

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 939 B

(21) A bejelentés száma: 6772/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 12. 22.
(30) Elsőbbségi adatok:
88 121708 1988. 12. 27. EP

(51) Int. Cl.⁵

C 07 K 9/00

A 61 K 37/02

(40) A közzététel napja: 1990. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 12. 28. SZKV 94/12

(72) Feltalálók:

Malabarba, Adriano, Binasco (IT)
Kettenring, Jürgen Kurt, Varese (IT)

(73) Szabadalmas:

Gruppo Lepetit S.p.A., Lainate/Milánó (IT)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54) **Eljárás 34-dez(acetil-glükózaminil)-34-dezoxi-teicoplanin C63-amid
származékai előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű teicoplanin származékok és savaddíciós sóik előállítására, ahol a képletben

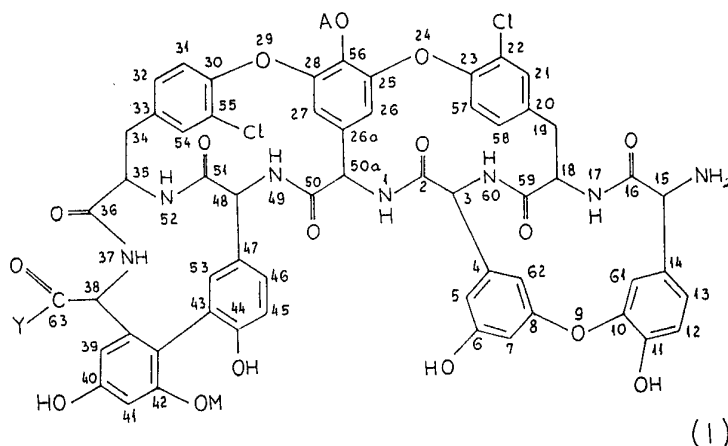
A jelentése N-(10–11 szénatomos alifás acil)-béta-D-2-dezoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport, ahol az alifás acilcsoport (Z)-4-decenoil-, 8-metil-nonanoil-, dekanoil-, 8-metil-dekanoil- vagy 9-metil-dekanoil-csoport;

M jelentése alfa-D-mannopiranozil-csoport;

Y jelentése $-NR-(CH_2)_p-NR^3R^4$ általános képletű diamincsoport, ahol az általános képletben

R jelentése hidrogénatom vagy lineáris vagy elágazó szénláncú 1–6 szénatomszámú alkilcsoport;

R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú 1–6 szénatomszámú alkilcsoport, amino-(1–6 szénatomszámú)-alkilcsoport, hidroxi-(1–6 szénatomszámú)-alkil-



(1)

A leírás terjedelme: 16 oldal (ezen belül 3 lap ábra)

HU 209 939 B

csoport, merkaptó-(1-6 szénatomszámú)-alkil-csoport, vagy R^3 és R^4 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely egy további heteroatomot tartalmazhat, mégpedig kénatomot, oxigénatomot vagy $-NR^5$ általános képletű csoportot, ahol R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkil-amino-(1-6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomszámú)-alkil-amino-(1-6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy R^3 és R^4 közül az egyik hidrogénatom;

p jelentése 2-6 közötti egész szám;

vagy

Y jelentése $-NH-[(CH_2)_mNH]_n-X-[(CH_2)_kNH]_h-(CH_2)_p-NR^6R^7$ általános képletű poliamino-csoport, ahol az általános képletben

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül lineáris vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amino-(1-6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy R^6 és R^7 közül az egyik hidrogénatom;

m, k és p jelentése 2-6 közötti egész szám;

n és h jelentése 1 vagy 2;

X jelentése egy egyszeres kötés.

A találmány tárgya eljárás az új 34-dez(acetil-glükózaminil)-34-dezoxi-teikoplanin- C^{63} -amid-származékok és savaddíciós sóik előállítására. A vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol az általános képletben

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

M jelentése alfa-D-mannopiranozil-csoport;

Y jelentése $-NR-(CH_2)_p-NR^3R^4$ általános képletű diamincsoport, ahol az általános képletben

R jelentése hidrogénatom vagy lineáris vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomszámú alkilcsoport;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amino-(1-6 szénatomszámú)-alkilcsoport, hidroxil-(1-6 szénatomszámú)-alkilcsoport, merkaptó-(1-6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy R^3 és R^4 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely egy további heteroatomot tartalmazhat, mégpedig kénatomot, oxigénatomot vagy $-NR^5$ általános képletű csoportot, ahol R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkil-amino-(1-6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomszámú)-alkil-amino-(1-6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy R^3 és R^4 közül az egyik hidrogénatom;

p jelentése 2-6 közötti egész szám;

vagy

Y jelentése $-NH-[(CH_2)_mNH]_n-X-[(CH_2)_kNH]_h-(CH_2)_p-NR^6R^7$ általános képletű poliamino-csoport, ahol az általános képletben

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül lineáris vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amino-(1-6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy R^6 és R^7 közül az egyik hidrogénatom;

m, k és p jelentése 2-6 közötti egész szám;

n és h jelentése 1 vagy 2;

20 X jelentése egy egyszeres kötés.

Az R csoport jelentése előnyösen hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomszámú alkilcsoport.

25 Az R^3 és R^4 csoport jelentése egymástól függetlenül előnyösen hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, hidroxil-(1-4 szénatomszámú)-alkilcsoport, amino-(1-4 szénatomszámú)-alkilcsoport, merkaptó-(1-4 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy a szomszédos nitrogénatommal együttesen 5-7 tagszámú telített heterociklusos csoport, amely egy további heteroatomot is tartalmazhat, amely lehet kénatom, oxigénatom vagy $-NR^5$ általános képletű csoport, amelyek közül a legelőnyösebbek az alábbi heterociklusos csoportok: piperidin-, oxazolidin-, tiazolidin-, izoxazolidin-, izotiazolidin-, morfolin-, tiomorfolin-, hexahidro-, hexahidro-1,5-diazepin-, és hexahidro-1,4-diazepin-csoport; R^5 jelentése előnyösen 1-4 szénatomszámú alkilcsoport.

m, k és p jelentése előnyösen 2-4 közötti egész szám,

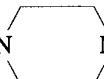
40 n és h jelentése 1 vagy 2, különösen előnyösen 1.

A fenti általános meghatározásnak megfelelően az Y szubsztituens reprezentatív képviselői az alábbi csoportok;

45 $-NH(CH_2)_2NH_2$;
 $-NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$;
 $-NCH_3(CH_2)_3N(CH_3)_2$;
 $-NC_2H_5(CH_2)_3N(n-C_4H_9)_2$;
 $-NCH_3(CH_2)_3NHCH_3$;

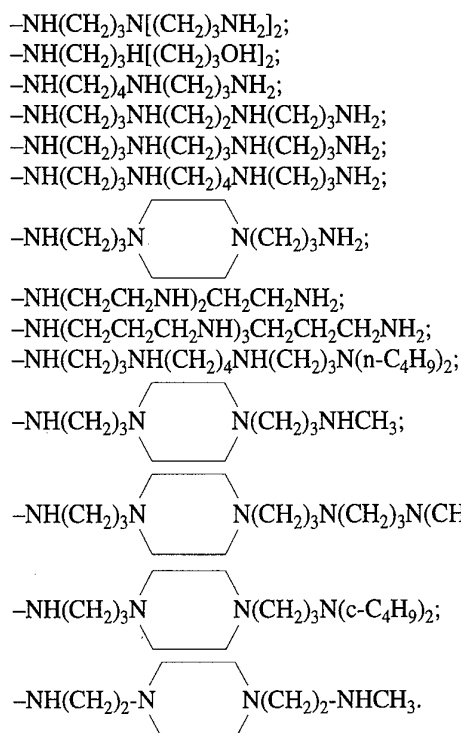
50 $-NH(CH_2)_3N$  O;

$-NH(CH_2)_3NH(CH_2)_2OH$; $-NH(CH_2)_2NH(CH_2)_4SH$;
 $-NH(CH_2)_4NH_2$;
 $-NCH_3(CH_2)_6N(CH_3)_2$;
 $-NC_2H_5(CH_2)_5NH_2$;

55 $-NH(CH_2)_2N$  NCH_3 ;

$-NH(CH_2)_2NH(CH_2)_3NH_2$;
 $-NH(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$;

60



A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek mikrobaellenes hatással rendelkeznek, és különösen gramopozitív baktériumokkal, például a *Streptococci* A csoporttal, valamint egyes koaguláz-negatív *Staphylococci* baktériumokkal szemben aktívak. Továbbá meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy például a teikoplanin analóg összehasonlítva az (I) képleti vegyületek aktívabbnak bizonyultak glikopeptidrezisztens baktériumokkal, különösen Enterococci törzsekkel, valamint Streptococci pyogenekkel szemben is.

A 218099 számú közzétett európai szabadalmi leírásban és a WO 88/06600 számú közzétett nemzetközi szabadalmi leírásban különféle teikoplanin komplex C⁶³-amin származékokat, egyes komponenseket és ezek aglikonjait, valamint pszeudo aglikonjait írták le.

A találmány szerinti vegyületeket a megfelelő karbonsavak, azaz a 34-dez(acetil-glükóz-aminil)-34-dezoxi-teikoplanin-származékok, ahol Y jelentése hidroxilcsoport, amidálásával állítjuk elő. A kiindulási anyagok a 290 922 számú közzétett európai szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint előállíthatók.

A fenti kiindulási anyagokat vagy teikoplanin A₂ komplexből (amely fermentációs eljárás terméke), vagy ennek öt fő komponenséből állíthatjuk elő az acetil-glükózaminil-csoportnak a 34-helyről történő eliminálásával [lásd: 4,542,018 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés, A Borghi és mtsai, J. Antibiot. 37 615–620 (1984); c. J. Barna és mtsai, J. Am. Chem. Soc., 106, 4895–4902 (1994)].

Mint a szakirodalomban ismert, a teikoplanin A₂ komplex fent leírt öt komponense azzal jellemezhető, az N-(alifás acil)-béta-D-2-dezoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport acilcsoportja 10–11 szénatomszámú alifás acilcsoport, azaz: (Z)-4-decenoil-csoport, 8-metil-nonanoil-csoport, dekanoil-csoport, 8-metil-dekanoil-csoport, vagy 9-metil-dekanoil-csoport.

Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek előállításában alkalmazott kiindulási anyagok lehetnek egyes komponensek, vagy több komponens keverékei. Mivel a találmány szerinti eljárásban a kiindulási anyagok mindkét, tiszta és keverék formában is alkalmazhatók, az eljárás terméke is lehet egy tiszta (I) általános képletű vegyület, vagy két, vagy több ilyen vegyület keveréke. Ezen vegyület keverékek előállítása ugyancsak a találmány tárgyát képezi, és kevert formában is alkalmazhatók biológiai célra, vagy ismert eljárásokkal kívánt esetben alkotóelemeikre is szétválaszthatók, és ilyen formában is alkalmazhatók. Az egyes végtermék teikoplanin amid komponensek kinyerésére alkalmazható elválasztási eljárások például a 218 099 számú európai közzétett szabadalmi leírásban és a WO 88/06600 számú nemzetközi közzétett szabadalmi leírásban találhatók.

Más a találmány szerinti eljárásban alkalmazható kiindulási anyagok állíthatók elő a 290 922 számú közzétett európai szabadalmi leírás szerint, amely olyan teikoplanin vegyületek előállítását írja le, amelyeket B vegyületnek neveznek (más elnevezés szerint „RS-4” vegyületek az alább idézett szakirodalmi közleményekben) és A vegyületnek neveznek (más elnevezés szerint „RS-3” az alább idézett szakirodalmi közleményekben), amely utóbbi előállítását a 306645 számú közzétett európai szabadalmi leírásban írták le. Továbbá alkalmazhatók kiindulási anyagként a M. Zanol és mtsai., által a 17th International Symposium on Chromatography, Vienna, September 25–30, 1988 [lásd még A. Borghi és mtsai The Journal of Antibiotics, 42., 3., 361–366 (1988) közleményét] szerint meghatározott RS-1 és RS-2 teikoplanin vegyületek. A fenti teikoplanin vegyületeket azzal jellemezhetjük, hogy a béta-D-2-dezoxi-2-amino-glükopiranozil egységük alifás acilcsoportja sorrendben nonanoil-csoport, 6-metil-oktanoil-csoport, 10-metil-undekanoil-csoport és dodekanoil-csoport.

A két fent idézett 218 099 számú európai közzétett szabadalmi leírásban és a WO 88/06600 számú nemzetközi közzétett szabadalmi leírásban leírt amidálási eljárások ugyancsak alkalmazhatók a találmány szerinti vegyületek előállítására is. Az eljárás szerint a fent leírt kiindulási karbonsavakat a megfelelő (II) általános képletű diamin vagy (III) általános képletű poli-amin feleslegével, ahol az általános képletben R, R³, R⁴, R⁶, R⁷, X, m, n, h, k és p jelentése a fent megadott, inert szerves oldószerben, kondenzálószer, mint például 1–4 szénatomszámú alkil-, fenil- vagy heterociklikus-foszforazidát jelenlétében 0–20 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk. Amennyiben az amin olyan funkciós csoportokat tartalmaz, amelyek a választott reakciókörülmények között nem inerte, a csoportokat előzetesen ismert védőcsoportokkal kell ellátni.

A találmány szerinti előnyös eljárásban az (I) általános képletű vegyületeket, ahol az általános képletben Y jelentése di- vagy poliamino-csoport a fent megadottak szerint, az (I) általános képletű karbonsav „aktivált észter” formáját, ahol az általános képletben Y jelentése hidroxilcsoport, R¹⁵ aminocsoport előnyösen vé-

dőcsoporttal ellátott, a megfelelő (II) vagy (III) általános képletű aminnal reagáltatjuk.

Az R^{15} aminocsoportra a szakirodalomból ismert módszerek valamelyikével, például T. W. Greene „Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 1981., és M. Mc Omie „Protecting Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, New York, 1973, c. könyvében leírt eljárásokkal visszük fel a védőcsoportot. Lényeges, hogy az alkalmazott védőcsoportok stabilak legyenek a reakciókörülmények között, azt ne befolyásolják ellentétesen és könnyen eltávolíthatók legyenek a reakció befejeződése után anélkül, hogy a kialakult amid-kötést megváltoztatták.

A találmány szerinti eljárásban a teikoplanin R^{15} elsőrendű aminocsoport védőcsoportjaként, valamint amennyiben megfelelő, a (II) és (III) képletű amin reaktáns NR^3R^4 és NR^6R^7 csoportja védőcsoportjaként alkalmazható vegyületek a karbamát képző reagensek, amelyeket az alábbi oxo-karbonil-csoportokkal jellemezhetünk: 1,1-dimetil-propiniloxi-karbonil-csoport, t-butoxi-karbonil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, cinnamiloxi-karbonil-csoport, benziloxi-karbonil-csoport, p-nitro-benziloxi-karbonil-csoport, 3,4-dimetoxi-6-nitro-benziloxi-karbonil-csoport, 2,4-diklór-benziloxi-karbonil-csoport, 5-benzizoxazolil-metiloxi-karbonil-csoport, 9-antranil-metiloxi-karbonil-csoport, difenil-metiloxi-karbonil-csoport, izonikotiniloxi-karbonil-csoport, S-benziloxi-karbonil-csoport, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, 2,2,2-triklór-t-butoxi-karbonil-csoport, és hasonló csoportok. Más alkalmas N-védőcsoportok lehetnek aldehidek, vagy ketonok, vagy ezek származékai, amelyek képesek a védendő aminocsoporttal Schiff bázist képezni.

Előnyös ilyen Schiff bázis képző reagensek a benzaldehidek különösen előnyösen a 2-hidroxibenzaldehid (szalicilaldehid).

Olyan aminok esetében, amelyekben R jelentése nem hidrogénatom, és elsőrendű aminocsoportot tartalmaznak (azaz R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom), bizonyos esetekben benzilidén-csoport képzése szolgálhat védőcsoportként. A benzilidén származékot az amin és benzaldehid kis szénatomszámú alkanolban, például etanolban szobahőmérsékleten végzett reakciójával állíthatjuk elő. Miután a választott teikoplanin kiindulási anyaggal a találmány szerinti reakció befejeződött, a benzilidén-védőcsoport a szakirodalomban ismert módszerei, például katalitikus hidrogénezéssel, például aktív szénre felvitt palládium katalizátor alkalmazásával eltávolítható.

Azonban minden esetben, amikor katalitikus hidrogénezést alkalmazunk, figyelembe kell vennünk, hogy milyen olyan csoportok vannak jelen a molekulában, amelyek katalitikus hidrogénezéssel módosíthatók. Az (I) általános képletű aminocsoporton végzett származék katalitikus hidrogénezésének jellemző következménye, hogy amennyiben A jelentése a fent megadott csoport, ahol az acilcsoport (Z)-4-decenoil-csoport (vagy valamely keverék, amely ezt tartalmazza), ez a csoport legalább részben dekanoil-csoporttá redukálódik. Ennélfogva, amennyiben a védőcsoport eltávolítá-

sa katalitikus hidrogénezéssel történik, és a 34-dez(acetil-glükózaminil)-34-dezoxi-teikoplanin kiindulási anyag a teikoplanin A_2 komplex komponensének származéka, vagy ezt a komponenst tartalmazó keverék (amelyben az acilcsoport (Z)-4-decenoil-csoport), az amid végtermék nem tartalmazza ezt a származékot, hanem legalább nagyobb mennyiségben a 3 komponensnek megfelelő vegyületet tartalmazza, amelyben az acilcsoport dekanoil-csoport.

Amennyiben a találmány szerinti eljárással előállított végtermékben a teikoplanin 1 komponens származékának jelenléte kívánatos, az N-védőcsoportot úgy kell megválasztani, hogy eltávolítása ne jelentse az acilcsoport hidrogénezését, vagy a teikoplanin szubsztát cukor részének hidrolízisét. Például enyhe körülmények között eltávolítható N-védőcsoport a béta-haloalkoxi-karbonil-csoport, mint például a 2,2,2-triklór-t-butoxi-karbonil-csoport, amelyet H. Eckert és mtsai., Angew. Chem. Int. Engl. 17, No. 5., 361–362 (1978) közleményében leírt eljárással távolíthatunk el.

Szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a választott védőcsoport függ az előállítandó amid végtermék szerkezetétől. A végső amidcsoport a végtermékben stabil kell legyen a védőcsoport(ok) eltávolítási reakciója során.

Mivel a különböző védőcsoportok eltávolítási reakciókörülményei szakirodalomban ismertek, a szakember könnyen kiválaszthatja a megfelelő védőcsoportokat.

Egyes esetekben a (II) vagy (III) általános képletű amin két elsőrendű aminocsoportot tartalmaz (például R^3 és R^4 vagy R^6 és R^7 jelentése egyaránt hidrogénatom), és előnyös lehet, hogy reakciótermék keveréket állítsunk elő, mivel mindkét elsőrendű aminocsoport amidkötést képez a reakcióban, majd ezeket kromatográfiás eljárással, például gyorskromatográfia segítségével, reverz-fázisú kromatográfia segítségével, vagy preparatív HPLC segítségével elválasszuk egymástól.

Az „aktív észter” származékok előállításának eljárást Fieser and Fieser „Reagent for Organic Synthesis”, John Wiley and Sons Inc., 1967, p. 129–130 közleményükben leírták.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható előnyös aktív észter képző reagensek R. Schwyzer és mtsai. Helv. Chim. Acta, 1955, 38, 69–70 közleményében leírt reagensek, mint például: klór-acetonitril, etil-alfa-bróm-acetát, dietil-2-bróm-malonát, alfa-klór-aceton, p-(klór-metil)-nitrobenzol, N,N-dietil-N-(2-klór-etil)-amin.

Előnyös ilyen típusú reagens a klór-acetonitril. Ebben az esetben maga a klór-acetonitril, vagy dimetilformamid alkalmazható előnyös oldószerként a reakcióban.

Az „aktív észter” kialakítási reakcióban általában inert szerves oldószereket alkalmazunk, amelyek nem befolyásolják a reakciót ellentétesen, és legalább részben oldják a kiindulási karbonsavat.

Alkalmazható inert szerves oldószerek például a szerves amidok, alkil-éterek, glikol és poliol éterek,

foszfór-amidok, szulfoxidok és aromás vegyületek. Előnyösen alkalmazható inert szerves oldószer például a dimetilformamid, a dimetoxi-etán, a hexametil-foszfór-
 5 amid, a dimetilszulfoxid, a benzol, a toluol és ezek keverékei.

Különösen előnyösen alkalmazható oldószerek az acetonitril, a dimetilszulfoxid, és a dimetilformamid. Az aktivált észter kialakítását általában olyan bázis jelenlétében végezzük, amely nem befolyásolja ellenté-
 10 tesen a reakciót. Ilyen bázis lehet például egy trialkil-amin, például trietilamin, nátrium, vagy káliumkarbonát, vagy hidrogénkarbonát. A bázist általában a teikoplanin kkindulási karbonsavra számítva 2–6-szoros
 15 moláris feleslegben, előnyösen háromszoros moláris feleslegben alkalmazzuk. Előnyösen alkalmazható bázis a trietilamin.

Az „aktív észtert” képező reagenst a kiindulási teikoplanin karbonsavra számítva sokszoros feleslegben alkalmazzuk. Általában 5–35, előnyösen körülbelül
 20 20–30-szoros moláris feleslegben alkalmazzuk. A reakció hőmérséklete 10 °C – 60 °C, előnyösen 15 °C – 30 °C közötti. Mint általában a reakció ideje függ attól, hogy milyen reakciókörülményeket választottunk, de
 25 általában 3–48 óra közötti.

Ebben az esetben a reakció előrehaladását HPLC vagy VRK segítségével követhetjük, és meghatározhatjuk, hogy az mikor fejeződik be, és ekkor kezdhetjük a kívánt közbenső termék izolálását. Az „aktivált
 30 észter” közbenső terméket közvetlenül is felhasználhatjuk abban a reakcióközegben, amelyben előállítottuk, de általában nem jó oldószerből történő kicsapással, vagy extrakcióval elválasztjuk, és így további tisztítás nélkül alkalmazzuk a következő reakciólépésben. Kíváncos esetben azonban tisztítható gyorskromatográfia, vagy reverz fázisú oszlopkromatográfia segítsé-
 35 gével.

A kapott „aktív észter” közbenső terméket ezután a (II) vagy (III) általános képletű amin moláris feleslegével, szerves poláros oldószer jelenlétében, 5–
 40 60 °C-on, előnyösen 10 °C – 30 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk.

Az alkalmazott szerves poláros oldószer protikus, vagy aprotikus oldószer lehet.

Előnyösen alkalmazható szerves poláros protikus oldószerek a kis 2–4 szénatomszámú alkanolok, mint például etanol, propanol, izopropanol, butanol és ha-
 45 sonlók, vagy ezek keverékei, amelyeket előnyösen száraz formában alkalmazzunk.

Előnyös szerves aprotikus poláros oldószerek például a N,N-dimetilformamid, a hexametil-foszfór-
 50 amid, vagy ezek keveréke, az 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidon, a dimetilszulfoxid, vagy a dimetoxi-etán.

Az „aktív észter” és a választott amin reakcióját 5 °C – 60 °C, előnyösen 10 °C – 30 °C, legelőnyöseb-
 55 ben 20 °C – 25 °C közötti hőmérsékleten végezzük, és előnyösen 1:5 – 1:30 közötti, legelőnyösebben 1:10 – 1:20 közötti aktív észter közbenső termék: (II) általános képletű amin molarányt alkalmazzunk a reakcióban. A reakció előrehaladását szokásos módon vékonyré-

tegkromatográfiás, vagy nagynyomású folyadékkromatográfiás analízissel követelhetjük.

Az amidálási reakcióban kapott amin-származékot a reakcióelegyből szokásos eljárásokkal választhatjuk
 5 el. Például az oldószert elpárologtatjuk, vagy az elegyhez nem jól oldó oldószert adunk. Az amino-védőcsoport eltávolítását általában az amidálási reakció-
 10 elegyből izolált nyersteimen hajtjuk végre.

A teikoplanin származékok fenti védőcsoportjainak eltávolítására alkalmazható eljárásokat például a WO
 88/06600 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírták.

Amennyiben erre a célra a katalitikus hidrogénezést alkalmazzunk, ezt általában híg vizes erős sav, előnyö-
 15 sen ásványi sav jelenlétében, a fenti hígított vizes erős savval elegyedő oldószerben hajtjuk végre. A reakcióban kapott szűrletből ezután vagy az (I) általános képletű amid ásványi savval képzett savaddíciós sóját, vagy annak szabad bázis formáját nyerjük ki. Hasonló
 20 eljárást alkalmazzunk amennyiben az alkalmazott aminocsoport védőcsoport híg ásványi savval kezelve eltávolítható (például Schiff bázis, vagy 1–4 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport). Olyan körülményeket (azaz alacsony hőmérsékletet és rövid reakcióidőt) al-
 25 kalmazzunk, amelynek során a cukor egységek nem hasadnak el.

A savaddíciós só izolálása céljából az aminocsoport eltávolítási reakcióelegyet vizes bázissal, például vizes nátriumhidroxiddal 6 és 7 pH értékűre módosítjuk,
 30 majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Ezután a maradék szilárd anyagot mint a védőcsoport eltávolítási reakció során alkalmazott erős savval képzett savaddíciós só izoláljuk. Ezt a terméket szokásosan alkalmazott eljárásokkal, mint például oszlopkromatográfia
 35 segítségével, nem jó oldóképességű oldószerral történő kicsapással, preparatív nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével stb. tovább tisztíthatjuk. A savaddíciós só a megfelelő (I) általános képletű szabad bázis formává alakíthatjuk a savaddíciós só vizes ol-
 40 dószerben szuszpendálva alakíthatjuk a savaddíciós só vizes oldószerben szuszpendálva vagy oldva, majd az oldat pH értéket megfelelő értékre állítva, és így a szabad bázist visszaalakítva. A terméket ezután például
 45 szerves oldószerral történő extrakcióval izolálhatjuk, vagy egy másik választott sav hozzáadásával más savaddíciós sóvá alakíthatjuk, ezután a fent leírt elválasztást alkalmazzhatjuk.

Esetenként a fenti eljárás után a kapott kinyert terméket sómentesítésnek kell alávetni. Erre a célra
 50 például szabályozott pórusú polidextrán gyantán (például Saphadex L H 20-on) vagy szililezett szilikagélen végzett oszlopkromatográfiás eljárást alkalmazhatunk. Miután a nem kívánt só vizes oldattal eluál-
 55 tuk, a kívánt terméket lineáris gradiens, vagy lépésenkénti gradiens víz és poláros vagy apoláros szerves oldószert, mint például acetonitril/víz vagy acetonitril/vizes ecetsav 5%-tól 100% acetonitrilig haladó eluenst alkalmazó elúciót alkalmazva nyerhetjük ki. A terméket ezután az oldószert elpárologtatásával, vagy liofilizálással nyerjük ki.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületet szabad bázis formában nyertük, ez megfelelő savaddíciós sóvá alakítható. A terméket ennek során szabad bázis formában vizes oldatban szuszpendáljuk, majd az elegyhez a kívánt sav kis moláros feleslegét adjuk. A kapott oldatot vagy szuszpenziót ezután liofilizáljuk, és a kívánt savaddíciós sót kinyerjük. A liofilizálás helyett néhány esetben a végső só formát vízzel elegyedő, de a terméket rosszul oldó oldószer hozzáadásával is ki-csapathatjuk és így izolálhatjuk.

Amennyiben a végső sóforma valamely szerves oldószerben oldhatatlan, míg a szabad bázis forma abban oldható, a sóforma szűréssel is kinyerhető. A szabad bázis formát a szerves oldószerben oldjuk, majd az oldathoz sztöchiometrikus mennyiségű vagy kis moláris feleslegű kívánt savat adunk, miközben a só forma csapadékként kiválik.

Az (I) általános képletű vegyület alkalmas és reprezentatív savaddíciós sói a standard reakcióban szerves vagy szervetlen savakkal képzett sók, mint például a sósavval, hidrogénbromiddal, kénsavval, foszforsavval, ecetsavval, trifluor-ecetsavval, triklórecetsavval, borostyánkőssavval, citromsavval, aszkorbinsavval, tejsavval, maleinsavval, fumársavval, palmitinsavval, kólsavval, pamoinsavval, mucinsavval, kámforsavval, glutársavval, glikolsavval, ftálsavval, borkőssavval, laurilsavval, sztearinsavval, szalicilsavval, metánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, szorbinsavval, pikrinsavval, benzoessavval, cinnaminsavval és hasonló savakkal képzett sók.

A találmány szerinti vegyület előnyös savaddíciós sói a gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók.

A „gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók” alatt olyan sókat értünk, amelyeket biológiai, feldolgozási és formálási szempontból elfogadható és a gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelő savakkal képeztünk.

A „gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós

sók” képzésére alkalmas savak például a fent leírt savak.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület további jellemzője, hogy előnyösen a kiindulási anyagoktól, az 52 és 51 helyzetben található amidkötés konfigurációja bennük „cisz”, míg a kiindulási teikoplanin karbonsavakban ugyanezen kötés konfigurációja „transz”. Ez azt jelenti, hogy teikoplanin mag konfigurációja az új vegyületben a kiindulási anyagokhoz képest jelentősen módosult.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek szabad bázis és savaddíciós só formában egyaránt baktériumellenes hatással rendelkeznek, és főként gram-pozitív baktériumokkal szemben aktívak. Részletesebben a vegyületek alkalmasak a *Streptococci* A Csoport (például *Streptococcus pyogenes*) által okozott fertőzések kezelésére. Jelenleg ezek a leghatásosabb származékok a teikoplanin antibiotikumok között ilyen mikro-organizmus törzs kezelésére. Ugyancsak aktívabbak, mint a teikoplanin a koaguláz-negatív *Staphylococci* mikroorganizmusokkal (például *Staphylococcus epidermidis* és *Staphylococcus haemolyticus*) különösen a *Staphylococcus haemolyticus* szemben.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek baktériumellenes aktivitását *in vitro* standard agarhígítási teszttel mikrotitrálóban határoztuk meg. Táptalajként izotenziteszt (Oxoid) és Todd-Hewitt (Difco) táptalajt alkalmaztunk a *Staphylococci*, illetve *Streptococci* tenyésztésében. Mindkét tenyészetet úgy hígítottuk, hogy a végső inokulum körülbelül 10^4 egységet tartalmazott milliliterenként (CFU/ml). A minimális inhibíciós koncentrációnak azt a legkisebb koncentrációt tekintettük, amely mellett 18–24 óráig, 37 °C-on végzett inkubálás után nem mutatkozott semmiféle növekedés.

A baktériumellenes aktivitás vizsgálat eredményeit az (I) általános képletű aktív hatóanyagra az I. táblázatban mutatjuk be.

I. táblázat
In vitro (MIC mikrogramm/ml)

Vizsgált mikroorganizmus	Vegyület száma										
	1	2	3	4	5	6	7	12	14	32	33
<i>Staphylococcus aureus</i> TOUR	4	2	2	2	2	2	1	1	2	0,12	0,12
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0,25	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,06	0,12	0,12	0,004	0,004
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> L 602	2	2	0,5	0,5	1	1	1	1	0,5	0,032	0,032
<i>Streptococcus pyogenes</i> C 203	0,12	0,06	0,016	0,016	0,032	0,06	0,032	0,06	0,016	0,008	0,004
<i>Streptococcus pneumoniae</i> UC 41	0,5	0,25	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25	0,5	0,12	0,12
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 7080	2	2	2	2	4	2	2	2	2	0,12	0,12

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek *Streptococcus pyogenes* mikroorganizmussal szembeni aktivitása bizonyos esetekben magasabb, mint a teikoplanin, illetve a 290 922 számú európai közzétett szabadalmi bejelentésben és a WO 88/06600 számú nemzetközi közzétett szabadalmi bejelentésben leírt legaktívabb anyagoké, amelyek MIC (mikrogramm/ml) értéke ugyanezen mikroorganizmussal szemben sosem kisebb, mint 0,06.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek leghasznosabb biológiai alkalmazása *Streptococcus pyogenes* szembeni szelektív aktivitásukból ered, amelyet a fenti mikroorganizmussal szemben mutatott MIC értékek és más, az I. Táblázatban bemutatott mikroorganizmusokkal, különösen a *Staphylococcus aureus*-sal szemben mutatott MIC érték összehasonlításával mutathatunk ki.

A 3, 5 és 32 vegyület számos *Streptococcus pyogenes* klinikai izolátummal szembeni aktivitását mutatjuk be a II. Táblázatban.

II. táblázat

MIC (mikrogramm/ml)				
<i>S. pyogenes</i> törzs száma	3. vegy.	5. vegy.	32. vegy.	Teikoplanin
L-33	0,063	0,032	0,004	0,063
L-317	0,008	0,016	0,008	0,063
L-800	0,032	0,063	0,008	0,063
L-801	0,032	0,004	0,004	0,063
L-802	0,032	0,063	0,016	0,063
L-803	0,063	0,032	0,008	0,063
L-804	0,032	0,032	0,008	0,063
L-805	0,032	0,063	0,004	0,063
L-1303	0,063	0,063	0,004	0,063
L-1304	0,032	0,063	0,004	0,125
L-1306	0,125	0,063	0,004	0,125
L-1315	0,063	0,125	0,008	0,063
L-1316	0,063	0,063	0,004	0,063
L-1318	0,063	0,063	0,008	0,063
L-1319	0,063	0,125	0,008	0,063

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek jelentősen kisebb aktivitást mutatnak a *Streptococci* A csoport és a koaguláz-negatív *Staphylococci* baktériumoktól eltérő baktériumokkal szemben, és így igen szűk és szelektív hatás-spektrumú antibiotikumok, amelyek alkalmasak specifikusan a *Streptococci* által okozott fertőzések elleni kezelésben anélkül, hogy magas valószínűséggel rezisztens törzseket hoznának létre más mikroorganizmusokból.

A *Streptococci* által okozott fertőzések számos betegség okai. Ilyen például a reumatikus gyulladás, a nephritis, az endocarditis, az erysipelas és más betegségek.

A kemoterápiában a szűk és specifikus hatásspektrumú antibiotikumok kidolgozása igen fontos szükséglet. Lásd W. Brumfitt és mtsai. Postgraduate Medical Journal Vol. 64, (1988) No. 753. p. 552–558 közleményét.

A fent bemutatott mikrobaellenes hatások alapján a találmány szerinti vegyületek alkalmasak mikrobaellenes szerek aktív hatóanyagaként való alkalmazásra humán és állatgyógyászatban az aktív hatóanyagra érzékeny patogén baktériumok által okozott fertőzések kezelésére és megelőzésére.

Ilyen kezelésekből a találmány szerinti vegyületeket önmagukban vagy bármely arányú keverék formában alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti vegyületek adagolhatók orális, helyi vagy parenterális úton, ahol a parenterális adagolási mód előnyös. Az adagolás útjától függően a találmány szerinti vegyületek különféle dózisformákban formálhatók. Az orális adagolásra alkalmazható formált alak lehet kapszula, tableta, folyékony oldat, vagy szuszpenzió. Mint a szakirodalomban ismert, a tableta, vagy kapszula formált alak az aktív hatóanyagon kívül szokásos hordozó anyagokat, mint például hígítóanyagot, például laktózt, kalciumfoszfátot, szorbitolt és hasonló anyagokat, kenőanyagot, mint például magnézium-sztearátot, talkumot, polietilén-glikolt, kötőanyagot, például polivinil-pirrolidont, zselatint, szorbitolt, tragakantot, akáciát, ízesítő anyagot, és elfogadható dezintegráló és nedvesítő szereket tartalmazhat.

A szokásosan vizes, vagy olajos szuszpenzió, vagy oldat formájú folyékony formált alakok a szokásos adalékanyagokat, például szuszpendálószerkeket tartalmazhatnak.

A helyi alkalmazás céljára a találmány szerinti vegyület ugyancsak formált alakká alakítható, amelyet a bőrre, az orr, a torok és a tüdő nyálkahártyáira alkalmazhatunk, és ez lehet krém, kenet, folyékony spré, vagy inhalátum, torokecsetelő folyadék vagy öblítő lé.

A szem és fül kezelésére a formált alak lehet folyadék, vagy fél-folyadék forma, amely hidrofíll alapú, de lehet kenet, krém, testtej, kenőcs vagy por.

A találmány szerinti vegyületet rektálisan kúp formában adagolhatjuk, amely formált alakban az aktív hatóanyagot szokásosan alkalmazott anyagokkal, mint például kakaóvajjal, viasszal, vagy polietilén-glikollal és ezek származékaival keverjük.

Az injekció céljára szolgáló formált alak lehet olajos vagy vizes hordozóban készített szuszpenzió, oldat, vagy emulzió, amely formáló adalékanyagokat, mint például szuszpendálószerkeket, stabilizálószerkeket és/vagy diszpergálószerkeket tartalmazhat.

Más formában az aktív hatóanyag lehet por formájú, amelyet a használat időpontjában alkalmas hordozóanyaggal, mint például steril vízzel injekcióvá alakítunk.

Az alkalmazott aktív hatóanyag mennyisége több tényező függvénye. Így például függ a kezelt beteg súlyától és a betegségtől, az adagolás útjától és gyakoriságától és az alkalmazott aktív hatóanyag fajtájától.

A találmány szerinti vegyületeket általában körül-

belül 0,3–körülbelül 30 mg/kg testsúly dózisban, előnyösen napi 2–4 adagolt dózissal alkalmazzuk. Különösen előnyösen formált alakok, amelyek körülbelül 20–körülbelül 600 mg aktív hatóanyagot tartalmaznak dóziségségéneként.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk.

Példák

Általános eljárások

Az alábbi példákban a kiindulási anyag lehet a 34-dez(acetil-glükózaminil)-34-dezoxi-teikoplanin A₂ komplex (azaz egy vegyület keverék, amelyet teikoplanin A₂ komplexből nyerünk a 290 922 számú közzétett európai szabadalmi leírás eljárása szerint, ennek egyetlen komponense, vagy két, vagy több komponens bármely keveréke).

A jellemző komplex keverék lényegében a fenti (I) általános képletnek megfelelő valamennyi öt komponens tartalmazza, ahol az A jelzéssel jelölt alifás acilcsoport a béta-D-2-dezoxi-2-amino-glükopiranozilcsoportban: (Z)-4-dezenoil-csoport (AC₁), 8-metil-nanoil-csoport (AC₂), dekanoil-csoport, (AC₃), 8-metil-dekanoil-csoport (AC₄), illetve 9-metil-dekanoil-csoport (AC₅). B jelentése hidrogénatom, M jelentése alfa-D-mannopiranozil-csoport, és Y jelentése hidroilcsoport.

Ezt az elegyet TGAC₁₋₅ jellel jelöljük. Amennyiben kiindulási anyagként a fenti elegy egyes komponenseit alkalmazzuk, ezeket TGAC₁, TGAC₂, TGAC₃, TGAC₄, TGAC₅, névvel jelöljük aszerint, hogy a fent említett amino-glükopiranozilcsoporton melyik fent leírt alifás acilcsoport található.

Amennyiben egy, vagy több komponens keverékét alkalmazzuk, a jelölés a komplexre alkalmazotthoz hasonló. Például a TGAC₂₋₅ jelölés azt jelenti, hogy a keverék a 2–5 komponenseket tartalmazza, de az 1 komponens nem tartalmazza. Ezt a keveréket az utóbbi időben teikoplanin A₂ komplexből állították elő a 290 922 számú közzétett európai szabadalmi bejelentés eljárása szerint, amelynek során hidrogénezést alkalmaztak, és az 1 komponens kettőskötését telítették, így azt 3 komponens alakították. A TGAC_{2,3} jelzés olyan keveréket jelöl, amely a 2 és 3 komponenseket tartalmazza, és a TGAC_{4,5} pedig olyan keveréket, amely a 4 és 5 komponenseket tartalmazza.

A kapott (I) általános képletű végtermék III. táblázatban történő leírása során a béta-D-2-dezoxi-2-amino-glükopiranozil-csoport A alifás acilcsoportjának (A/AC) jelzését a fent leírt szokásos AC₁, AC₂, AC₃, AC₄ és AC₅ jelölésekkel adjuk meg. Amennyiben két, vagy több komponens keverékét kaptuk, akkor ezt is a fent megadott jelöléssel adjuk meg.

A nagynyomású folyadékkromatográfiás analízist Varian 5000 LC készülékkel végeztük, amely 20 mikró 1 Pheodyne 7125 körinjektorral és 254 nm UV detektorral van felszerelve.

Alkalmazott oszlopok:

Előoszlop, (1,9 cm), Hibar LiChro Cart 25–4

(merck), Lichrosorb RP–8 (20–30 mikron) adszorbenssel előtöltve, ezt követi a Hibar RT 250–4 (Merck) oszlop LiChrosorb RP–8 (10 mikron) adszorbenssel előtöltve.

Eluensek:

A, 0,2% vizes HCOONH₄; B, acetonitril;

Áramlási sebesség:

2 ml/perc

Injektálás:

20 mikró l

Elúció:

30 perc alatt lineáris gradiens 20-tól 60% B tartalmú A eluens alkalmazása. Néhány reprezentatív vegyület retenciós idejét a III. b. táblázatban megadjuk.

Sav-bázis titrálások:

A termékeket metil-celloszol-víz 4:1 (tf/tf) elegyben oldjuk, majd feleslegben alkalmazott 0,01 mólosósavat adunk hozzá, és a kapott oldatot 0,01 mólos nátriumhidroxiddal titráljuk. Néhány reprezentatív vegyület ekvivalens súlyát a III. a táblázatban adjuk meg.

¹H-NMR spektrum:

500 MHz mellett 20 °C – 30 °C hőmérsékleten Bruker AM 500 spektroszkópon DMSO-d₆ oldószerben tetrametil-szilán (TMS) belső referencia (delta = 0,00 ppm) alkalmazásával mértük. A III. c. táblázatban néhány reprezentatív vegyület jellemző kémiai eltolódás értékét (delta, ppm) adjuk meg.

Előállítási eljárás

a, 4 g (körülbelül 2,5 mmól) TGAC (a komplex, ennek egy komponense vagy két vagy több komponensének keveréke) és 0,36 ml (körülbelül 2,6 mmól) trietilamin (TEA) 20 ml dimetilformamidban készült elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, miközben 0,4 ml (körülbelül 2,8 mmól) benzil-klór-formiátot adunk hozzá. Ezután az elegyhez további 0,4 ml (körülbelül 3,3 mmól) trietilamint és 4 ml (körülbelül 65 mmól) klór-acetonitrilt adunk, és a keverést 20 óráig szobahőmérsékleten folytatjuk. A reakcióelegyet 300 ml etilacetátba öntjük, és a kiváló csapadékot leszűrjük, majd 100 ml etiléterrel mossuk. 4,3 g (éjjelen át vákuumban szobahőmérsékleten történő szárítás után) nyers N¹⁵ benziloxi-karbonil-TGAC-ciano-metil-észtert kapunk.

b, A fenti termék 30 ml dimetilformamidban készült kevert oldatához 30 mmól kívánt amin reaktáns adunk, és a kapott oldatot éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 25 ml vízmentes etanol, majd 250 ml etilacetátot adunk hozzá. A kivált csapadékot leszűrjük, 100 ml etiléterrel mossuk, és 4 óráig vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk. 4,1 g nyers (I) általános képletű N¹⁵-benziloxi-karbonil-vegyületet kapunk.

c, A fenti terméket 350 ml metanol: 0,01 n sósav

7:3 (tf/tf) elegyben oldjuk, és az oldat pH értékét 1 n sósavval 3 értékre állítjuk be. Ezután az elegyet 101,3 KPa nyomáson szobahőmérsékleten 4 g 5%-os aktív szénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében 2 óráig hidrogénezzük, amiközben 120 ml hidrogéngázt nyel el. A katalizátort leszűrjük, és a tiszta szűrtlet pH értékét 1 n nátriumhidroxiddal 6,5 értékre állítjuk. Ezután 300 ml butanolt és 15 g szililezett szilikagél (0,06–0,2 mm, Merck) adunk az elegyhez, és az oldószert vákuumban, 40 °C-on elpárologtatjuk. A szilárd maradékot 200 ml vízben szuszpendáljuk, és a kapott szuszpenziót 400 g azonos szililezett szilikagélből vízzel készült oszlop tetejére visszük. Az oszlopot 20 óráig 10%-tól 80%-ig acetonitril tartalmú 0,1 n esetsav eluens felé haladva lineáris gradiens elúciót alkalmazva kifejlesztjük. Az áramlási sebesség 250 ml/óra, és 25 ml térfogatú frakciókat gyűjtünk, amelyeket nagy-nomású folyadékkromatográfia segítségével analizálunk. A tiszta vegyületeket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és a kapott oldat pH értékét 1 n nátriumhidroxiddal 8,5 értékre állítjuk be, majd vákuumban 40 °C-on kis térfogatra (50 ml) pároljuk. A kivált szilárd anyagot centrifugálással elválasztjuk, 10 ml vízzel, majd 250 ml etiléterrel mossuk, és éjjelen át szobahőmérsékleten vákuumban szárítjuk. Az (I) általános képletű vegyületet szabad bázis formában kapjuk.

Az olyan találmány szerinti vegyületek előállítására céljából, amelyekben az AC₁ csoport jelen van a molekulában, az a, lépést módosítjuk. A TGAC₁₋₅ komplexet vagy a TGAC₁ vegyületet, vagy olyan keveréket, amelyben ez jelen van, 2,2,2-triklór-butoxi-klór-formiáttal reagáltatjuk a fent leírt eljárásnak megfelelően, valamint a c, lépés első részét módosítjuk, és a kapott C⁶³-amid-N¹⁵ – védett amint cinkkel és ecetsavval rea-

gáltatjuk, Eckert és mtsai, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 5, 361–362 (1978) közleményében leírt eljárás szerint. A tisztítást a c, lépés második felében leírt eljárásnak megfelelően végezzük. A megfelelő TGAC reagenseket és a (VII) általános képletű amint alkalmazva a fent leírt eljárásban az alábbi vegyületeket állítottuk elő. A vegyületeket a III. táblázatban írjuk le.

A találmány szerinti eljárást kondenzálószer jelenlétében az alábbiak szerint végezhetjük.

I) 0,75 mmol TGAC (a komplex, annak egy komponense, vagy két vagy több komponensének keveréke) 30 ml dimetil-formamid (DMF)-dal képzett, kevert oldathoz hozzáadunk 1 mmol megfelelő amint és 0,3 ml (1 mmol) difenil-foszforazidátot. Négy órán át szobahőmérsékleten való kezelés után 0,15 ml DPPA-t adunk hozzá és a keverést szobahőmérsékleten további 20 órán át folytatjuk. Ezután 170 ml dietil-étert adunk az oldathoz, a kivált szilárd csapadékot egyesítjük és szililezett szilikagél reverz fázisú oszlopon kromatografálva tisztítjuk (lásd fenti c. műveletet), miáltal megkapjuk az (I) általános képletű vegyületet.

II) 27 mmol TGAC (a komplex, ennek egy komponense, vagy két vagy több komponensének keveréke) 200 ml dimetil-szulfoxiddal (DMSO) képzett kevert oldathoz 90 mmol megfelelő amint és 35 mmol pirrolidin-foszfor-komplexet (PyBOP) adunk hozzá szobahőmérsékleten. 15 percig tartó keverés után 1 liter etil-acetát hozzáadására kivált szilárd csapadékot egyesítjük és a fenti I)-nél leírt módon tisztítjuk. Így megkapjuk az (I) általános képletű vegyületet.

Az I) és II) eljárás során nyert (I) képletű vegyületek szubsztituenseinek jelenlését, valamint a végtermék azonosítására alkalmas fizikai állandókat a III. táblázatban adjuk meg.

III. táblázat

Vegy. száma	Reagensek		(I) képletű végtermék		
	TGAC	Amin	A(AC ⁺)	M(++)	Y
1.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	AC ₂₋₅	–M	–NH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
2.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	AC ₂₋₅	–M	–NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH
3.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂	AC ₂₋₅	–M	–NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂ (1)
4.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂	AC ₂₋₅	–M	–NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂ (2)
5.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂	AC ₂₋₅	–M	–NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂
6.	TGAC ₂	NH ₂ (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	AC ₂	–M	–NH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
7.	TGAC ₂	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	AC ₂	–M	–NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH
8.	TGAC ₂	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂	AC ₂	–M	–NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂ (1)
9.	TGAC ₂	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂	AC ₂	–M	–NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂ (2)
10.	TGAC ₃	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂	AC ₃	–M	–NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂ (1)
11.	TGAC ₃	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂	AC ₃	–M	–NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂ (2)
12.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	AC _{2,3}	–M	–NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH (3)
13.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	AC _{4,5}	–M	–NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ OH (3)
14.	TGAC ₂₋₅	NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂	AC _{2,3}	–M	–NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ (CH ₂) ₃ NH ₂ (4)

Vegy. száma	Reagensek		(I) képletű végtermék		
15.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂	AC _{4,5}	-M	-NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂ (4)
16.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂	AC _{4,5}	-M	-NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂ (5)
17.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH ₂	AC _{4,5}	-M	-NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃ NH ₂
18.	TGAC ₁₋₅	(VIII)	AC ₁₋₅	-M	(IX)
19.	TGAC ₂	NH ₂ (CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH ₂	AC ₂	-M	-NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH ₂
20.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₃ NH ₂	AC ₂₋₅	-M	-NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₃ NH ₂
21.	TGAC ₃	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₃ NH ₂	AC ₃	-M	-NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₃ NH ₂
22.	TGAC ₁	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₃ NH ₂	AC ₁	-M	-NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₃ NH ₂
23.	TGAC ₁₋₅	NH ₂ (CH ₂ CH ₂ NH) ₄ CH ₂ CH ₂ NH ₂	AC ₁₋₅	-M	-NH(CH ₂ CH ₂ NH) ₄ CH ₂ CH ₂ NH ₂
24.	TGAC ₁₋₅	(X)	AC ₂₋₅	-M	(XI)
25.	TGAC ₅	(XII)	AC ₅	-M	(XIV)
26.	TGAC _{4,5}	(XIII)	AC _{4,5}	-M	(XV)
27.	TGAC ₂₋₅	NH(CH ₃)(CH ₂) ₃ NHCH ₃	AC ₂₋₅	-M	-N(CH ₃)(CH ₂) ₃ NHCH ₃
28.	TGAC ₂	NH(CH ₃)(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	AC ₂	-M	-N(CH ₃)(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
29.	TGAC ₄	(XIV)	AC ₄	-M	(XIX)
30.	TGAC ₂₋₅	(XVII)	AC ₂₋₅	-M	(XX)
31.	TGAC ₁₋₅	(XVIII)	AC ₂₋₅	-M	(XXI)
32.	TGAC ₂₋₅	NH ₂ (CH ₂) ₃ N[(CH ₂) ₃ NH ₂] ₂	AC ₂₋₅	-M	-NH(CH ₂) ₃ N[(CH ₂) ₃ NH ₂] ₂
33.	TGAC ₂	NH ₂ (CH ₂) ₃ N[(CH ₂) ₃ NH ₂] ₂	AC ₂	-M	-NH(CH ₂) ₃ N[(CH ₂) ₃ NH ₂] ₂

Jelölések:

(*) = AC₁ = (Z)-4-decenoil-csoport

AC₂ = 8-metil-nonanoil-csoport

AC₃ = dekanoil-csoport

AC₄ = 8-metil-dekanoil-csoport

AC₅ = 9-metil-dekanoil-csoport

(++) - M = alfa-D-mannopiranozil-csoport

(1) és (2): A két vegyületet párhuzamosan nyertük ugyanabban a reakcióban két különböző aminocsoport reakciója révén, majd reverz fázisú oszlopkromatográfia segítségével választottuk el egymástól.

(3): A terméket azonos eljárással állítottuk elő, mint a 2. vegyületet, de csak azokat a frakciókat gyűjtöttük és egyesítettük, a reverz fázisú kromatográfia során, amelyek igen közeli t_R(perc) értékűek, amely értékeket nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével ellenőriztük [ahelyett, hogy valamennyi (I) általános képletű reakcióterméket tartalmazó frakciót egyesítettünk volna].

(4): A terméket azonos eljárással állítottuk elő, mint az 5. vegyületet, de csak azokat a frakciókat gyűjtöttük és egyesítettük, amelyek igen közeli t_R(perc) értékűek, amely értékeket nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével ellenőriztük [ahelyett, hogy valamennyi (I) általános képletű reakcióterméket tartalmazó frakciót egyesítettünk volna].

(5): A terméket azonos eljárással állítottuk elő, mint a 3. vegyületet, de csak azokat a frakciókat egyesítettük és gyűjtöttük, amelyek igen közeli t_R(perc) értékűek, amely értékeket nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével ellenőriztük [ahelyett, hogy

30 valamennyi (I) általános képletű reakcióterméket tartalmazó frakciót egyesítettünk volna].

(6): A terméket azonos eljárással állítottuk elő, mint a 34. vegyületet, de csak azokat a frakciókat egyesítettük, és gyűjtöttük, amelyek igen közeli t_R(perc) értékűek, amely értékeket nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével ellenőriztük [ahelyett, hogy valamennyi (I) általános képletű reakcióterméket tartalmazó frakciót egyesítettünk volna].

III. a táblázat

Néhány reprezentatív (I) általános képletű vegyület termelése és ekvivalens súlya (EW). Zárójelben az egyes molekulákra titrált ekvivalens számot adjuk meg.

45

Vegyület száma	Termelés, %	EW ekvivalens súly
1.	43	850 (x2)
2.	49	870 (x2)
3.	27	580 (x3)
4.	29	610 (x3)
5.	61	460 (x4)
6.	52	855 (x2)
7.	47	890 (x2)
8.	28	600 (x3)
9.	25	590 (x3)

Vegyület száma	Termelés, %	EW ekvivalens súly
10.	31	545 (x3)
11.	23	570 (x3)
12.	27	865 (x2)
13.	39	860 (x2)
14.	23	470 (x4)
15.	37	495 (x4)
16.	18	595 (x3)
17.	37	590 (x3)
32.	32	485 (x4)
33.	36	490 (x4)

A retenciós időt (t_R) a fentiek szerint meghatároztuk néhány reprezentatív találmány szerinti vegyületekre.

Vegyület száma	t_R (perc)
6. (1)	13,8 (+)
7. (2) (12)	13,9 (+)
8. (3)	15,7 (+)
9. (4)	15,7 (+)
14. (5)	16,6 (++) (+)
13.	14,3 (+++)
16.	18,1 (+++)
15.	18,5 (+++)
33. (32)	16,2 (+)

(+) Ez az érték ugyancsak vonatkozik a keverék 2 komponensére, amelyet zárójelben adtunk meg.

(++) Az érték a keverék 2 komponensére vonatkozik.

(+++) Az érték a keverék 4 komponensére vonatkozik.

III.c táblázat

Néhány reprezentatív vegyület jellemző $^1\text{H-NMR}$ jele, amelyet DMSO- d_6 oldószerben trimetil-szilán (TMS) belső standard ($\delta = 0,00$ ppm) alkalmazásával mértük.

1. vegyület: 2,17 (NHCH₃); 3,11, 2,32 (CH₂-poliamin alifás lánc); 2,02, 1,45, 1,13, 0,82 (alifás acil lánc); 4,32–6,09 (peptid CH); 6,32–8,62 (aromás protonok és peptid NH)
2. vegyület: 3,23, 2,95, 1,58 (CH₂-poliamin alifás lánc); 2,04, 1,45, 1,15, 0,84 (alifás acil lánc); 3,42 (mannóz); 4,36–6,13 (peptid CH); 6,43–8,56 (aromás protonok és peptid NH)
3. vegyület: 3,31, 2,93, 2,11, 1,58 (CH₂-poliamin alifás lánc); 2,04, 1,45, 1,15, 0,82 (alifás alifás lánc); 4,35–5,75 (peptid CH); 6,42–8,42 (aromás protonok és peptid NH)
4. vegyület: 3,31, 2,93, 2,11, 1,58 (CH₂-poliamin alifás lánc); 2,04, 1,45, 1,15, 0,82 (alifás acil lánc);

4,35–5,75 (peptid CH); 6,42–8,42 (aromás protonok és peptid NH)

5. vegyület: 3,29, 2,93, 2,64, 2,08, 1,71, 1,22 (CH₂-poliamin alifás lánc); 2,03, 1,43, 1,18, 0,84 (alifás acil lánc); 4,32–6,04 (peptid CH); 6,28–8,62 (aromás protonok és peptid NH)

32. vegyület: 3,33, 2,82 (CH₂-N, poliamin); 1,65 (CH₂-poliamin alifás lánc); 2,03, 1,43, 1,22, 0,83 (alifás acil lánc); 3,45 (mannóz); 4,12–5,63 (peptid CH); 6–31–8,63 (aromás protonok és peptid NH)

III.d. táblázat

Néhány (I) képletű vegyületet molekula tömege, melyet FAB-MS analízis során Kratos MS-50TC tömegspektrométer alkalmazásával (8 kV-nál gyors Xe bombázás, DMSO mátrix, pozitív ionizációs módszer) határoztuk meg.

Vegyület	Molekulatömeg
18.	1802
19.	1761
20.	1789
21.	1846
22.	1844
23.	1918
24.	1869
25.	1897
26.	1981
27.	1760
28.	1774
29.	1816
30.	1802
31.	1802

A 18., 20., 23., 24., 27., 30. és 31. komplex vegyületeknél a molekulatömeg a TGAC₂ komponens, azaz a komplex fő alkotórészének tömegét jelenti a táblázatban lévő adat.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű teikoplanin származékok és savaddíciós sóik előállítására, ahol az általános képletben

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

M jelentése alfa-D-mannopiranozil-csoport;

55 Y jelentése -NR-(CH₂)_p-NR³R⁴ általános képletű diaminocsoport, ahol az általános képletben

R jelentése hidrogénatom vagy lineáris vagy elágazó szénláncú 1–6 szénatomszámú alkilcsoport;

R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú 1–6 szénatomszámú al-

kilcsoport, amino-(1–6 szénatomszámú)-alkil-csoport, hidroxil-(1–6 szénatomszámú)-alkilcsoport, merkaptó-(1–6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy R^3 és R^4 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt 5–7 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely egy további heteroatomot tartalmazhat, mégpedig kénatomot, oxigénatomot vagy $-NR^5$ általános képletű csoportot, ahol R^5 jelentése 1–4 szénatomos alkil-amino-(1–6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy mono- vagy di(1–6 szénatomszámú)-alkil-amino-(1–6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy R^3 és R^4 közül az egyik hidrogénatom;

p jelentése 2–6 közötti egész szám;

vagy

Y jelentése $-NH-[(CH_2)_mNH]_n-X-[(CH_2)_kNH]_h-(CH_2)_p-NR^6R^7$ általános képletű poliamino-csoport, ahol az általános képletben

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül lineáris vagy elágazó szénláncú 1–6 szénatomszámú alkil-csoport, amino-(1–6 szénatomszámú)-alkilcsoport, vagy R^6 és R^7 közül az egyik hidrogénatom;

m, k és p jelentése 2–6 közötti egész szám;

n és h jelentése 1 vagy 2;

X jelentése egy egyszeres kötés.

azzal jellemezve, hogy

valamely (I) általános képletű karboxil-teikoplanin kiindulási vegyületet, ahol az általános képletben A, és M jelentése a tárgyi körben megadott, és Y jelentése hidroxilcsoport, egy (II) általános képletű diaminnal vagy egy (III) általános képletű poliaminnal amidáljuk, ahol az általános képletben R, R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , X, m, n, h, k és p jelentése a fent megadott, kívánt esetben a kapott vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az amidálási eljárás során a karboxil-teikoplanin kiindulási vegyületet megfelelő aktivált észterre alakítjuk, amely előnyösen az N^{15} -amino-csoporton védőcsoportot tartalmaz, és az aktivált észtert egy szerves poláros oldószer jelenlétében 5–60 °C közötti, előnyösen 10–30 °C közötti hőmérsékleten a (II) vagy (III) általános képletű amin moláris feleslegével reagáltatjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aktivált észterként ciano-metil-észtert, az aminra számítva 1:10 – 1:20 közötti molarányban alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az előnyösen az N^{15} -animocsoporton védett ciano-metil-észtert 20–30-szoros moláris feleslegű klór-acetonitrillel reagáltatva, inert szerves oldószer és a reakciót nem befolyásoló bázis jelenlétében, 10 °C és 60 °C, előnyösen 15 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten állítjuk elő.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az amidálási reakció során a kiindulási karboxil-teikoplanin a (II) általános képletű aminnal, inert szerves oldószerben, difenil-foszforazidát vagy pirrolidin-foszfor-komplex kondenzálószer jelenlétében, 0 °C és 20 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk.

6. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, ahol az

A és M jelentése az 1. igénypont szerinti;

Y jelentése olyan 1. igénypont szerinti (II) vagy (III) általános képletnek megfelelő di- vagy poliamino-csoport, ahol

5 R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, lineáris vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomszámú alkil-, amino-(1–4 szénatomszámú)-alkil-, hidroxil-(1–4 szénatomszámú)-alkil-, merkaptó-(1–4 szénatomszámú)-alkil-csoport,

vagy

R^3 és R^4 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt pirrolidino-, morfolino- vagy piperazinyűrűt képez, és az N^{15} általános képletű csoportban R^5 jelentése metilcsoport;

R^6 és R^7 jelentése azonosan lineáris vagy elágazó szénláncú 1–6 szénatomos alkil-, vagy amino-(1–6 szénatomos alkil)-csoport;

20 m, k és p jelentése 2–4 közötti egész szám;

n és h jelentése 1;

X jelentése egyes kötés.

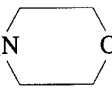
azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

25 7. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, ahol az általános képletben

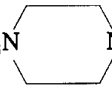
A és M jelentése az 1. igénypont szerinti;

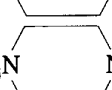
Y jelentése az alábbi képletű di- vagy poliamino-csoport;

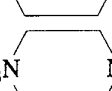
30 $-NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$;
 $-NH(CH_2)_3N(CH_2)_2OH$;
 $-NH_3(CH_2)_3NH(CH_3)_4NH_2$;
 $-NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$;
 $-NH(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$;

35 $-NH(CH_2)_3N$  O;

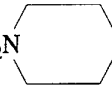
40 $-NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$;
 $-NH(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$;
 $-NH(CH_2)_3NH(CH_2)_2NH(CH_2)_3NH_2$;
 $-NH(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$;
 $-NH(CH_2CH_2NH)_4CH_2CH_2NH_2$;

45 $-NH(CH_2)_3N$  N-(CH₂)₃NH₂;

$-NH(CH_2)_3N$  N(CH₂)₃N(CH₃)₂;

50 $-NH(CH_2)_3N$  N(CH₂)₃N(n-C₄H₉)₂;

$-N(CH_3)(CH_2)_3NHCH_3$;
 $-N(CH_3)(CH_2)_3N(CH_3)_2$;

55 $-NH(CH_2)_2N$  O;

$-NH(CH_2)_3N[(CH_2)_3NH_2]_2$,

60 *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

