

EUROPÄISCHE EIGNUNGSPRÜFUNG 1999

PRÜFUNGSaufGABE B CHEMIE

DIESE PRÜFUNGSaufGABE ENTHÄLT:

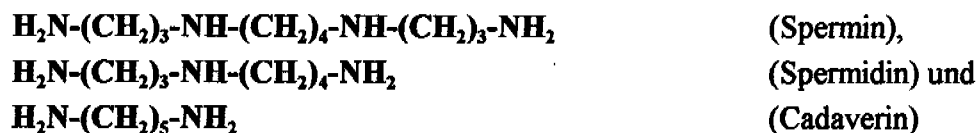
- | | |
|-----------------------------------|-----------------|
| * BESCHREIBUNG DER ANMELDUNG | 99/B(C)/d/1-5 |
| * BESCHIED | 99/B(C)/d/6 |
| * DOKUMENT I (STAND DER TECHNIK) | 99/B(C)/d/7-10 |
| * DOKUMENT II (STAND DER TECHNIK) | 99/B(C)/d/11-14 |

BESCHREIBUNG DER ANMELDUNG

Die vorliegende Anmeldung betrifft bestimmte Polyamine und ihre Verwendung zur Behandlung von Krankheiten.

Natürliche Polyamine sind wohlbekannt. Zu ihnen zählen beispielsweise

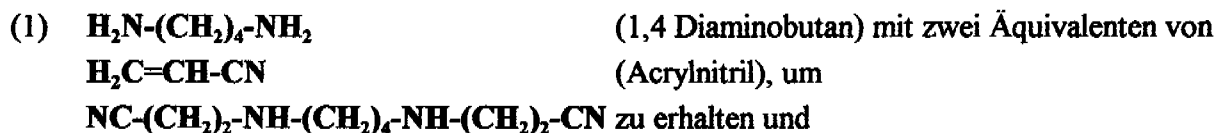
5



10 Der Schwerpunkt unserer Forschung lag in letzter Zeit auf Trialkylentetraminen und N-substituierten Trialkylentetraminen wie Spermin und N-substituierten Sperminen.

Diese Verbindungen sind durch einfache Synthesemethoden ohne weiteres herzustellen. Spermin kann durch das von O. Bayer (Angew. Chemie 61, 235 (1949)) beschriebene Verfahren erhalten werden durch

15 Umsetzung von



20

(2) katalytische Hydrierung des Produkts der Stufe (1).

Während nicht substituierte Trialkylentetramine (d. h. Verbindungen der Formel $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-(\text{CH}_2)_y-\text{NH}-(\text{CH}_2)_z-\text{NH}_2$) im Stand der Technik wohlbekannt sind, sind

25 N-substituierte Trialkylentetramine bisher nicht beschrieben worden.

In einer ersten Ausführungsart bezieht sich die vorliegende Erfindung auf neue Verbindungen, die mit der folgenden allgemeinen Formel beschrieben werden können:



worin

m eine ganze Zahl von 3 bis 6 ist,

n eine ganze Zahl von 3 bis 6 ist, und

die Reste **R**, **R'** und **R''** jeweils direkt an ein Stickstoffatom gebunden sind, gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste sind, mit der Maßgabe, daß mindestens eines der Reste **R**, **R'** und **R''** kein Wasserstoffatom ist.

5

Bevorzugte Reste **R**, **R'** und **R''** sind Wasserstoffatome oder Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen, beispielsweise ein C_5 -, C_6 - oder C_7 - Kohlenwasserstoffrest.

10

Beispiele für solche Reste sind Alkylreste wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, n-Octyl-, n-Decyl- und n-Hexadecyl-Reste, Arylreste wie der Phenylrest, Alkarylreste wie Methylphenyl ($-C_6H_4-CH_3$) oder Dimethylphenyl ($-C_6H_3(CH_3)_2$) und Aralkylreste wie Benzyl ($-CH_2-C_6H_5$).

15 Formel



20 worin **n** und **m** dieselbe Bedeutung wie oben haben, mit Verbindungen, die mindestens eines der Wasserstoffatome der Verbindung (IV) durch mindestens einen Kohlenwasserstoffrest entsprechend der vorstehenden Definitionen von **R**, **R'** und **R''** in Gegenwart einer starken Base wie NaH ersetzen. Beispiele für solche Verbindungen sind Kohlenwasserstoffhalogenide, insbesondere Iodide.

25 Wenn nicht alle Wasserstoffatome in den Aminogruppen durch die obengenannten Kohlenwasserstoffreste ersetzt werden sollen, erfolgt die Reaktion in drei Stufen:

30 Alle Reste **R**, **R'** und **R''**, die in dem gewünschten Produkt Wasserstoffatome sein sollen (d. h. nicht durch Kohlenwasserstoffreste substituiert werden), sind in einer ersten Stufe durch Schutzgruppen zu ersetzen, die in einer letzten Stufe ohne weiteres wieder durch Wasserstoffatome ersetzt werden können. Daher wird das Polyamin der Formel (IV) mit der geeigneten Menge von p-Toluolsulfonylchlorid umgesetzt, um das entsprechende Sulfonamid zu erhalten.

Die verbleibenden N-H-Gruppen werden dann mit dem genannten Reagens umgesetzt, damit die an die Stickstoffatome gebundenen Wasserstoffatome durch Kohlenwasserstoffreste ersetzt werden.

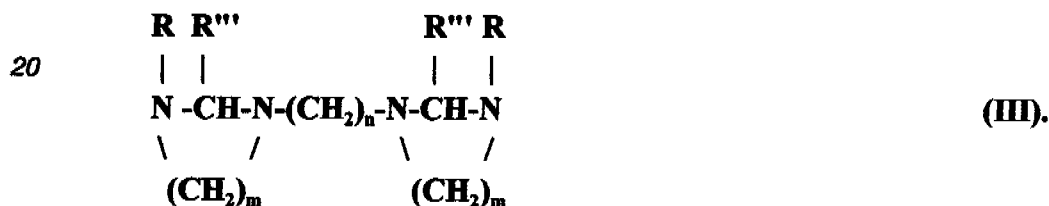
Anschließend werden alle genannten Sulfonamidgruppen, die in der ersten Stufe eingeführt wurden, unter reduzierenden Bedingungen durch Wasserstoffatome ersetzt, um das erfindungsgemäße Produkt zu erhalten.

- 5 Bevorzugt sind beide R''-Gruppen Wasserstoffatome. Am meisten bevorzugt wird, daß alle Gruppen R' und R'' Wasserstoffatome sind. Diese bevorzugten Verbindungen werden durch die Formel (V) beschrieben:



- 10 Besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der Formeln (I) und (V), in denen m 3 bedeutet und n 4. Diese Verbindungen sind am einfachsten zu erhalten, weil Spermin im Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen als Ausgangsverbindung verwendet werden kann.

Verbindungen der Formel (V) können in einem weiteren Schritt durch Kondensationsreaktion mit Aldehyden der Formel R'''-CHO (II) modifiziert werden, worin R''' ein Wasserstoffatom-, ein Niederalkyl-, Aryl- oder Alkaryl-Rest ist (vorzugsweise ein Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, ein Aryl- oder Alkarylrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen), um die Verbindungen der Formel (III) zu bilden



- 25 Die Verbindungen der Formeln (III) und (V) sind besonders nützlich bei der Behandlung von Krebs, wie Lungenkrebs und Leukämie.

Beispiel 1

Mit murinen L1210-Leukämie-Zellkulturen wurden Versuche durchgeführt. Die Zellen wurden mit 30
filtrierten wäßrigen Lösungen der erfindungsgemäßen Polyaminderivaten behandelt. Die Zellen wurden mit $0,3 \cdot 10^5$ Zellen/ml wieder angeimpft und dann inkubiert. Zu den angegebenen Zeitpunkten (48 Stunden, 96 Stunden) wurden Zellproben zum Zählen entnommen. Der IC₅₀-Wert wurde ermittelt (d. h. die Konzentration der Verbindung, die erforderlich ist, um das Zellwachstum auf 50 % des Wachstums einer Kontrollgruppe zu reduzieren). Je niedriger der IC₅₀-Wert ist, desto wirksamer ist die jeweilige
35 Verbindung gegen Leukämie. Die Ergebnisse sind nachstehend in den Tabellen I und II ausgewiesen.

Beispiel 2

Ein murines Lewis-Lungenkarzinom wurde als sc. (subkutaner) Tumor in Mäusen gehalten. Ein 2 - 4 mm

großes Fragment dieses Donortumors wurde am Tag 0 subkutan in den Achselbereich implantiert. DPS (Di-n-pentyl-spermin, d. h. die Verbindung der Formel V, worin beide Reste R -C₅H₁₁ sind) wurde i. p. (intraperitoneal) 5 Tage lang beginnend mit Tag 5 alle 8 Stunden injiziert. Eine gleich große Anzahl von Mäusen wurde als Kontrollgruppe mit Salzlösungsinjektionen behandelt. Die durchschnittliche Überlebensdauer wurde gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle III ausgewiesen.

Tabelle I

| | Verbindung der Formel (V), wobei m=3, n=4 ist; die Reste R sind identisch | IC ₅₀ -Wert | |
|----|---|------------------------|-----------------|
| | | nach 48 h | nach 96 h |
| | R = -CH ₃ (Methyl) | 16 Mikrogramm | 0,17 Mikrogramm |
| 10 | R = -C ₂ H ₅ (Ethyl) | 15 Mikrogramm | 0,09 Mikrogramm |
| | R = -C ₅ H ₁₁ (n-Pentyl) | 8 Mikrogramm | 0,07 Mikrogramm |
| | R = -C ₆ H ₁₃ (n-Hexyl) | 20 Mikrogramm | 0,21 Mikrogramm |
| | R = -C ₈ H ₁₇ (n-Octyl) | 27 Mikrogramm | 0,28 Mikrogramm |
| | R = -C ₁₆ H ₃₃ (n-Hexadecyl) | 32 Mikrogramm | 0,32 Mikrogramm |
| 15 | R = -C ₆ H ₅ (Phenyl) | 35 Mikrogramm | 0,40 Mikrogramm |
| | R = -CH ₂ -C ₆ H ₅ (Benzyl) | 4 Mikrogramm | 0,02 Mikrogramm |
| | R = -C ₆ H ₄ -CH ₃ (Toluy)l | 34 Mikrogramm | 0,30 Mikrogramm |

Tabelle II

| | Verbindung der Formel (III), wobei m=3, n=4 ist; R''' = H; die Reste R sind identisch | IC ₅₀ -Wert | |
|----|---|------------------------|-----------------|
| | | nach 48 h | nach 96 h |
| | R = -CH ₃ (Methyl) | 12 Mikrogramm | 0,10 Mikrogramm |
| | R = -C ₂ H ₅ (Ethyl) | 8 Mikrogramm | 0,07 Mikrogramm |
| | R = - C ₆ H ₅ (Phenyl) | 35 Mikrogramm | 0,42 Mikrogramm |
| 25 | R = -CH ₂ -C ₆ H ₅ (Benzyl) | 3 Mikrogramm | 0,01 Mikrogramm |

Tabelle III

| | Dosierung | Durchschnittliche Überlebenszeit in Tagen |
|----|--------------------|---|
| | 0 (Kontrollgruppe) | 9,6 ± 0,5 |
| 30 | 15 mg/kg/8 h | 14,9 ± 1,3 |
| | 20 mg/kg/8 h | 16,7 ± 2,6 |

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



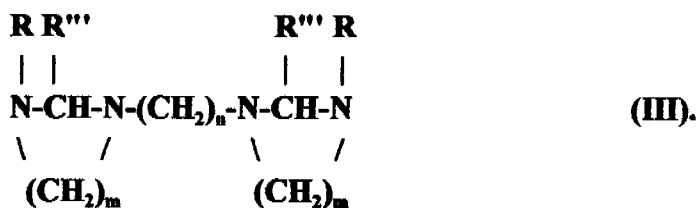
worin

m eine ganze Zahl von 3 bis 6 ist,

n eine ganze Zahl von 3 bis 6 ist und

die Reste **R, R' und R''** jeweils direkt an ein Stickstoffatom gebunden sind, gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste sind, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste **R, R' und R''** kein Wasserstoffatom ist.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin beide Reste **R''** Wasserstoffatome sind.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin alle Reste **R und R''** Wasserstoffatome sind.
4. Verfahren zur Kondensation von Verbindungen gemäß Anspruch 3 mit Aldehyden der Formel **R'''-CHO (II)**, worin **R'''** ein Wasserstoffatom-, ein Niederalkyl-, Aryl- oder Alkarylrest ist, zu einer Verbindung der Formel **(III)**



5. Verbindungen der Formel **(III)** wie in Anspruch 4 definiert.
6. Zusammensetzungen, die die in den Ansprüchen 1 bis 3 und 5 definierten Verbindungen enthalten.
7. Verwendung der Verbindungen eines der Ansprüche 1 bis 3 und 5 oder der Zusammensetzungen gemäß Anspruch 6 zur Behandlung von Krankheiten.

BESCHIED

1. Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 7 ist nicht neu. Sie werden auf **Dokument I (DI)** hingewiesen, das die Verbindungen, das Verfahren und die Zusammensetzungen der vorliegenden Ansprüche 1 bis 6 beschreibt. Sie werden auch auf **Dokument II (DII)** hingewiesen, das zusätzlich die Verwendung wie im vorliegenden Anspruch 7 beansprucht offenbart.
2. Der Gegenstand des Anspruchs 7 ist nicht gewerblich anwendbar (Art. 52 (4) EPÜ).
3. Anspruch 4 ist aufgrund des vagen Ausdrucks "ein Niederalkyl-, Aryl- oder Alkarylrest" unklar. Es wird auf die Entscheidung T 337/95 (siehe ABl. EPA 1996, 628) verwiesen; mangelnde Klarheit aufgrund des relativen Begriffs "Niederalkyl".
4. Wollen Sie die Anmeldung weiterverfolgen, so werden Sie gebeten, Ansprüche vorzulegen, die den vorgenannten Einwänden Rechnung tragen und den Erfordernissen des EPÜ entsprechen, insbesondere in bezug auf Neuheit, erfinderische Tätigkeit, Klarheit und Offenbarung in den ursprünglich eingereichten Anmeldungsunterlagen und erforderlichenfalls Einheitlichkeit (Art. 54 (1) und (2), 56, 84, 123 (2) und 82 EPÜ).
5. In Ihrer Antwort sollten Sie auch den Unterschied zwischen den neuen Ansprüchen und dem Stand der Technik und seine Bedeutung herausstellen und die Erfindung so darstellen, daß sowohl die technische Aufgabe gegenüber dem Stand der Technik und die gefundene Lösung (siehe Regel 27 (1) c) EPÜ und Richtlinien C-IV, 9.5) sowie Ihr Standpunkt zur Frage der erfinderischen Tätigkeit verständlich sind.
6. Gemäß den Richtlinien (C-III, 4.4) sind in einem unabhängigen Patentanspruch alle wesentlichen Merkmale, die zur Definition der Erfindung notwendig sind, deutlich aufzuführen, d. h. in jedem unabhängigen Patentanspruch sind alle Merkmale anzugeben, die zur Lösung der der Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe notwendig sind.
7. Sie werden darauf hingewiesen, daß die Anmeldung nicht in der Weise geändert werden darf, daß ihr Gegenstand über den Inhalt der ursprünglich eingereichten Anmeldung hinausgeht (Art. 123 (2) EPÜ). Daher und auch im Hinblick auf die Richtlinien E-II, 1 und C-VI, 5.4 sollten Sie erläutern, aus welchen Angaben in den ursprünglichen Anmeldungsunterlagen die neuen Merkmale in den neu formulierten Ansprüchen unmittelbar und eindeutig hervorgehen.
8. Es wird angeregt, keine neue Beschreibung einzureichen, bevor die Prüfungsabteilung mitgeteilt hat, daß die geänderten Ansprüche zulässig sind.

DOKUMENT I (Stand der Technik)

Die vorliegende Erfindung betrifft insektizide Zusammensetzungen gegen Moskitos, die bestimmte Polyaminverbindungen enthalten. Diese Verbindungen sind aus denjenigen der Formel (A) ausgewählt:



5

worin

m eine ganze Zahl von 3 bis 6 ist,

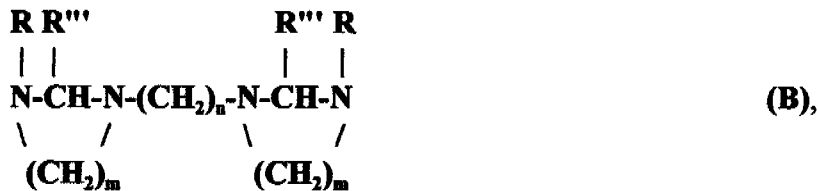
10

n eine ganze Zahl von 3 bis 6 ist und

die Reste **R, R' und R''** jeweils direkt an ein Stickstoffatom gebunden sind, gleich oder verschieden sein können, und unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste sind, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste **R, R' und R''** kein Wasserstoffatom ist;

15

und diejenigen der Formel (B)



20

25 worin **R'''** ein Wasserstoffatom-, ein Niederalkyl, ein Aryl- oder Alkarylrest ist und **R, n** und **m** die vorstehenden Bedeutungen haben.

Die Reste **R, R' und R''** können z. B. Wasserstoffatome oder Kohlenwasserstoffreste sein, die 1 bis 16 Kohlenstoffatome haben, insbesondere 4 bis 16, am meisten bevorzugt 5 bis 10 Kohlenstoffatome.

30 Beispiele solcher Reste sind Alkylreste wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, n-Octyl- und n-Hexadecylreste, Arylreste wie der Phenylrest, Alkarylreste wie Methylphenylreste (Toluyl, -C₆H₄-CH₃) oder Dimethylphenylreste (-C₆H₃(CH₃)₂) und Aralkylreste.

Vorzugsweise ist **R'''** ein Wasserstoffatom, ein Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, ein Aryl- oder

Alkarylrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen. Beispiele für Reste R''' sind Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl- und Phenylreste.

Vorzugsweise sind die beiden Reste R'' in Formel (A) Wasserstoffatome. Besonders bevorzugt ist, daß
5 alle Reste R' und R'' in Formel (A) Wasserstoffatome sind.

Diese Verbindungen werden durch die Formel (C) beschrieben:



10

Besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der Formeln (A), (B) und (C), worin m 3 und n 4 bedeutet und beide Reste R identisch sind.

Am meisten bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (C), worin die Reste R Alkylreste mit
15 1 bis 16 Kohlenwasserstoffatomen, oder der Phenylrest sind.

Herstellungsbeispiele (N,N',N'',N''' beziehen sich auf die einzelnen Stickstoffatome in den Verbindungen, siehe nachstehende Formel (D))

20 1. Herstellung von N,N'''-Diethylspermin

1.1 Herstellung von N,N',N'',N'''-Tetratosylspermin

Zu einer Mischung von Spermintetrahydrochlorid (4,53 g, 13,0 mmol) und 10 % wäßrigem NaOH
25 (200 ml; 132 mmol) wird tropfenweise eine Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (Tosylchlorid; 9,98 g, 52,3 mmol) in CH₂Cl₂ bei 0 °C zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf Silicagel gereinigt, um 9,69 g (91 % der theoretischen Ausbeute) Tetratosylspermin (wobei jedes Stickstoffatom in der Verbindung mit einer Tosylgruppe substituiert
30 ist) zu erhalten.

1.2 Herstellung von N,N'''-Diethyl- N,N',N'',N'''-Tetratosylspermin

Zu dem in Stufe 1.1 hergestellten Tetratosylspermin (1,75 g, 2,14 mmol) in trockenem THF (12 ml)

wurde 80 % NaH (Natriumhydrid; 0,25 g; 8,33 mmol) und sodann Ethyliodid (1,0 ml; 12,5 mmol) zugegeben. Nach Erhitzen unter Stickstoff (10 h; 55 °C) wurde die Mischung auf Eis gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Die organische Phase wurde dann mit Wasser gewaschen und getrocknet, und die Lösungsmittel wurden abdestilliert, um 1,63 g (87 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts zu erhalten.

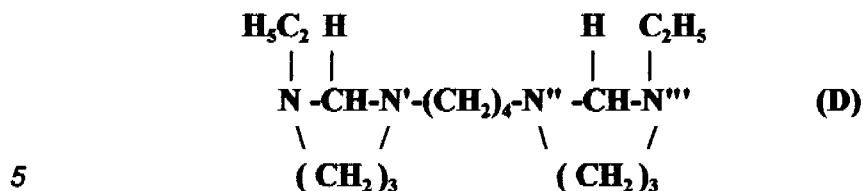
1.3 Herstellung von N,N'''-Diethylspermin

In einer Lösung des Produkts der Stufe 1.2 (2,78 g; 3,18 mmol) in THF (200 ml) wurden bei -78 °C 300 ml NH₃ (flüssiger Ammoniak) kondensiert. Kugeln von metallischem Natrium (3,0 g; 0,13 mol), wurden zugegeben, und das Reaktionsgemisch bei -78 °C 4 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch ließ man sich auf Raumtemperatur erwärmen, um den Ammoniak abzudestillieren. Es wurde Diethylether zugegeben und sodann vorsichtig Ethanol und schließlich, nach Ende der Gasentwicklung, Wasser. Die Etherphase wurde von der alkalischen wäßrigen Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether nochmals extrahiert. Die vereinten Etherphasen wurden getrocknet und filtriert, und der Ether wurde abdestilliert. Das flüssige Produkt wurde destilliert, das Diethylspermin in einem Gemisch aus Ether und Ethanol aufgelöst und mit Salzsäure ausgefällt und umkristallisiert, um 790 mg (63 % der theoretischen Ausbeute) des entsprechenden Hydrochloridsalzes (N,N'''-Diethylspermin·4 HCl) zu erhalten. Die reine Base (N,N'''-Diethylspermin gemäß Formel C, wobei jedes R -C₂H₅ ist) kann rückgewonnen werden, wenn das Hydrochloridsalz mit einer Base behandelt wird, z. B. mit einer wäßrigen Lösung von NaOH.

2. Herstellung der Verbindung der Formel (B), worin beide Reste R= -C₂H₅; m=3; n=4; R'''= H

Zu N,N''-Diethylspermin·4 HCl der Stufe 1.3 (36,1 mg; 0,0893 mmol) in 0,17 M NaOH (2,0 ml; 0,34 mmol) wurde eine Formaldehydlösung (0,20 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt, NaOH und eine wäßrige NaCl-Lösung wurden zugegeben, das Produkt wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die Extrakte wurden getrocknet und gereinigt, um 22 mg (88 % der theoretischen Ausbeute) des Produkts zu erhalten.

Das genannte Produkt kann durch die nachstehende Formel beschrieben werden:



Anwendungsbeispiel

5 Eintausend Moskitoeier wurden bei 25° C in einem Kulturmedium ausgebrütet. Die Larven wurden in Reagensgläser abgefüllt, wobei jedes Reagensglas 10 Moskitolarven und 3 ml des Kulturmediums
 10 enthielten. Die erfindungsgemäßen Polyamine wurden dann in die genannten Reagensgläser eingebracht.

Die resultierenden Daten wurden als LD₅₀ -Werte für jede Verbindung dargestellt, d. h. die Polyaminkonzentration, die erforderlich ist, um 50 % der Larven zu töten. Die genannten Konzentrationen sind in ppm angegeben, d. h. in mg/kg des Kulturmediums. Je niedriger der LD₅₀ -Wert ist, desto
 15 wirksamer ist die jeweilige Verbindung.

| Verbindung der Formel (C), wobei m=3; n=4 ist; die Reste R sind identisch | LD ₅₀ -Wert | |
|---|------------------------|-----------|
| | nach 48 h | nach 96 h |
| R = -CH ₃ (Methyl) | 10 ppm | 8 ppm |
| R = -C ₂ H ₅ (Ethyl) | 2 ppm | — |
| R = -C ₃ H ₇ (n-Propyl) | 8 ppm | 6 ppm |
| R = -C ₅ H ₁₁ (n-Pentyl) | 7 ppm | 5 ppm |
| R = -C ₆ H ₁₃ (n-Hexyl) | 8 ppm | 6 ppm |
| R = -C ₁₀ H ₂₁ (n-Decyl) | 10 ppm | 9 ppm |
| R = -C ₁₆ H ₃₃ (n-Hexadecyl) | 12 ppm | 10 ppm |
| R = -C ₆ H ₅ (Phenyl) | 20 ppm | 14 ppm |
| R = -C ₆ H ₄ -CH ₃ (Toluyll) | 22 ppm | 17 ppm |
| R = -C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂ (Dimethylphenyl) | 25 ppm | 18 ppm |

| Verbindung der Formel (B), wobei m=3; n=4 ist; die Reste R''' = H; die Reste R sind identisch | LD ₅₀ -Wert | |
|---|------------------------|-----------|
| | nach 48 h | nach 96 h |
| R = -CH ₃ (Methyl) | 30 ppm | 20 ppm |
| R = -C ₂ H ₅ (Ethyl) | 35 ppm | 25 ppm |
| R = - C ₆ H ₅ (Phenyl) | 50 ppm | 30 ppm |

DOKUMENT II (Stand der Technik)

Wir haben neue Sperminderivate entwickelt, die als Desinfektionsmittel und zur Behandlung von Darminfektionen bei Menschen und Tieren brauchbar sind.

Diese neuen Sperminderivate sind diejenigen der Formel (1):

5



worin

10 **m** eine ganze Zahl von 3 bis 6 ist,

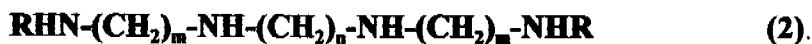
n eine ganze Zahl von 3 bis 6 ist, und

15 die Reste **R**, **R'** und **R''** jeweils direkt an ein Stickstoffatom gebunden sind, gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste sind, mit der Maßgabe, daß mindestens eines der Reste **R**, **R'** und **R''** kein Wasserstoffatom ist.

20 Bevorzugte Reste **R**, **R'** und **R''** sind Wasserstoffatome oder Kohlenwasserstoffreste, mit nicht mehr als 16 Kohlenstoffatomen, bevorzugt von 6 bis 16 Kohlenstoffatome.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der Formel (1), worin alle Reste **R''** Wasserstoffatome sind und die Reste **R** gleich oder verschieden und C₆-C₁₆-Alkylreste sind. Beispiele für solche Alkylreste sind n-Hexyl-, n-Heptyl-, n-Octyl-, Isooctyl-, n-Decyl-, n-Dodecyl- und n-
25 Hexadecylreste. Diese Verbindungen sind besonders wirksam bei der Behandlung von Darminfektionen.

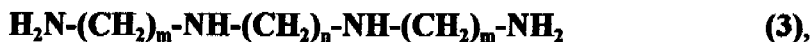
Die bevorzugten Verbindungen dieser Art werden durch Formel (2) beschrieben:



Besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der Formeln (1) und (2), worin m 3 und n 4 bedeutet.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ausgehend von einer Verbindung der Formel (3) hergestellt,



10

worin n und m dieselbe Bedeutung wie vorstehend haben.

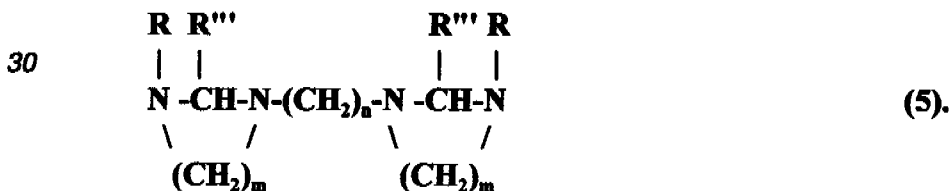
In einer ersten Stufe werden diejenigen der Wasserstoffatome, die nicht durch eine Alkylgruppe ersetzt werden sollen, mit *p*-Toluolsulfonylchlorid umgesetzt, um die entsprechenden Sulfonamide zu erhalten.

15

In einer zweiten Stufe werden die verbleibenden Wasserstoffatome durch Alkylgruppen ersetzt durch Umsetzung mit alkylierenden Substanzen in Anwesenheit einer starken Base, z. B. NaH.

In einer dritten Stufe werden die Sulfonamidgruppen unter nach dem Stand der Technik bekannten Bedingungen wieder durch Wasserstoffatome ersetzt. Dies wird am einfachsten unter reduzierenden Bedingungen erreicht, z. B. durch Umsetzung mit metallischem Natrium in flüssigem Ammoniak (Na/NH_3).

Verbindungen der Formel (2) können mit Aldehyden der Formel $\text{R}'''\text{-CHO}$ (4) kondensiert werden, worin R''' ein Wasserstoffatom-, Alkyl-, Aryl- oder Alkarylrest ist (bevorzugt ein Alkylrest, mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, ein Aryl- oder Alkarylrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen), um Verbindungen der Formel (5) zu bilden



35 Diese Verbindungen der Formeln (1), (2) und (5) sind als Desinfektionsmittel und als Wirkstoffe in

Gemischen zur Behandlung von Darminfektionen bei Menschen und Tieren brauchbar.

Sie können geeigneten pharmazeutischen Trägern beigemischt werden, um pharmazeutische Zusammensetzungen zu bilden, z. B. in Form von Lösungen und Dispersionen, Tabletten, Kapseln, 5 Zäpfchen usw.

Sie werden Menschen und Tieren vorzugsweise mit einer Dosis von 0,05 bis 5 mg/kg verabreicht.

Beispiel 1

10 Die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen wurden unter den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen hergestellt:

| | Verbindung der Formel (2), wobei m=3; n=4 ist; die Reste R sind identisch | Verbindung Nr. | Schmelzpunkt |
|----|--|----------------|--------------|
| 15 | R = -C ₇ H ₁₅ (n-Heptyl) | 1 | 122 - 123 °C |
| | R = -C ₈ H ₁₇ (n-Octyl) | 2 | 118 - 119 °C |
| | R = -C ₁₂ H ₂₅ (n-Dodecyl) | 3 | 116 - 117 °C |
| | R = -C ₁₆ H ₃₃ (n-Hexadecyl) | 4 | 113 - 114 °C |
| | R = -C ₆ H ₅ (Phenyl) | 5 | 123 - 124 °C |
| 20 | R = -C ₆ H ₄ -CH ₃ (Toluy)l | 6 | 128 °C |

| | Verbindung der Formel (5), wobei m=3; n=4 ist; die Reste R''' = H; die Reste R sind identisch | Verbindung Nr. | Schmelzpunkt |
|----|--|----------------|--------------|
| 25 | R = -C ₇ H ₁₅ (n-Heptyl) | 7 | 151 - 152 °C |
| | R = -C ₈ H ₁₇ (n-Octyl) | 8 | 150 °C |
| | R = -C ₁₂ H ₂₅ (n-Dodecyl) | 9 | 148 - 149 °C |
| | R = -C ₁₆ H ₃₃ (n-Hexadecyl) | 10 | 130 - 131 °C |
| | R = -C ₆ H ₅ (Phenyl) | 11 | 148 °C |
| 30 | R = -C ₆ H ₄ -CH ₃ (Toluy)l | 12 | 156 - 157 °C |

Beispiel 2

Die neuen Verbindungen haben eine gute bis ausgezeichnete antimikrobielle Wirksamkeit. Die folgende

Tabelle weist die Ergebnisse aus, die bei In-vitro-Tests auf einem Kulturmedium bei sukzessiver Verdünnung der erfindungsgemäßen Verbindungen erzielt wurden. Jedes der Kulturmedien enthielt einen der nachstehend aufgeführten pathogenen Mikroorganismen.

5 Die Mindestkonzentrationen, die das Wachstum der Mikroorganismen hemmen, sind in Mikrogramm/ml angegeben.

| Verbindung Nr. | Staph. aur. * | E. coli * | Pseudomonas * aeruginosa |
|----------------|---------------|-----------|-----------------------------|
| 1 | 10 | 125 | 375 |
| 2 | 3 | 33 | 53 |
| 3 | 2 | 10 | 15 |
| 4 | 5 | 531 | 500 |
| 5 | 12,5 | 100 | 100 |
| 6 | 2,5 | 31,2 | 31,2 |
| 7 | 0,3 | 6,2 | 6,2 |
| 8 | 1,2 | 50 | 3,1 |
| 9 | 6,3 | 62,5 | 10 |
| 10 | 1,2 | 15,6 | 125 |
| 11 | 1,2 | 5,0 | 5,0 |
| 12 | 0,6 | 5,0 | 2,5 |

* Pathogener Mikroorganismus