majd 1–4 napig vákuumban 20–60 °C-on szárítjuk. A sósavval sötét képző bázikus funkció csoportok száma attól függ, hogy a termék kicsapása előtt hány mólekvalens sósavval reagáltattuk.

- A leírt vegyületek többsége valamennyi bázikus funkció csoportját sóformában tartalmazza.

11. példa

- A fenti példákban leírt eljárásokkal az alábbi a II. táblázatban leírt vegyületeket állítjuk elő a megfelelő III. táblázatban leírt közbenső termékekből.

Teikoplanin-amid száma (II. táblázat)	Teikoplanin-amid közbenseő termék száma (III. táblázat)	VI. táblázat			
		Vegyület száma	t _R (perc)	Vegyület száma	t _R (perc)
13. (60.→61.→62. keresztül)	30. A)	Teikoplanin A ₂ (2. komponens)	27,1	deglüko- teikoplanin	15,2
15. (63.→64. keresztül)	2. A)	1.	32,8	18.	34,1
16. (65. keresztül)	2. A)	2.	32,4	19.	29,6
17. (66. keresztül)	31. A)	3.	32,1	22.	38,7
28.	10. A)	4.	35,2	23.	23,7
29.	16. A)	5.	39,0	24.	39,2
30.	17. A)	6.	33,4	25.	23,4
31. (53.→54.→55. keresztül)	19. A)	7.	33,5	26.	27,4
32.	[18. A)-ból]	8.	32,9	27.	22,1
	21. A)	9.	33,2		
	[20. A)-ból]	10.	32,1		
39. (56.→57. keresztül)	22. A)	1. A)	33,0		
	[23. A)-ból]	2. A)	27,5		
40.	24. A)	3. A)	36,6		
41.	25. A)	4. A)	29,3		
42. (58. keresztül)	26. A)	5. A)	25,7		
43. (42.-ből)		6. A)	33,4		
44. (59.-ből)					
45. (44.-ből)					
46.	27. A)				
47.	28. A)				
48. (47.-ből)					
49.	29. A)				
50.	29. A)				
51.	28. A)				
52. (51.-ből)					
A VI. táblázatban megadjuk a teikoplanin-amidok nagynyomású folyadék-kromatográfiás analizisének eredményét a teikoplanin A ₂ komplex 2. komponensével és a deglüko-teikoplaninnal összehasonlítva.		<p>5 A VI. táblázat megjegyzései:</p> <p>1. A nagynyomású folyadék-kromatográfiás analízist Hewlett-Packard 1084 készülékkel (UV-detektálás 254 nm-en) végeztük.</p> <p>Oszlop: Hibar (Merck) 100 RP-8 (10 cm) előre töltött LiChrosphere RP-8 (5 mm)</p> <p>Kromatográfia körülményei: áramlási sebesség: 1,5 ml/perc</p> <p>A oldószer, 0,02 M vizes nátrium-dihidrogén-foszfát:acetonitril 95:5 (tf/ft)</p> <p>B oldószer, 0,02 M vizes nátrium-dihidrogén-foszfát:acetonitril 25:75 (tf/ft)</p> <p>lineáris gradiens 8–40% B oldószer A oldószerben 40 perc alatt.</p> <p>2. A teikoplanin A₂ komplex származékok adatai 2. táblázatban vannak megadva.</p>			

VII. táblázat
IR (infravörös spektroszkópiai) adatok (cm⁻¹, nujol)

Vegyület száma	vNH glükózidos vOH	vC=O (amid I)	vNH (amid II)	glükózid δOH, C-O	fenol vC-O	COO ⁻	δCF ₃
1.	3700:3100	1650	1510	1230, 1180	o.b.		
3.	3700:3100	1655	1520	1230	o.b.		
4.	3700:3100	1655	1515	1230, 1180	o.b.		
7.	3700:3100	1655	1515	1230, 1180	o.b.		
9.	3700:3100	1655	1515	1230, 1180	o.b.		
10.	3700:3100	1650	1510	1230, 1180	o.b.		
22.	3700:3100	1650	1515		1230, 1060 1010		
23.	3700:3000	1660	1515		1230, 1010	1200, 1135	
24.	3750:3100	1650	1510		o.b.		

Vegyület száma	ν NH glükózidos ν OH	ν C=O (amid I)	ν NH (amid II)	glükózid δ OH, C-O	fenol ν C-O	COO ⁻	δ CF ₃
25.	3700:3100	1650	1515		1230, 1015		
26.	3700:3100	1650	1510				
5. A)	3700:3100	1655	1510	1230, 1180	ó.b.		

VIII. táblázat
UV (ultraibolya spektroszkópiai) adatok (λ_{\max} , nm)

Vegyület	0,1 n HCl	Foszfátpuffer pH 7,4	0,1 n KOH
1.	268	280	298
	váll 280	268	298
3.	280	281	299
4.	280	280	298
7.	280	280	298
9.	279	280	298
10.	280	280	298
22.	279	280	298
23.	279	279	298
24.	278	279	298
25.	278	279	298
26.	279	279	298
5. A)	279	280	299

IX. táblázat
¹H-NMR-spektrum δ , ppm in DMSO-d₆

Vegyület	¹ H-NMR-spektrum δ , ppm in DMSO-d ₆
1.	0,83, 1,14, 1,42, 2,02 (acillánc); 1,89 (acetyl-glükózamin); 3,50 (mannóz); 5,59 (C ₂₇ -H); 5,14 (C ₂₆ -H); 6,10–8,60 (aromás H és peptid NH); 4,09–5,70 (peptid CH)
2.	0,83, 1,14, 1,42, 2,04 (acillánc); 1,88 (acetyl-glükózamin); 3,53 (mannóz); 5,59 (C ₂₇ -H); 5,18 (C ₂₆ -H); 6,10–8,50 (aromás H és peptid NH); 4,09–5,72 (peptid CH)
4.	0,83, 1,16, 1,42, 2,02 (acillánc); 2,71 (N); 3,48 (mannóz)
	CH ₃
	1,92 (acetyl-glükózamin); 5,58 (C ₂₇ -H); 5,09 (C ₂₆ -H); 4,09–5,70 (peptid CH); 6,20–8,60 (aromás H és peptid NH)
7.	0,83, 1,14, 1,44, 2,02 (acillánc); 1,95 (acetyl-glükózamin); 3,50 (mannóz); 1,46, 1,62 (alkil-amin); 4,10–5,72 (peptid CH); 6,10–8,60 (aromás H és peptid H)
9.	0,83, 1,14, 1,42, 2,02 (acillánc); 1,92 (acetyl-glükózamin); 1,59 (alkil-amin); 4,10–5,72 (peptid CH); 6,10–8,60 (aromás H és peptid NH)
10.	0,83, 1,17, 1,42, 2,02 (acillánc); 1,92 (acetyl-glükózamin); 1,56 (alkil-amin); 4,10–5,72 (peptid CH); 6,10–8,60 (aromás H és peptid NH)
22.	2,58, 3,64, 3,72 (S N-); 4,10–5,61 (peptid CH); 5,52 (C ₂₇ -H); 5,10 (C ₂₆ -H);
	6,26–8,58 (aromás H és peptid NH)
23.	1,78 [(CH ₂)-CH ₂ (CH ₂)]; 2,49 [N(CH ₃) ₂]; 2,71 (NCH ₂); 4,10–5,61 (peptid CH); 5,52 (C ₂₇ -H); 5,11 (C ₂₆ -H); 6,10–8,48 (aromás H és peptid NH)
24.	1,59, 1,34 (alkil-amin); 3,79 (S N); 4,10–5,62 (peptid CH); 5,53 (C ₂₇ -H); 5,07 (C ₂₆ -H);
	6,25–8,60 (aromás proton és peptid NH)

IX. táblázat (folytatás)
¹H-NMR-spektrum δ, ppm) in DMSO-d₆

Vegyület	
25.	1,59 (alkil-amin); 4,10–5,62 (peptidic -CH's); 5,53 (C ₂₇ -H); 5,10 (C ₂₆ -H); 6,26–8,60 (aromás proton és peptid NH)
26.	1,58, 1,37 (alkil-amin); 1,19 [(CH ₂)-CH ₃]; 4,08 [CH ₂ (CH ₃)]; 4,10–5,62 (peptid CH); 6,29–8,60 (aromás proton és peptid NH)
5. A)	0,83, 1,14, 1,42, 2,02 (acillánc); 1,89 (acetyl- glükózamin); 3,48 (mannóz); 4,06–5,75 (peptid CH); 6,10–8,60 (aromás proton és peptid NH)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és addíciósói előállítására, ahol az általános képletben

R jelentése hidrogénatom,

Y jelentése (II) általános képletű csoport, ahol „alk” jelentése 1–5 szénatomszámú egyenes szénláncú alkilénecsopót, amely az egyik alkilénészénatomon (III) általános képletű amino-karbonil-csoporttal szubsztituált, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom,

R² jelentése 1–5 szénatomszámú alkilcsoport, amely egy szubsztituenst tartalmaz, amely lehet: hidroxilcsoport, merkaptocsoport, (1–4 szénatomszámú)-alkoxi-karbonil-csoport, aminocsoport, (1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-csoport, di(1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-csoport, egy 5 vagy 6 tagú aromás nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, vagy egy 6 tagú, telített, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, melyben a gyűrű két atomja 1–3 szénatomszámú alkilénláncsal van áthidalva; vagy

R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal együtt egy pirrolidino-, morfolino-, piperidino-, piperazino-, tiomorfolinogyűrűt alkot;

W jelentése hidrogénatom, egy (V) általános képletű csoport, vagy egy (VI) általános képletű csoport, ahol:

R⁴ jelentése hidrogénatom,

R⁵ jelentése hidrogénatom, benzil-oxi-karbonil-csoport,

R⁶ jelentése hidrogénatom,

R⁷ jelentése hidroxil-(2–4 szénatomszámú)-alkil-csoport, merkaptó-(2–4 szénatomszámú)-alkil-csoport, (1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-(2–4 szénatomszámú)-alkil-csoport, di(1–4 szénatomszámú)-alkil-amino-(2–4 szénatomszámú)-alkil-csoport, piridil-(1–4 szénatomszámú)-alkil-csoport; vagy

R⁶ és R⁷ a közbezárt nitrogénatommal együtt egy pirrolidino-, morfolino-, piperidino-, piperazino-, tiomorfolinogyűrűt alkot;

A, B és X jelentése hidrogénatom, vagy

A jelentése -N-(10–11 szénatomszámú)-alifás-acil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, ahol az acilcsoport Z-4-decenoil-, 8-metil-nonanoil-, de-

canoil-, 8-metil-dekanoil- vagy 9-metil-dekanoil-csoport;

B jelentése -N-acetil-béta-D-2-deoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport; és

X jelentése alfa-D-mannopiranozil-csoport, azzal a feltétellel, hogy

20 ha W jelentése (V) általános képletű csoport, ebben „alk” jelentése legalább két szénatomot tartalmazó lineáris alkilénecsopót, és azzal a további feltétellel, hogy ha az R² csoport szubsztituense hidroxil-, merkaptó-, amino-, (1–4 szénatomszámú alkil)-amino-, di(1–4 szénatomszámú alkil)-amino-csoport,

25 akkor az R² jelentése legalább 2 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy

30 a) valamely (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése hidroxilcsoport és R jelentése hidrogénatom vagy aminvédőcsoport, A, B és X jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (IX) általános képletű aminnal, ahol az általános képletben alk¹ jelentése lineáris 1–6 szénatomszámú alkilénecsopót, amely fent leírt szubsztituált (III) általános képletű amino-karbonil-csoport szubsztituenst vagy ennek prekurzorcsopótját – előnyösen (1–4 szénatomszámú)-alkil-karboxi-észter vagy karbonsavcsopótot – tartalmazza, amely az amidálási reakció befejezése után könnyen (III) általános képletű amino-karbonil-csoporttá alakítható, és W¹ jelentése megegyezik a fent leírt W jelentésével vagy

35 ennek prekurzorcsopótja – előnyösen (1–4 szénatomszámú)-alkil-észter vagy védett karbonsavcsopót –, amely az amidálási reakció befejezése után könnyen a W csopótta alakítható, inert szerves oldószerben kondenzálószer jelenlétében reagáltatjuk, és adott esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése (X) általános képletű csoport, ahol alk¹ és/vagy W¹ jelentése a kívánt végső funkciós csoport prekurzorcsopótja, ismert módon – előnyösen egy (XI) vagy

45 (XII) általános képletű aminnal reagáltatva, vagy hidrolízissel vagy hidrogenolízissel – (I) képletű vegyülettől alakítjuk, majd adott esetben e jelen levő védőcsopótotkat lehasztjuk, vagy

50 b) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben A, B és X jelentése hidrogénatom, Y és R jelentése a tárgyi kör szerinti, az (I) általános képletű megfelelő teikoplanin-amid-vegyületet, amelyben az A, B és X legalább egyikének jelentése az (I) általános képletű vegyületre megadottaknak megfelelő cukorcsopót, a másik kettő jelentése hidrogén-

atom, vagy a tárgyi kör szerinti cukorcsoport, R jelentése az a) eljárás szerinti, Y jelentése (X) általános képletű csoport, ahol alk¹ és W¹ jelentése az a) eljárás szerinti, vagy e vegyületek karboxilcsoportjain kívánt esetben védőcsoportot tartalmazó származékait, amely védőcsoportok savas körülmények között könnyen eltávolíthatók, szerves protikus oldószerben – előnyösen egy alfa-halogénezett alkán-karbonsavban, amely a hidrolízis hőmérsékletén folyékony halmazállapotú – az oldószerrel összeférhető, erős sav – előnyösen egy erős ásványi sav – jelenlétében, 20–100 °C közötti hőmérsékleten, hidrolízisnek vetjük alá, majd

a kapott vegyületet ismert módon – előnyösen egy (XI) vagy (XII) általános képletű aminnal reagáltatva vagy hidrolízissel vagy hidrogenolízissel – (I) képletű vegyületté alakítjuk, adott esetben a jelen levő védőcsoportokat lehasítjuk; és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet addíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R, A, B és X jelentése az 1. igénypontban megadott, Y jelentése -NH-alk-W általános képletű csoport, melynél alk jelentése -CONR₁R₂ általános képletű csoporttal szubsztituált 1–5 szénatomszámú alkilcsoport, ahol R₁ hidrogénatom, R₂ jelentése az 1. igénypontban megadott, és W jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben R jelentése hidrogénatom, Y jelentése (XL) képletű csoport, A, B és X jelentése hidrogénatomtól eltérő, az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben Y jelentése (XLI) képletű csoport, R jelentése hidrogénatom, A, B és X jelentése hidrogénatomtól eltérő, az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben R jelentése hidrogénatom, Y jelentése a (XLII) képletű csoport, A, B és X jelentése hidrogénatomtól eltérő, az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben R, A, B és X jelentése hidrogénatom és Y jelentése (XLIV) képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben A, B, X és R jelentése hidrogénatom és Y jelentése (XLV) képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az amidálási reakcióban inert szerves oldószerként dimetil- formamidot használunk.

9. Az 1. vagy 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az amidálási reakcióban kondenzálószerként difenil-foszforazidátot használunk.

10. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazzunk, ahol Y jelentése hidroxilcsoport, R jelentése hidrogénatom vagy aminvédőcsoport, A jelentése -N-(Z-4-decenoil)-béta-D-2-deoxi-2-aminoglikopiranozil-csoport, B és X jelentése az 1. igénypontban megadott.

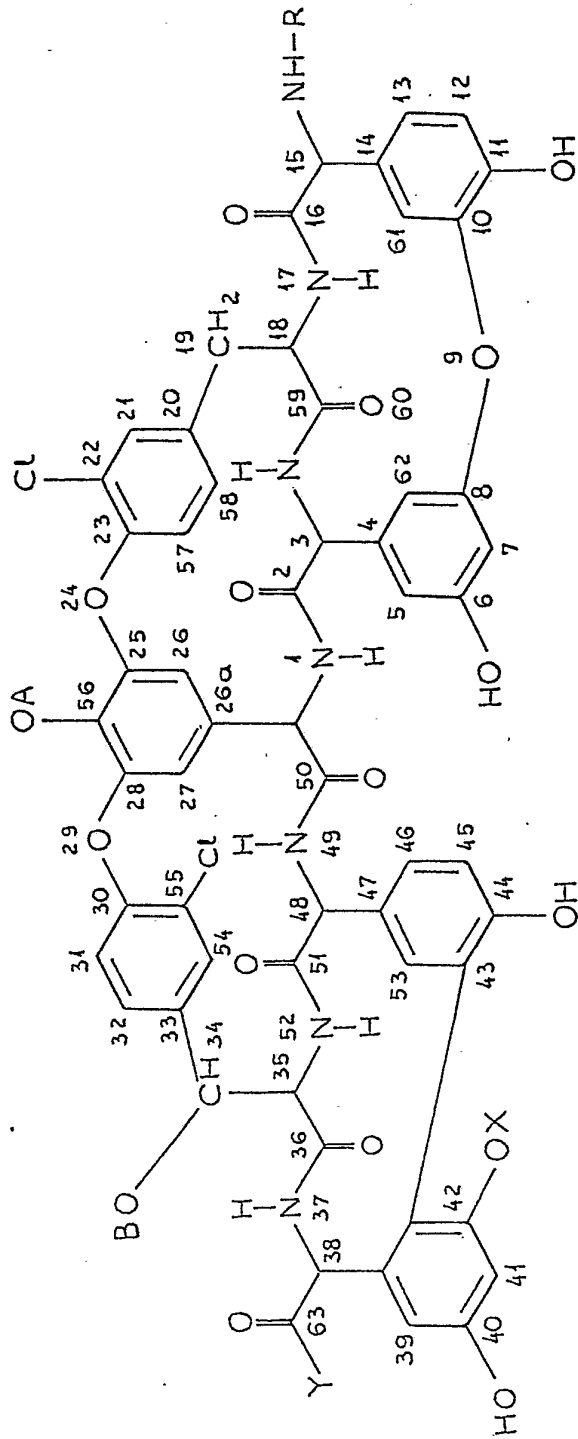
11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1–4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport vagy benzil-oxi-karbonil N-védőcsoportot tartalmazó (I) általános képletű kiindulási vegyületet alkalmazzunk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (IX) általános képletű reagenst alkalmazzunk, amelynél benzil-oxi-karbonil-csoport az aminovédőcsoport, és 1–4 szénatomszámú alkil-észter-csoport vagy benzil-észter-csoport a karboxilvédőcsoport.

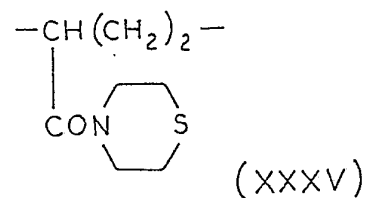
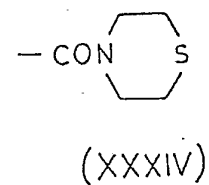
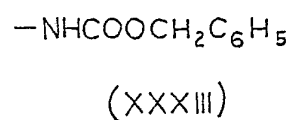
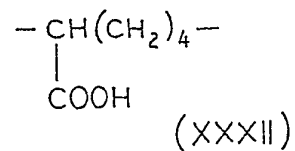
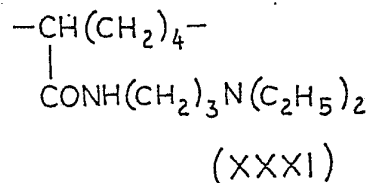
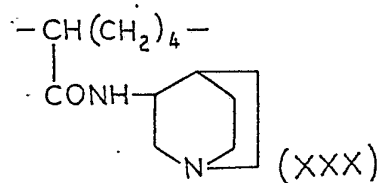
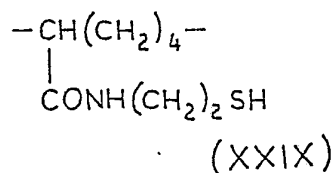
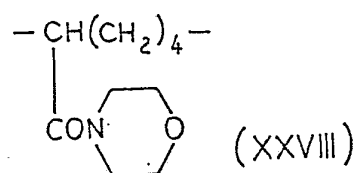
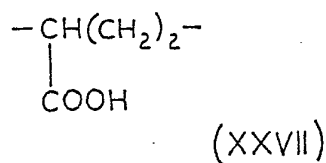
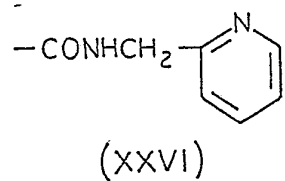
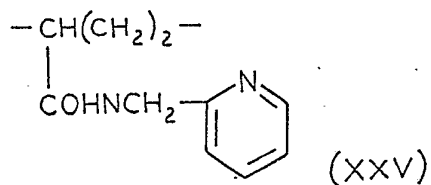
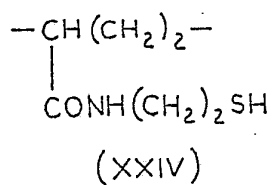
13. Az 1. vagy 8–11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az amidálási eljárás során kapott (I) képletű teikoplanin-amid közbelső terméket, amely az Y=-NH-alk¹-W¹ általános képletű csoportban egy vagy több karboxilcsoportot vagy védett karboxilcsoportot tartalmaz, megfelelő (XI) és/vagy (XII) általános képletű aminnal reagáltatjuk.

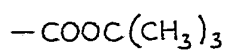
14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű kiindulási anyagot dimetil-formamidban, kondenzálószerként difenil-foszforazidátot használva, egy (XI) vagy (XII) általános képletű aminnal reagáltatjuk.

15. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízist száraz sósavgáznak trifluor-etanolban történő alkalmazásával, 65–85 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

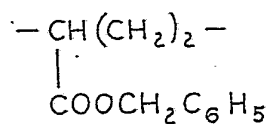


(I)

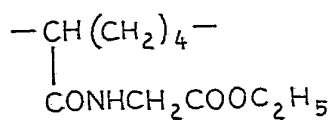




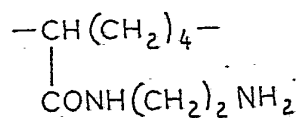
(XXXVI)



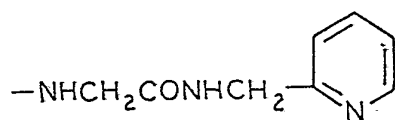
(XXXVII)



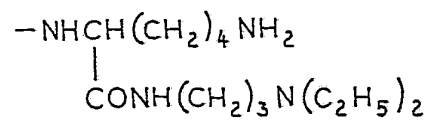
(XXXVIII)



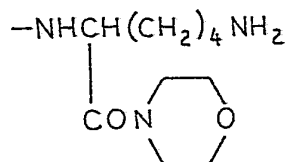
(XXXIX)



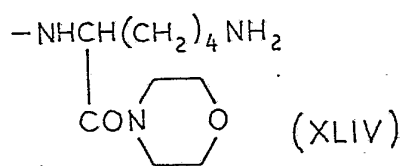
(XL)



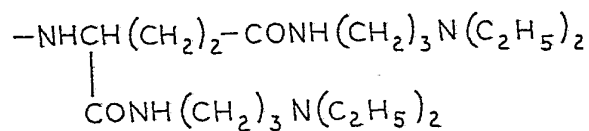
(XLI)



(XLII)

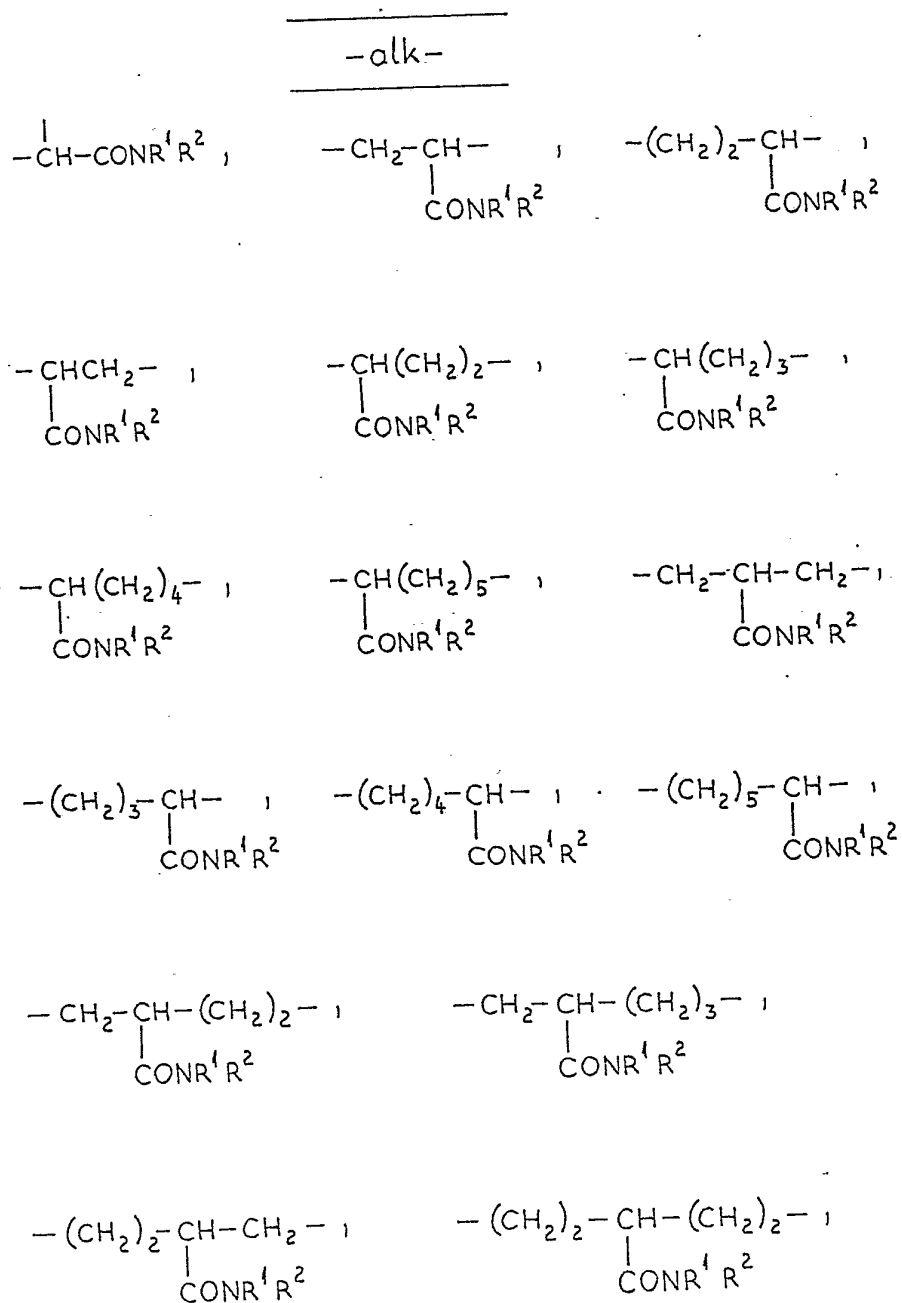


(XLIV)

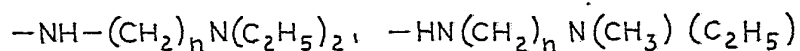
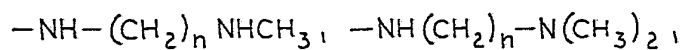
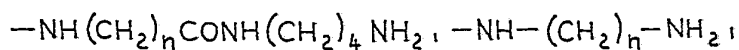
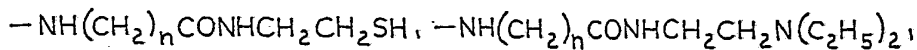
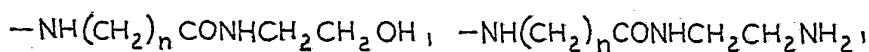
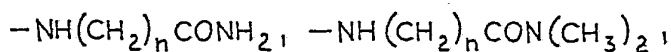
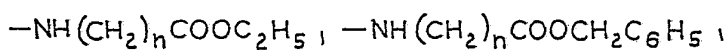
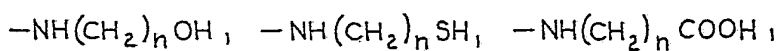
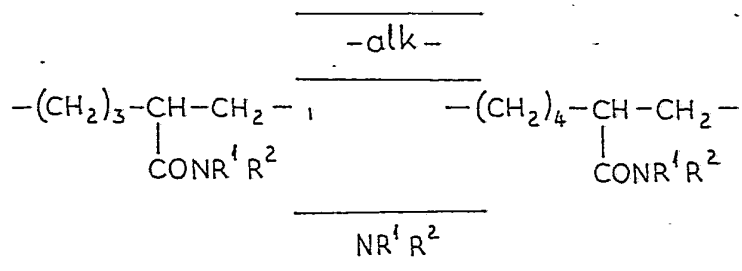


(XLV)

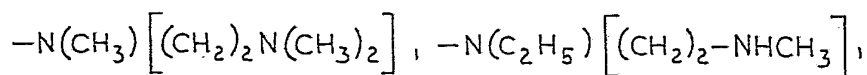
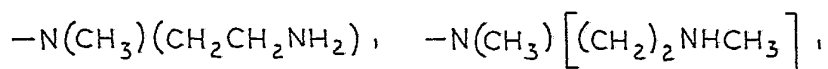
I. Táblázat (16/1)



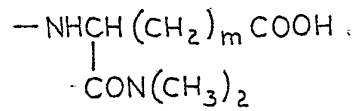
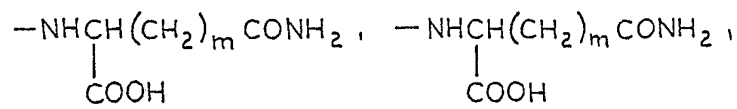
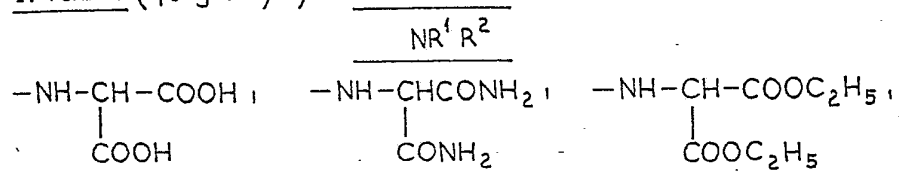
I. Tábl. (folyt. 16/2)



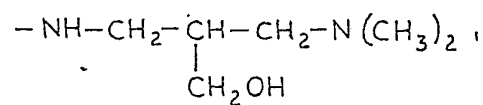
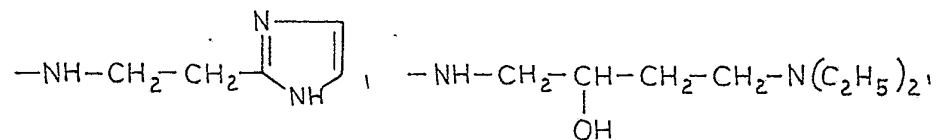
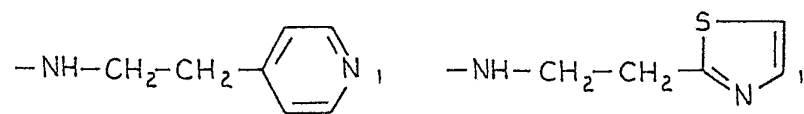
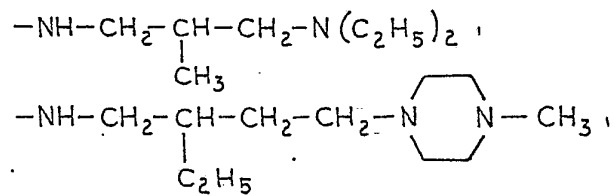
ahol n=2, 3, 4, 5 vagy 6



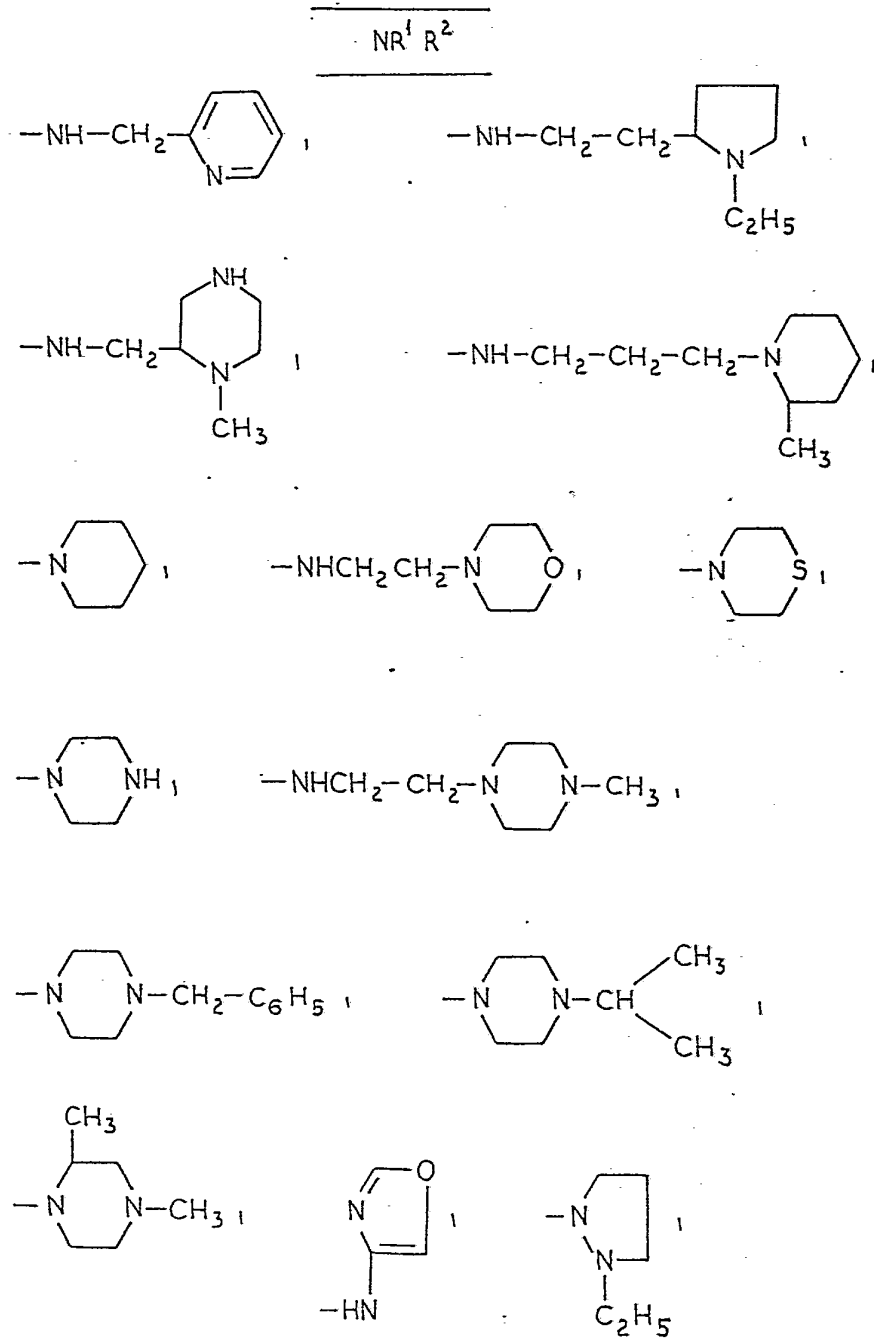
I. Tábl. (folyt. 16/3)



ahol $m = 1, 2, 3, 4$ vagy 5

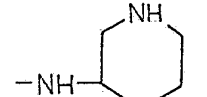
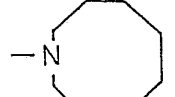
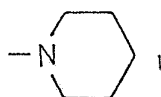
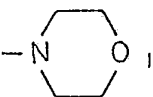
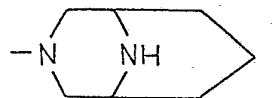
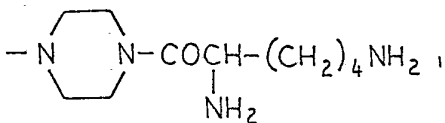
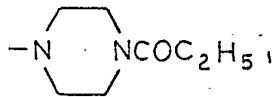
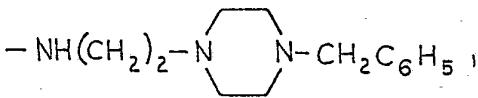
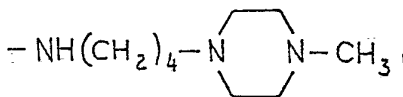
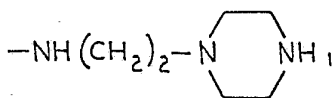
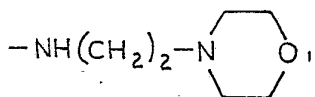
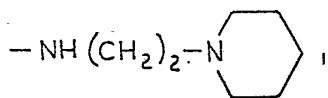
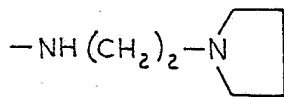
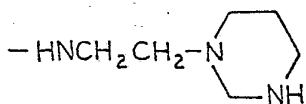


I. Tábl. (folyt. 16/4)

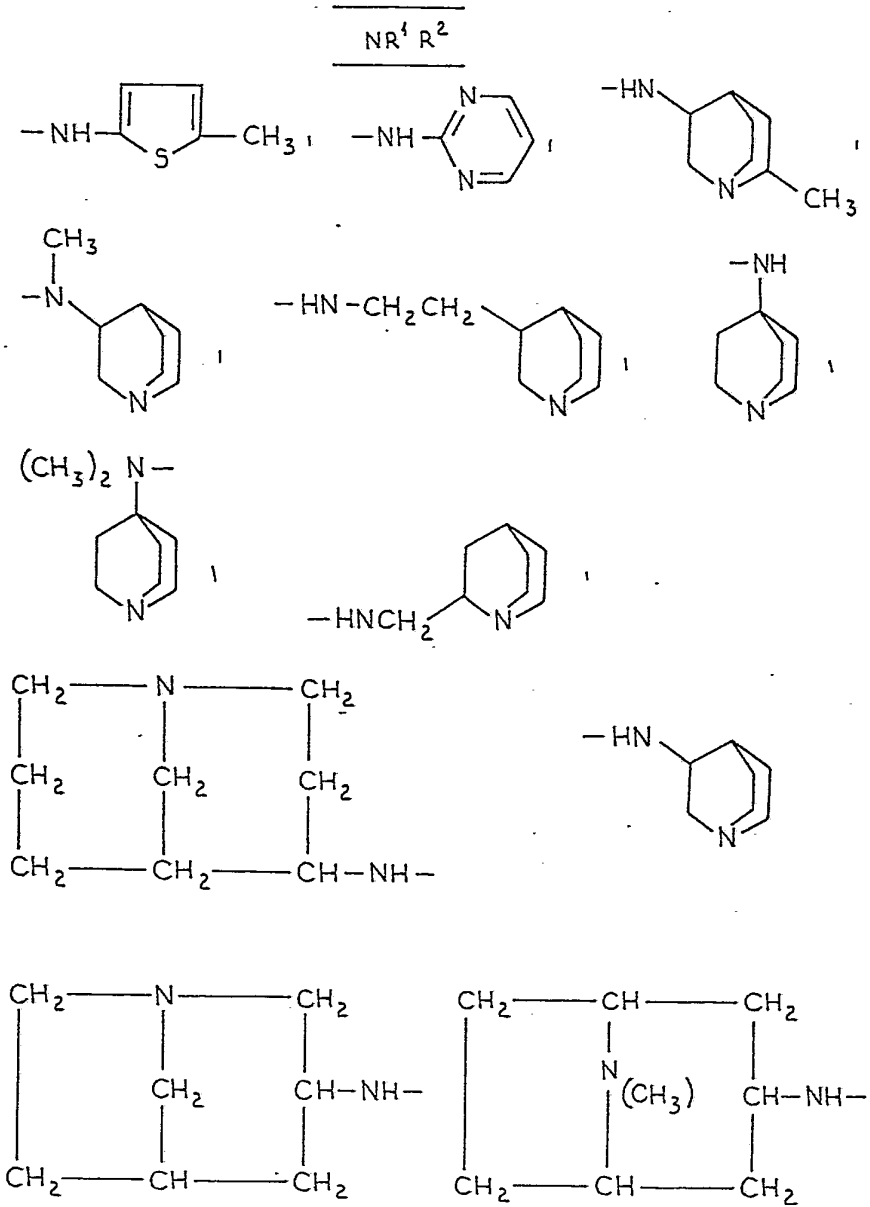


I. Tábl. (folyt. 16/5)

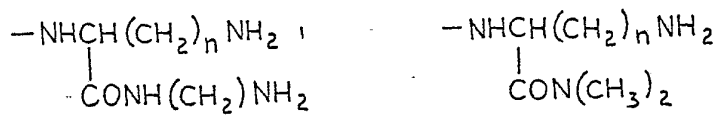
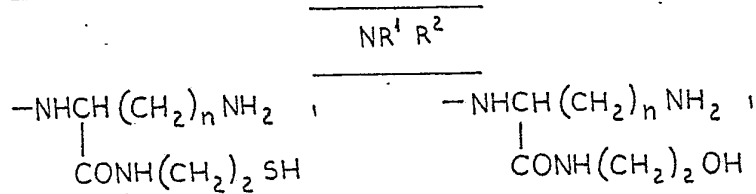
NR¹ R²



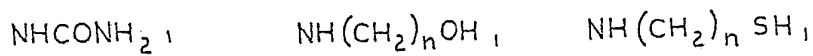
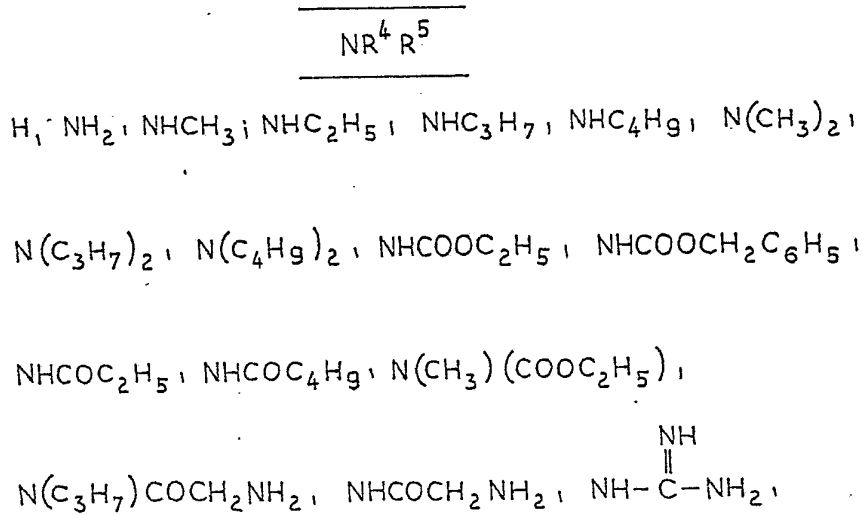
I. Tabl. (folyt. 16/6)



I. Tábl. (folyt. 16/7)

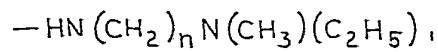


ahol n = 2, 3, 4 és 5

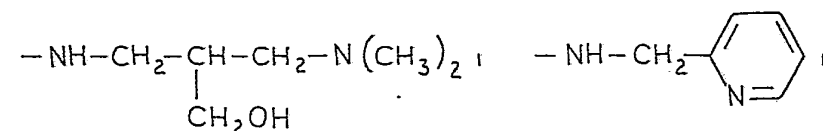
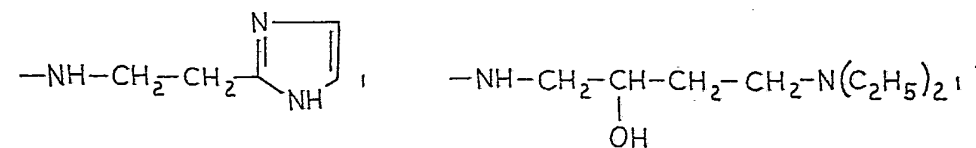
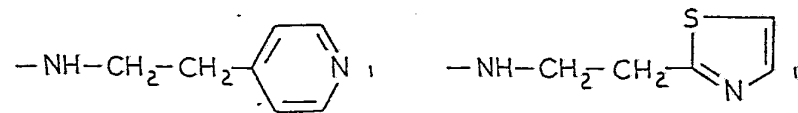
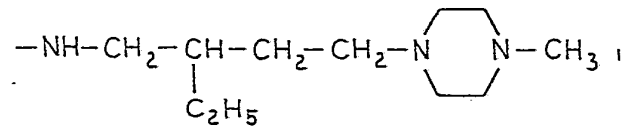
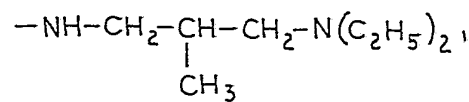
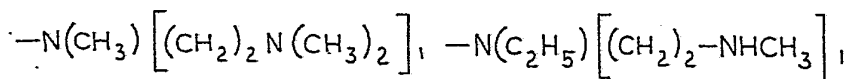
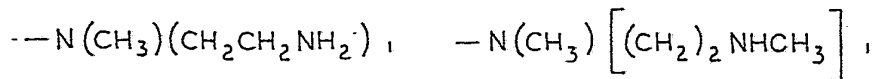


I. Tábl. (folyt. 16/8)

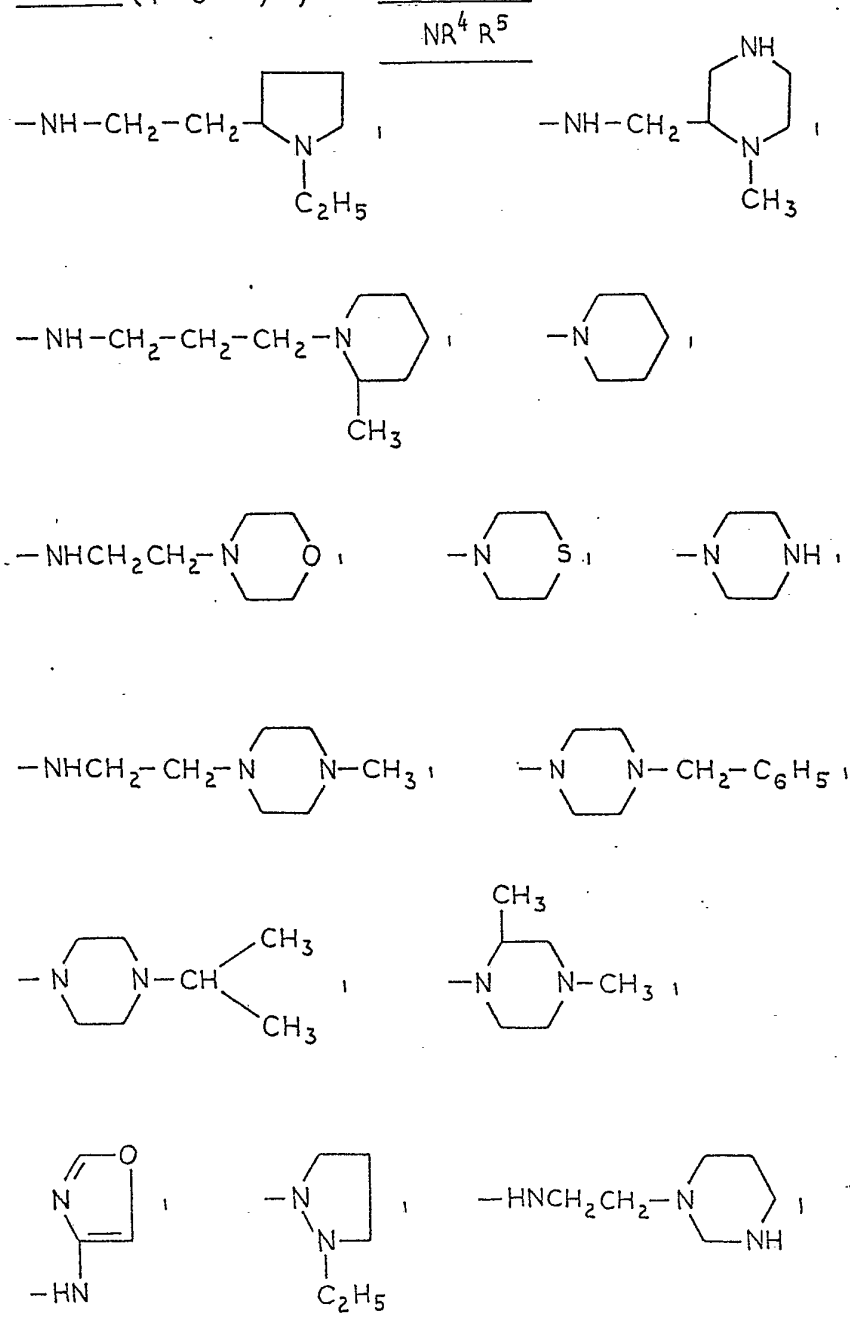
$\overline{\text{NR}^4 \text{R}^5}$



ahol $n=2, 3$ vagy 4

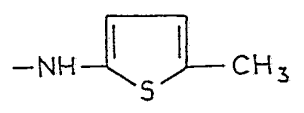
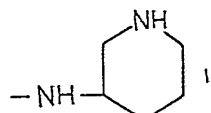
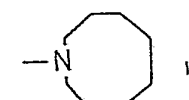
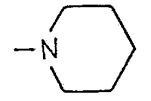
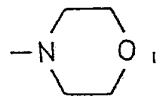
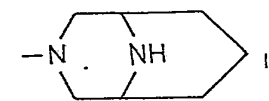
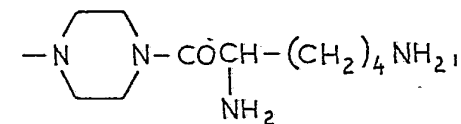
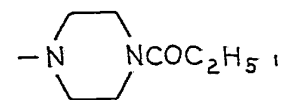
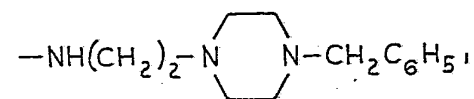
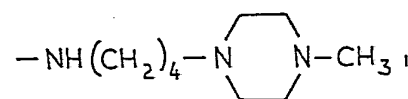
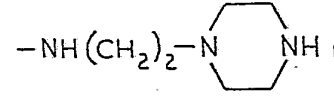
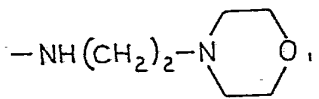
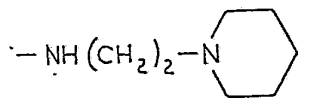
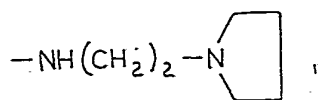


I. Tabl. (folyt. 16/9)

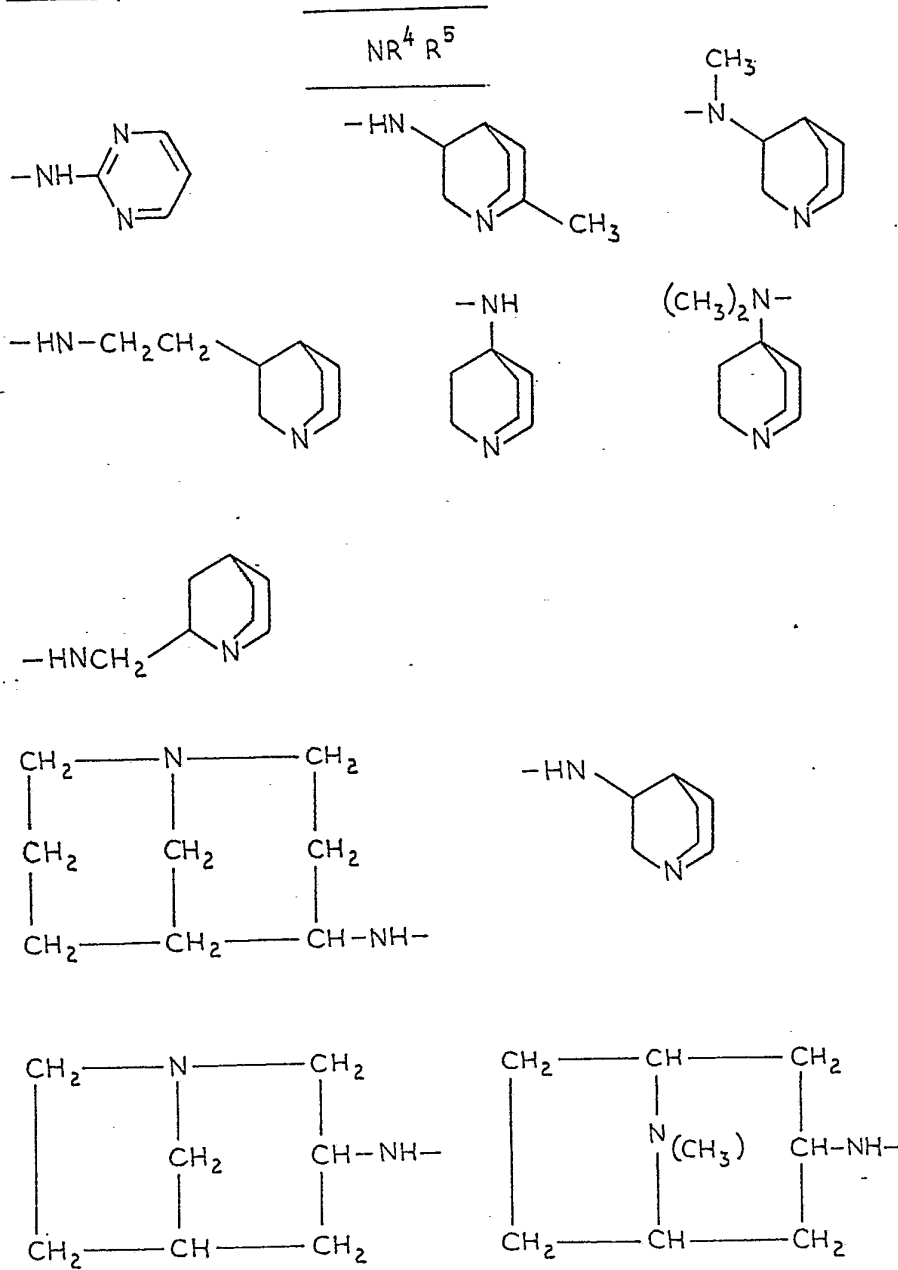


I. Tábl. (folyt. 16/10)

NR⁴ R⁵

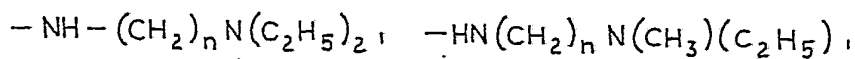
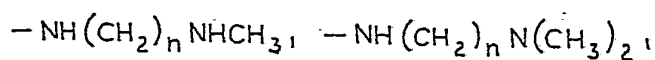
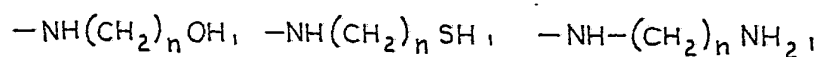
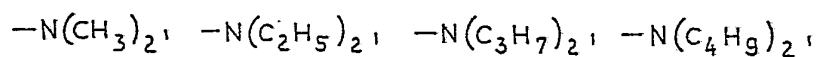
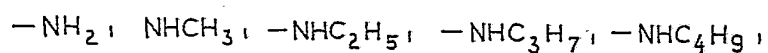


I. Tábl. (folyt. 16/II)

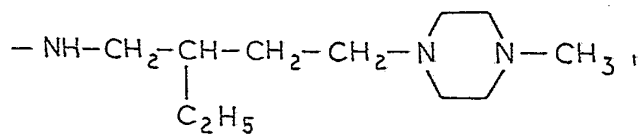
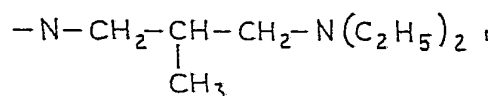
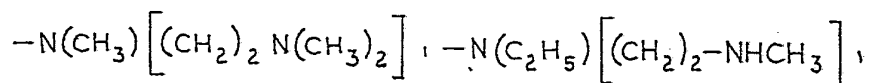
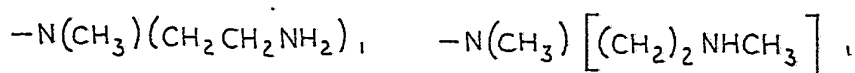


I. Tábl. (folyt. 16/12)

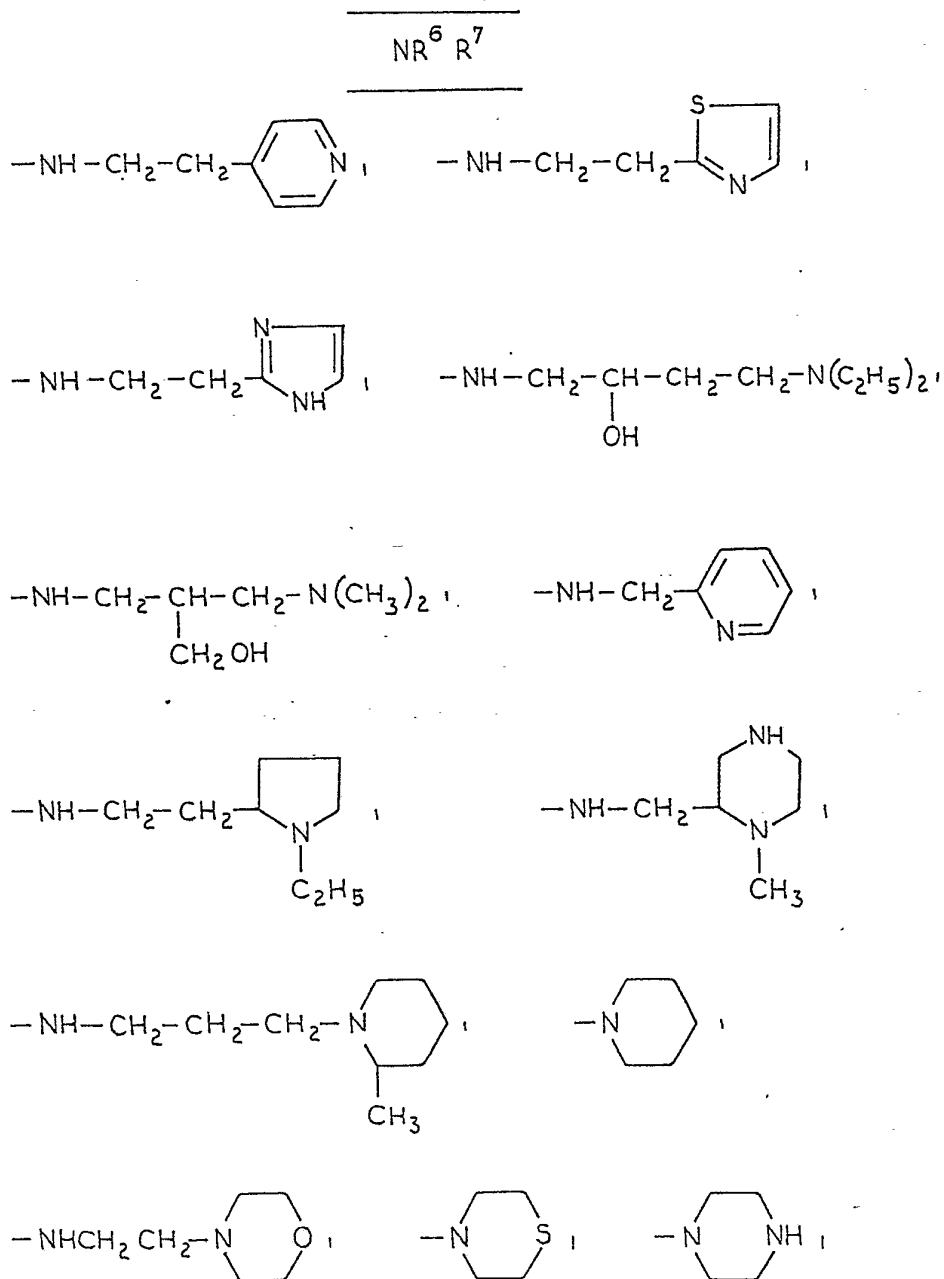
NR⁶ R⁷



ahol n=2, 3 vagy 4.

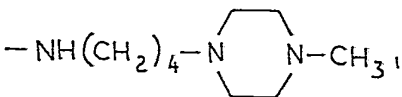
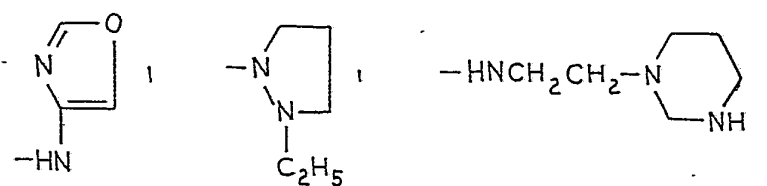
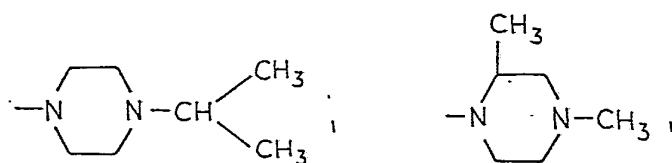
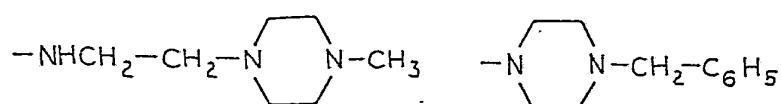


I. Tábl. (folyt. 16/13)



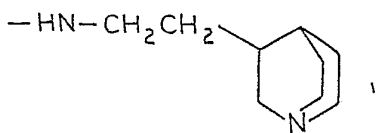
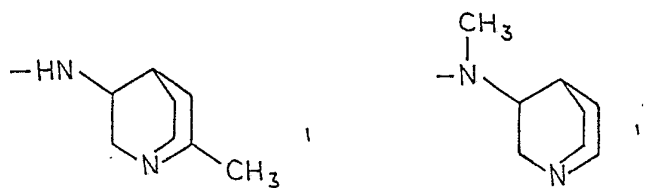
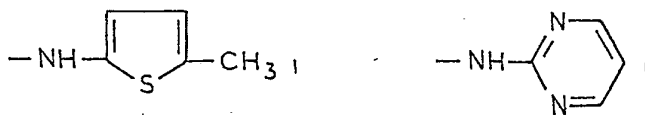
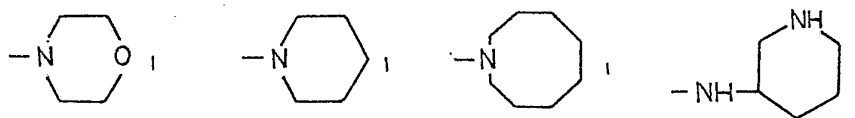
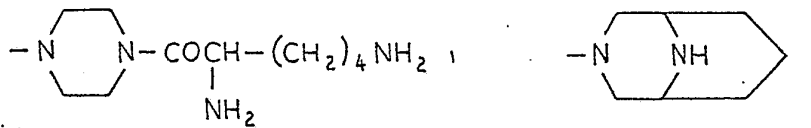
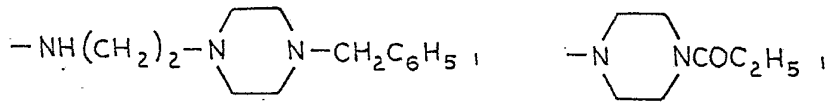
I. Tábl. (folyt. 16/14)

NR^6R^7



I. Tabl. (folyt. 16/15)

$\text{NR}^6 \text{R}^7$



I. Tábl. (folyt. 16/16)

NR^6R^7

