

(18)



(10) LT 3015 B

(12) PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: 3015

(51) Int.Cl.⁵: C07H 17/08,
A61K 31/70,
E06B 3/968,
A61K 31/495,
A61K 31/445,
A61K 31/505,
C07D 403/04,
C07D 249/12

(21) Paraiškos numeris: IP187

(22) Paraiškos padavimo data: 1992 12 22

(41) Paraiškos paskelbimo data: 1994 03 25

(45) Patento paskelbimo data: 1994 08 25

(31,32,33) Prioritetas: F4200145.5, 1992 01 07, DE

(72) Išradėjas

Dagmar Hoekje, DE

Ulf Freunhoff, DE

Christian Eeckhout, DE

(73) Patento savininkas:

Kali-Chemie Pharma GmbH, Postfach 2 20, Hans-Boeckler-Allee 20, D-3006 Hannover 1, DE

(74) Patentinis patikrėtinis:

Ljudmila Gerasimovič, 9, Basanavičiaus 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

4,13-Diklsabioliklo [8.2.1] tridekanono dariniai, jų gavimo būdas, tarpiniai produktai jiems gauti ir juos turinčios farmacinės kompozicijos

(57) Referatas:

4,13 - Diklsabioliklo [8.2.1] tridekanono dariniai jų gavimo būdas, tarpiniai produktai jiems gauti ir juos turinčios farmacinės kompozicijos

Aprašyti ciklo susiaurinti N-demetil-N-izopropil-eritromicino A dariniai, pasižymintys virškinimo traktui efektyvomis motilin-agonistinėmis savybėmis, ir jų gavimas.

Išradimas apima naujus N-pavaduotus [2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R] -3-(2', 3'-dihidroksipent-2'-il)-7-[(2, 6-didezoksi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-heksopiranozil)-oksi]-9- [(3, 4, 6-tridezoksi-3-amino- β -D-ksilo-heksopiranozil -oksi)-2, 6, 8, 10, 12-pentamentil-4, 13-dioksabiciklo[8.2.1] tridec-12-en-5-ono junginius, turinčius motilin-agonistines savybes, šių junginių rūgštines druskas, šiuos junginius turinčias farmacines kompozicijas, jų gavimo būdą bei šių junginių tarpinius produktus. Sutinkamai su šiuo išradimu, junginiai yra iš eritromicino A gauti ciklu susiaurinti N-demetil-N-izopropilo dariniai.

Antibiotikas eritromicinas A be savo antibiotinio poveikio taip pat turi nepageidaujamų antibiotikams pašalinių poveikių į skrandžio-žarnyno sistemą, be to, sąlygoja didelį skrandžio-žarnyno sistemos susitraukimo suaktyvėjimą, pasireiškiantį skrandžio ir žarnyno spazmomis, šleikštuliu, vėmimu ir viduriavimu.

Čia pateikta keletas mėginimų modifikuoti eritromiciną A, norint gauti darinius, kurių antibiotinis poveikis faktiškai nėra ilgesnis už nemodifikuoto eritromicino A, bet kurie turi įtaką virškinimo trakto peristaltikai. Europos patentas 0 349 100 A2 atskleidžia farmacines kompozicijas, kurios kaip gastroprokinetiškai veiklią medžiagą turi ciklu susiaurintą eritromicino A darinį arba jo ketvirtines druskas, kurios cholinergiškai stiprina skrandžio peristaltikai.

Šio išradimo esmė yra naujų, ciklu susiaurintų, eritromicino darinių, neturinčių antibiotinio poveikio, bet su naudingumu virškinimo trakto peristaltikai, sukūrimas.

Atrasta, jog nauji eritromicino A ciklu susiaurinti N-demetil-N-izopropilo junginiai pasižymi geriausiomis motilinagonistinėmis savybėmis, palankiai stimuliuoja virškinimo trakto peristaltiką ir stiprina stemplės apatinio sfinkterio tonusą. Sutinkamai su išradimu medžiagos dėl savo veikimo profilio yra tinkamos gydyti virškinimo trakto peristaltikos sutrikimus ir, be to, yra gerai toleruotinos.

10 Taigi, šis išradimas apima naujus [2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R]-3-(2', 3'-dihidroksipent-2'-il)-2, 6, 8, 10, 12-pentametil-4, 13-dioksabiciklo[8.2.1] tridec-12-en-5-ono darinius, išreikštus bendra I formule (žiūrėti I formulę), kur R¹ žymi metilą ar vandenilį, 15 taip pat stabilias ir fiziologiškai toleruotinas jų rūgštines druskas.

I formulės junginys, kur R¹ žymi metilą, yra ypač tinkamas.

20

I formulės junginiai gali būti gaunami žinomu metodu, įvedant izopropilo radikalą į [2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R]-3-(2', 3'-dihidroksipent-2'-il)-2, 6, 8, 10, 12-pentametil-4, 13-dioksabiciklo [8.2.1] tridec-12-en-5-ono darinius, išreikštus bendra II formule (žiūrėti II formulę), kur R¹ turi anksčiau minėtą reikšmę ir, jei pageidaujama, įvedant metilo radikalą R¹ į gaunamą I formulės junginį, kur R¹ žymi vandenilį, arba eliminuojant metilo radikalą R¹ gaunamame I formulės junginyje, kur R¹ žymi metilą ir, jei 25 30 pageidaujama, konvertuojant laisvus I formulės junginius į jų stabilias rūgštines druskas, arba konvertuojant rūgštines druskas į laisvus I formulės junginius.

35

Kad įvesti izopropilo radikalą, II formulės junginiai gali būti alkilinami žinomu būdu. Alkilinimas yra

- geriau atliekamas kaip redukcinis alkilinis žinomu būdu, veikiant II formulės junginius acetonu, esant redukciniams sąlygoms. Pav., II formulės junginiai gali būti veikiami acetonu, dalyvaujant redukciniam agentui, pav., borhidrido komplekso junginiais: natrio cianoborhidridui, natrio triacetoksiborhidridui ar natrio borhidridui. Pageidaujant alkilinis, ypač II formulės junginių, kur R^1 žymi metilą, gali būti taip pat atliktas, veikiant izopropilo halogenidu, ypač izopropilo jodidu, arba izopropilo sulfatu, arba izopropilo sulfonatu. Alkilinis atliekamas organiniame tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis yra inertiškas. Reduciniam alkiliniui kaip tirpiklis, pav., gali būti naudojamas acetono perteklius. Taip pat kaip tirpikliai, be to, tinka cikliniai eteriai, tokie kaip tetrahidrofuranas ar dioksanas, aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip toluolas arba kiti žemesnieji alkoholiai. Alkilinis gali būti atliekamas prie temperatūrų, kurios yra tarpinės tarp kambario temperatūros ir tirpiklio virimo temperatūros. Alkilinis izopropilo dariniu, pav., izopropilo halogenidu, tokiu kaip izopropilo jodidas, yra atliekamas esant bazei, kaip, pav., šarminio metalo karbonatui ar tretiniam organiniam aminiui.
- Pageidaujant, gaunamas I formulės junginys, kur R^1 žymi vandenilį, gali būti vėliau alkilinamas žinomu būdu, kad gauti atitinkamą N-metilo junginį. Alkilinis gali būti atliekamas žinomu būdu, veikiant metilo halogenidu, arba kaip redukcinis alkilinis, veikiant formaldehidu, esant redukciniams sąlygoms, ir gali būti vykdomas, pav., sąlygomis, nurodytomis II formulės junginių alkiliniui.
- Vėliau, pageidaujant, metilo radikalas gali būti eliminuotas iš I formulės junginio, kur R^1 žymi metilą. Demetilinimas gali būti atliekamas žinomu būdu, junginį

veikiant halogenu, ypač jodu ir / arba bromu inertiniame tirpiklyje, esant atitinkamai bazei. Atitinkamos bazės yra šarminių metalų hidroksidai ir šarminių metalų silpnų organinių rūgščių druskos.

5 Demetilinimas geriau yra atliekamas, esant silpnam šarminiam pH - geriau žemiau 9, kad nevyktų pašalinės hidrolizės reakcijos.

I formulės junginiai iš reakcijos mišinio gali būti išskirti ir išvalyti žinomu būdu. Rūgštinės druskos gali būti standartinio būdu konvertuojamos į laisvas bazines, o pastarosios, pageidaujant, žinomu būdu gali būti konvertuojamos į farmakologiškai toleruotinas rūgštines druskas. Kad išvengti pašalinių hidrolizės

10 reakcijų, tikslinga naudoti tiksliai ekvivalentinius rūgščių kiekius, būtinus druskos sudarymui.

15

Atitinkamų farmakologiškai priimtinių I formulės junginių rūgštinių druskų pavyzdžiai yra jų neorganinių rūgščių druskos, pav., angliarūgšties, hidrohalogeninių rūgščių, ypač druskos rūgšties, ar organinių rūgščių, pav., žemesniųjų alifatinių mono- ar dikarboksilinių rūgščių, tokių, kaip maleino rūgšties, fumaro rūgšties, pieno rūgšties, vyno rūgšties, druskos.

20

Pradiniai II formulės junginiai literatūroje iki šiol dar nebuvo aprašyti. Pagal šį išradimą II formulės junginiai yra vertingi tarpiniai produktai, gaunant farmakologiškai aktyvius junginius, pav., I formulės

25 junginius.

30

II formulės junginiai gali būti gauti iš III formulės eritromicino A (žiūrėti III formulę) žinomu būdu. Tuo būdu, eritromicinas A pradžioje gali būti mono- ar di-

35 demetilinamas, veikiant halogenu, pageidautina jodu, inertiniame tirpiklyje, esant atitinkamai bazei, žinomu būdu, pav., būdu, aprašytu DE-A 21 54 032. Atitinkamų

bazių pavyzdžiai: šarminių metalų hidroksidai, šarminių metalų karbonatai ir šarminių metalų silpnų karboksilinių rūgščių druskos, tokios kaip, pav., šarminių metalų acetatai ar propionatai. Atitinkamai nuo 1 iki 5 halogeno ekvivalentų eritromicino kiekiui pageidautina naudoti demetilinant. Bazės kiekį pageidautina taip parinkti, kad pH būtų 5-9 ribose, norint išvengti pašalinių hidrolizės ar alkoholizės reakcijų. Tinkami tirpikliai: metanolis, cikliniai eteriai, kaip, pav., dioksanas ar tetrahidrofuranas, dimetilformamidas arba aukščiau minėtų tirpiklių mišiniai su vandeniu. Atitinkamai demetilinimas atliekamas prie temperatūrų, esančių tarp kambario temperatūros ir 50°C. Reakcija gali būti pagreitinta, apšvitinus šviesa, pav., šviesa, kurios bangos ilgis virš 290 nm, gaunama žemo slėgimo gyvsidabrio lempos su kvarco ar karščiui atsparaus stiklo (pav., Pyrex[®]) filtru pagalba. Priklausomai nuo panaudoto halogeno kiekio reakcijos metu gaunamas monodemetilintas arba didemetilintas produktas. Monodemetilintas produktas dažniausiai gaunamas, kada naudojamas vienas halogeno ekvivalentas, o didemetilintas produktas - kada naudojama 2 ar daugiau halogeno ekvivalentų. Pageidaujant, didemetilintą produktą galima gauti iš prieš tai gauto monodemetilinto produkto.

Mono- ar didemetilintas eritromicinas gali būti konvertuojamas žinomu būdu, veikiant silpna rūgštimi, i atitinkamą mono- ar didemetilintą 8,9-anhidroeritromicino A 6,9-hemiketalį, išreikštą bendra IV formule (žiūrėti IV formulę), kur R¹ žymi vandenilį ar metilą. Hemiketalis gali susidaryti, pav., veikiant ledine acto rūgštimi ar praskiesta neorganine rūgštimi prie temperatūrų, esančių tarp kambario temperatūros ir apytiksliai 50°C.

- IV formulės eritromicino struktūros junginiuose 14-os narių laktono žiedo ciklo susiaurinimas gali būti atliktas žinomu būdu intramolekulinės translaktonizacijos metodu, gaunant 12-os narių laktono žiedą su II formulės junginius atitinkančiu išsidėstymu. Kad tai atlikti, IV formulės junginiai yra kaitinami žinomu būdu, esant temperatūrai 40-70°C ribose, geriausia, prie reakcijos mišinio virimo taško. Ypatingai tinkamos bazės yra šarminių metalų karbonatai, nors organinės bazės, kaip antai, tretiniai aminai, ypač tretiniai žemesnieji alkilaminai yra taip pat tinkami. Chirališkumo centrų konfigūracija nesikeičia siaurėjant ciklui.
- 15 Nauji I formulės junginiai ir jų fiziologiškai toleruotinos rūgštinės druskos pasižymi idiomomis farmakologinėmis savybėmis, ypač motilin-agonistinėmis savybėmis, stimuliuojančiomis virškinimo trakto peristaltiką. Jie nepasižymi antibiotiniu poveikiu ir turi aukštą selektyvinių giminingumą motilino receptoriams, tada kai dozės ribose su motilin-agonistiniu efektyvumu jie rodo iš esmės netinkamą giminingumą kitiems virškinimo trakto receptoriams, kaip antai, adrenalino, acetilcholino, histamino, 25 dofamino bei serotonino receptoriams.
- 30 Sveikame būvyje autonominė nervų sistema ir hormonai virškinimo trakte veikia sutartinai, užtikrindami reguliuojamą suvartoto maisto virškinimą ir sukeldami kontroliuojamą virškinimo trakto susitraukinėjimą ne tikrai netrukus po maisto įsiurbimo, bet ir tada, kai virškinimo traktas yra tuščias. Motilinas yra žinomas virškinimo trakto peptidinis hormonas, kuris stimuliuoja virškinimo trakto peristaltiką ir indukuoja 35 koordinuojamą peristaltiką visame virškinimo trakte nevalgius ir po maisto įsiurbimo.

- I formulės junginiai rodo fiziologinius efektus, panašius į motilino sąlygotinus, kadangi jie veikia kaip agonistai motilino receptoriams. Tačiau I formulės junginiai rodo ryškius stimuliuojančius efektus virškinimo trakte ir esant silpnesniam stemplės sfinkteriui. Ypač jie padidina skrandžio išsituštinimo greitį ir ilgai trunkančią stemplės sfinkterio tonuso ramybės būklę. Dėl savo į motiliną panašių efektų profilio medžiagos yra tinkamos gydyti pataloginius būvius, susijusius su virškinimo trakto peristaltikos sutrikimais ir / arba chimuso atpylimu iš skrandžio į stemplę. Todėl I formulės junginiai yra skiriami dauguma atvejų: skrandžio išsituštinimo sutrikimai, skrandžio-stemplės atpylimai, dispepsija, pasitaikantys storosios žarnos peristaltikos nenormalumai, pav., storosios žarnos dirglumas (= dirglių žarnų sindromas, sutrumpintai DŽS) bei pooperaciniai peristaltikos sutrikimai, pav., žarnų užkietėjimas (žarnų nepraeinamumas).
- I formulės junginių efektyvios savybės virškinimui reguliuoti gali būti parodytos standartiniais farmakologiniais tyrimų metodais in vivo ir in vitro.
- Tyrimų metodų aprašymas
1. Tiriamųjų medžiagų jungimosi su motilino receptoriais galios nustatymas.
- I formulės junginių giminingumas motilino receptoriams yra nustatomas in vitro, naudojant triušio ertmės audinių homogenato frakciją. Yra nustatomas radioaktyviai pažymėto jodinto motilino, išskirto iš motilino receptoriaus, susijungusio su tiriamomis medžiagomis, išstūmimas.

Receptoriaus jungimosi tyrimai yra atliekami, naudojantis Borman ir kt. metodo modifikacija (Regulatory Peptides 15 (1986), 143-153). Norint gauti jodu ¹²⁵ žymėtą motiliną, motilinas fermento laktoperoksidazės pagalba žinomu būdu jodinamas, pav.,
5 metodu, analogišku aprašytam Bloom ir kt. (Scand. J. Gastroenterol. 11 (1976), 47-52).

Norint gauti naudojamą bandyme audinių homogenato
10 frakciją iš triušio ertmės, ertmė, iš kurios yra pašalinta gleivinė, yra susmulkinama ir homogenizuojama 10-kartiniam atšaldyto homogenizavimo buferio tūryje (50 mM tris - HCl buferis, 250 mM sacharozės, 25 mM KCl, 10 mMCl₂, pH 7.4), pridėjus inhibitorių (1 mM,
15 jodacetamido, 1 μM pepstatino, 0.1 mM metilsulfonilfluorido, 0.1 g/l tripsino inhibitoriaus, 0.25 g/l bacitracino) homogenizatoriuje 15 sek., esant 1500 aps./min. greičiui. Tada homogenizatas 15 min. yra centrifuguojamas prie 1000 g, gautos nuosėdos 4 kartus
20 plaunamos su homogenizavimo buferiu ir resuspenduojamos 0.9 % koncentracijos natrio chlorido tirpale (tūryje, atlikančiame 5-kartinį ertmės kiekį pagal svorį). Šiuo būdu gauta audinių frakcija, vadinama "žaliu membranų preparatu", yra naudojama bandymams.

25 Jungimosi bandymui 200 μl žalios membranų frakcijos (0.5-1 mg proteino), ištirpintos 400 μl A buferio (50 mM tris - HCl buferis, 1.5 % BSA, 10 mM MgCl₂, pH 8.0), yra inkubuojama su 100 μl jodinto motilino, ištirpinto
30 B buferyje (10 mM tris - HCl buferis, 1 % BSA, pH 8) (galutinė koncentracija 50 mM), 60 min. prie 30°C. Reakcija yra sustabdoma, pridėjus 3.2 ml atšaldyto B buferio, ir susijungęs bei nesusijungęs motilinais vienas nuo kito yra atskiriami centrifuguojant (1000 g,
35 15 min.). Nuosėdos, gautos nucentrifugavus, yra perplaunamos B buferiu ir įvertinamos gama indikatoriaus pagalba. Išstūmimo tyrimai yra atliekami,

i inkubacinę terpę dedant didėjančius tiriamos medžiagos kiekius. Naudojami tiriamųjų medžiagų tirpalai yra atitinkamų koncentracijų vandeniniai tirpalai, paruošti iš pradinių 60×10^{-4} M koncentracijos tirpalų. Tiriamosios medžiagos, kurių tirpumas vandenyje yra ribotas, iš pradžių yra tirpinamos 60 % koncentracijos etanolyje, ir šis tirpalas yra tol skiedžiamas vandeniu, kol etanolio koncentracija tirpale neviršija 1.6 % pagal tūrį. Atskiros bandomosios medžiagos IK_{50} yra nustatoma iš gautų duomenų ir atitinka koncentraciją, kuri sukelia jodinto motilino specifinio jungimosi su motilino receptoriais apytiksliai 50 % inhibiciją. Iš to yra išskaičiuojama atitinkama pIK_{50} reikšmė. Šiuo metodu nustatyta I pavyzdžio medžiagai pIK_{50} lygi 8.32.

2. Medžiagų poveikio į skrandžio išsituštinimo greitį nustatymas in vivo.

Skrandžio išsituštinimo greičio nustatymas yra atliekamas naudojant skalikus, kurie prieš bandymą patyrė chirurginį stemplės fistulos įvedimą bei 12-ės žarnos kanulės implantavimą. Praėjus 15 min. po bandomųjų medžiagų įvedimo į 12-ą žarną, alkani, turintys samonę šunys gavo 285 g pusiau kieto kaloringo maisto per stemplės fistulą. Atlaisvinti iš skrandžio mėginiai per 12-ės žarnos kanulę buvo surinkti 15 min. intervalais. Iš surinktų skrandžio mėginių yra išskaičiuojamas laikas, per kurį išsituština 50% skrandžio, laikas pateikiamas kaip skrandžio išsituštinimo matas.

Šiame bandymo modelyje I Pavyzdžio junginys parodė ryškų skrandžio išsituštinimo stimuliavimą, esant 0.46 $\mu\text{mol/kg}$ dozei. Laikas, reikalingas išsituštinti 50 % skrandžio, sumažėjo nuo 46 min. kontrolinės grupės

gyvuliams iki 27 min. gyvuliams, gavusiems tiriamąją medžiagą.

3. Medžiagų poveikio į stemplės sfinkterio ramybės būklės tonusą nustatymas in vivo.

Šis nustatymas yra atliekamas su paruoštais, alkanais, turinčiais samonę skalikais, kuriems prieš bandymą buvo įstatyta stemplės fistula ir 12-ės žarnos kanulė. Apatinio stemplės sfinkterio įtempimas yra matuojamas perfuzuoto kateterio sistemos pagalba, kuri turi šoninę angą ir yra sujungta su įtempimo davikliu ir automatinio užrašymo prietaisu. Kateteris yra įvestas per stemplės fistulą į skrandį ir tada lėtai išimamas rankiniu būdu (= traukimas per manometrą). Pikas yra užfiksuojamas, kada kateterio dalis iš šoninės angos praeina pro apatinio stemplės sfinkterio aukšto įtempimo zoną. Įtempimas, išreikštas Hg/mm yra nustatomas iš šio piko.

Pradžioje kaip kontrolinis dydis šiuo būdu yra nustatomas stemplės sfinkterio bazinis įtempimas. Vėliau tiriamoji medžiaga yra įvedama į 12-ą žarną ir, po 15 min. 2 min., intervalais 46 min. laikotarpyje yra matuojamas apatinio stemplės sfinkterio įtempimas. Yra išskaičiuojamas įtempimo padidėjimas po tiriamosios medžiagos įvedimo, lyginant su pirma nustatytu baziniu įtempimu.

Šiame bandyme bazinis stemplės sfinkterio tonusas buvo padvigubėjęs, davus I Pavyzdžio medžiagos 0.251 $\mu\text{mol/kg}$ dozę. Šis efektas išliko bandymo metu 45 min.

Dėl savo poveikių į virškinimo traktą I formulės junginiai kaip farmacinės kompozicijos yra tinkami gastroenterologijoje daugumai žinduolių, ypač žmonėms,

juos naudojant virškinimo trakto peristaltikos sutrikimams gydyti.

Naudojamos individualios dozės gali būti skirtingos ir natūraliai varijuoti priklausomai nuo gydymo aplinkybių ir nuo vaistų skyrimo formos. Pav., parenteralinės formuliuotės bendrai turės mažiau aktyvios medžiagos, negu oraliniu būdu vartojami preparatai. Nežiūrint to, daugumai žinduolių, ypač žmonėms, yra tinkamos bendros vaistų formos, turinčios nuo 5 iki 200 mg aktyvios medžiagos vienai dozei.

I formulės junginiai, kaip medicininiai agentai, gali talpinti savyje standartines farmacijoje pagalbines medžiagas, sudarant farmacinės kompozicijas tablečių, kapsulių, supozitorijų ar tirpalų pavidalu. Šios farmacinės kompozicijos gali būti gaminamos žinomais metodais, naudojant standartinius kietus nešėjus, tokius kaip, pav., laktozė, krakmolas, talkas arba praskiedžiančius skysčius, kaip pav., vandenį, sočius aliejus ar skystus parafinus ir naudojant farmacijoje įprastas pagalbines medžiagas: tablečių dezintegrantus, soliubilizantus bei apsaugines medžiagas.

Sekantys pavyzdžiai yra skirti detaliam išradimo aiškinimui, jokių būdu nesiaurinant jo apimties.

1 Pavyzdys:

[2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R]-3-(2', 3'-dihidroksipent-2'-il)-7-[(2, 6-didezoksi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-riboheksopiranozil)-oksi]-9-[(3, 4, 6-tridezoksi-3-(N-metil-N-izopropilamino)- β -D-ksiloheksopiranozil)-oksi]-2, 6, 8, 10, 12-pentametil-4, 13-dioksabiciklo [8.2.1] tridec-12-en-5-onas (= I formulės junginys, R¹= metilas).

A) N-demetileritromicino A paruošimas.

200 ml metanolio/vandens 8:2 mišinyje buvo ištirpinta
 20 g eritromicino A (= 27.2 mmol) ir 11.2 g (= 136.2
 5 mmol) natrio acetato. Tirpalas buvo pašildytas iki
 47°C. Tada buvo pridėta 6.9 g (= 136.2 mmol) jodo.
 Praskiesto vandeninio natrio hidroksido tirpalo pagalba
 pH buvo palaikomas 8-9 ribose. Praėjus 3 val.,
 reakcijos mišinys buvo apdorotas, jį supilant į mišinį,
 10 kurį sudarė 1 l vandens ir 20 ml amonio hidroksido
 tirpalo. Reakcijos mišinys buvo ekstrahuojamas etilo
 acetatu, gautas organinis ekstraktas buvo plaunamas
 vandeniu, turinčiu amonio hidroksido, ir
 koncentruojamas. Neapdorotas produktas, likęs po
 15 tirpiklio pašalinimo, buvo perkristalinamas iš
 acetono/amonio hidroksido 50:3 tirpalo. Produkto
 lydymosi taškas 143-148°C.

B) N-demetil-8,9-anhidroeritromicino A 6,9-hemiketalio(
 20 = IV formulės junginys, R¹ = metilas) paruošimas.

21 g produkto, gauto A) pozicijoje, buvo ištirpinta 110
 ml ledinės acto rūgšties ir tirpalas buvo maišomas
 kambario temperatūroje 1 valandą. Po to reakcijos
 25 mišinys buvo apdorotas, jį lašinant į leduose 400 ml
 atšaldyto koncentruoto amonio hidroksido tirpalą.
 Reakcijos mišinys buvo ekstrahuojamas etilo acetatu,
 organinis ekstraktas buvo plaunamas vandeniu, o
 tirpiklis buvo pašalinamas. Neapdorotas produktas, likęs
 30 nuosėdų pavidalu, buvo perkristalinamas pradžioje iš
 eterio, po to iš metanolio. Buvo gauta 14 g švaraus
 produkto, kurio lydymosi taškas 145°C.

C)[2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R] -3-
 35 (2',3'-dihidroksipent-2'-il)-7-[2, 6-didezoksi-3-C-
 metil-3-O-metil- α -L-ribo-heksopiranozil)-oksi]-9-[3,4,
 6-tridezoksi-3-metilamino- β -D-ksilo-heksopiranozil)-

oksi]-2, 6, 8, 10, 12-pentametil-4, 13-dioksabiciklo[8.2.1] tridec-12-en-5-ono (= II formulės junginys, R¹ = metilas) paruošimas.

- 5 9.4 g (=13.4 mmol) B) pozicijoje gauto produkto kartu su 1.9 g (= 13.4 mmol) natrio karbonato metanolyje su pertraukomis buvo virinama 2.5 val. Reakcijos mišinys buvo koncentruojamas, skiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Neapdorotas produktas, likęs po tirpiklio pašalinimo, buvo perkristalinamas iš izopropanolio. Gauta 7.1 g švaraus produkto, kurio lydymosi taškas 199-200°C, optinio sukimo kampas $[\alpha]_D^{20}:-31.6^\circ$ (C=1, metanolis).
- 10
- 15 D) Pagrindinio junginio gavimas.
- 2 g (= 2.8 mmol) C) pozicijoje gauto produkto buvo tirpinama metanolyje, nustatant tirpalo pH, lygų 4, praskiestos druskos rūgšties pagalba. Į tirpalą buvo dedama 2 g molekulinio sieto (kalcio aliuminio silikato, porų diametras 4 Å), acetonų perteklius ir 0.4 g (= 6.4 mmol) natrio cianoborhidrido. Reakcijos mišinys buvo maišomas 12 val. Molekulinis sietas buvo nufiltruojamas, filtratas koncentruojamas, sumaišomas su vandeniu ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Neapdorotas produktas, likęs kaip nuosėdos po etilo acetato ekstrakto koncentravimo, buvo valomas silikagelio chromatografijos pagalba (eliuentas - etilo acetatas ./ metanolis 95:5). Gauta 1.4 g pagrindinio produkto, kurio lydymosi taškas 130-134°C, optinio sukimo kampas $[\alpha]_D^{20}:-32.8^\circ$.
- 20
- 25
- 30

2 Pavyzdys:

- 35 [2R, 3R, (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R]-3-(2', 3'-dihidroksipent-2'-il)-7-[2, 6-didezoksi-3-C-metil-3-O-metil-L-ribo-heksopiranozil)-oksi]-9-[3, 4, 6-

tridezoksi-3-(N-metil-N-izopropilamino)- β -D-ksilo-heksopiranozil)-oksi]-2, 6, 8, 10, 12-pentametil-4, 13-dioksabicyklo [8.2.1] tridec-12-en-5-onas (= I formulės junginys, R¹ = metilas).

5

A) N-demetileritromicino A paruošimas.

5 g eritromicino ir 4.7 g natrio acetato (x 3 H₂O) buvo ištirpinama 200 ml metanolio / vandens 8:2 mišinio. I
10 tirpalą buvo pridėdama 1,75g jodo ir reakcijos mišinys 20 min. buvo švitinamas kvarco lempa kambario temperatūroje. Po to buvo išgarinama pusė tirpiklio kiekio ir likęs mišinys buvo supilamas į 140 ml vandens ir 10ml amoniako mišinį. Reakcijos mišinys buvo 3
15 kartus ekstrahuojamas su 20 ml metilo t-butilo eteriu. Eterio ekstraktas buvo atskiriamas ir dalis eterio išgarinama. Reakcijos produktas buvo paliekamas kristalintis ir buvo perkristalinamas iš acetono. Gauta 2 g N-demetileritromicino A.

20

B) N-demetil-8,9-anhidroeritromicino A 6,9-hemiketalio (= IV formulės junginys, R¹ =metilas) paruošimui 2 g

A) pozicijoje gauto produkto buvo apdorojama kaip aprašyta 1B) Pavyzdyje. Gauta 2.3 g hemiketalio kietos

25

amorfines medžiagos pavidalu.

C) [2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R]-3-(2', 3'-dihidroksipent-2'-il)-7-[(2, 6-didezoksi-3-C-metil-3-
0-metil- α -L-ribo-heksopiranozil)-oksi]-9-[(3, 4, 6-
30 tridezoksi-3-metil-amino- β -D-ksilo-heksopiranozil)-

oksi]-2, 6, 8, 10, 12-pentometil-4, 13-dioksabicyklo [8.2.1] tridec-12-en-5-ono (=II formulės junginys, R¹ = metilas) paruošimui 2.3 g produkto, gauto kaip aukščiau minėta, buvo apdorojama kaip aprašyta 1C).

35

Pavyzdyje. Gautas neapdorotas produktas buvo rekristalinamas iš etilo acetato. Gauta 1.3 g švaraus produkto, kurio lydymosi taškas 199-202°C.

D). 1.3 g produkto, gauto kaip aukščiau minėta, buvo dedama į 26 ml acetono ir 0.11 ml acto rūgšties mišinį. I reakcijos mišinį azoto atmosferoje dalimis buvo dedama 0.6 g natrio triacetoksiborhidrido ir mišinys 4 val. buvo maišomas kambario temperatūroje. Po to buvo išgarinama 2/3 tirpiklio ir nuosėdos buvo praskiedžiamos 40 ml etilo acetato. Stipriai maišant buvo pridedama 65 ml sotaus natrio bikarbonato tirpalo. Iš susidariusio skaidraus tirpalo buvo atskiriama organinė fazė, o vandeninė fazė buvo plaunama dar kartą su 20 ml etilo acetato. Sujungtos organinės fazės buvo plaunamos su 13 ml vandens ir džiovinamos virš natrio sulfato. Tirpiklis buvo išgarinamas, nuosėdos apdorojamos 20 ml toluolo, o pastarasis tada išgarinamas. Gautas neapdorotas produktas buvo valomas, filtruojant per aliuminio oksido kolonėlę (25 g Al_2O_3 , aktyvumo lygis II/III), kaip eliuentą naudojant etilo acetatą. Tirpiklis buvo išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos verdančiame etilo acetate. Po to buvo dedamas n-heksanas tol, kol mišinys tapo drumstas. Produktas buvo paliekamas kristalintis šaltyje. Susidarę kristalai vakuumo pagalba buvo nufiltruojami ir perplaunami n-heksanu. Gauta 0.8 g pagrindinio junginio, kurio lydymosi taškas 128-135°C.

E) Norint konvertuoti pagrindinį junginį į jo acetatą, 1 g (= 1.3 mmol) pagrindinio junginio buvo ištirpinama metanolyje ir į tirpalą pridedama 0.08 ml (= 1.3 mmol) ledinės acto rūgšties. Po to tirpiklis buvo nusiurbiamas vakuumo pagalba, o susidaręs pagrindinio junginio acetatas džiovinamas. Pagrindinio junginio acetato lydymosi taškas 145-150°C. Optinio sukimo kampas $[\alpha]^{20}_{\text{D}}: -30.8^\circ$ (C=1, metanolis).

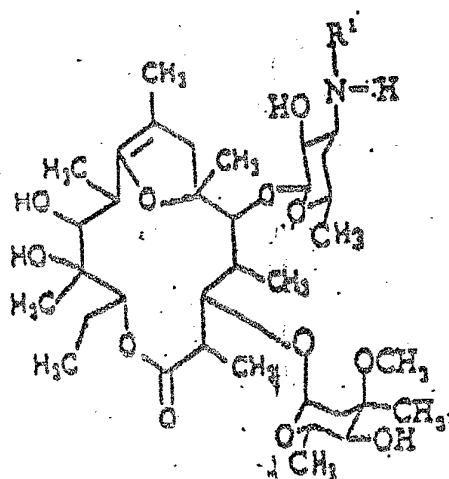
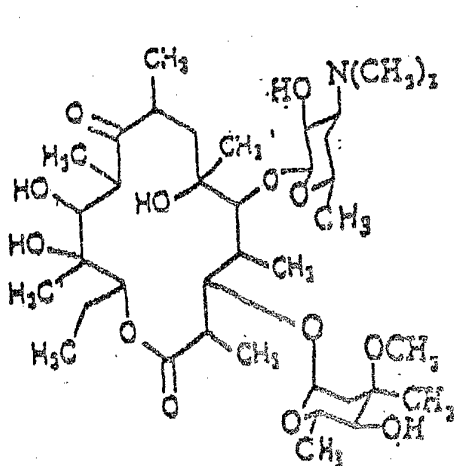
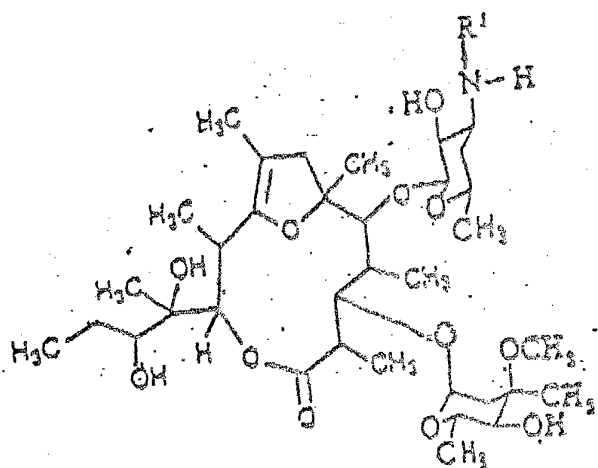
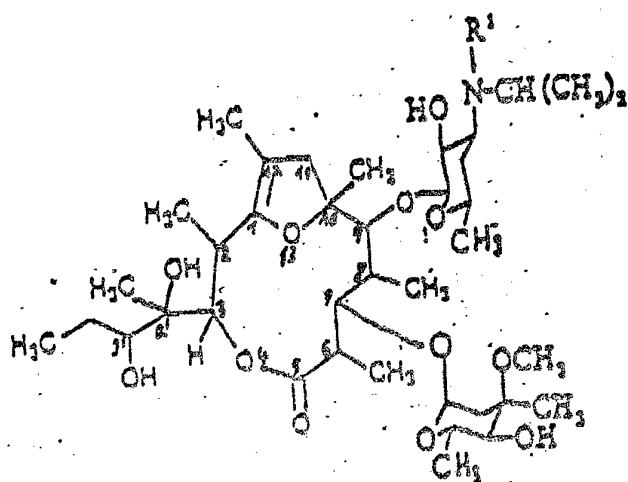
1 Pavyzdys:

Buvo gaminamos tabletės su sekančia kompozicija (tabletei): [2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R]-3-(2',3'-dihidroksipent-2'-il)-7-[(2, 6-didezoksi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-heksopiranozil)-oksi]-9-[(3, 4, 6-tridezoksi-3-(N-metil-N-izopropilamino)- β -D-ksilo-heksopiranozil)-oksi]-2, 6, 8, 10, 12-pentametil-4, 13-dioksabiciklo [8.2.1] tridec-12-en-5-onas (= I formulės junginys, R¹ = metilas). 20 mg
 Kukurūzų krakmolas 60 mg
 Laktozė 135 mg
 Želatina (10 % koncentracijos tirpalas) 6 mg

Aktyvi medžiaga, kukurūzų krakmolas ir laktozė 10 % koncentracijos želatinos tirpalo pagalba buvo pervestos į pastos būvį. Pasta buvo smulkinama ir gautos granulės džiovinamos ant atitinkamo metalo lakšto prie 45°C. Išdžiovintos granulės buvo apdorojamos smulkinimo mašinoje ir mikseryje sumaišomos su sekančiomis pagalbinėmis medžiagomis:

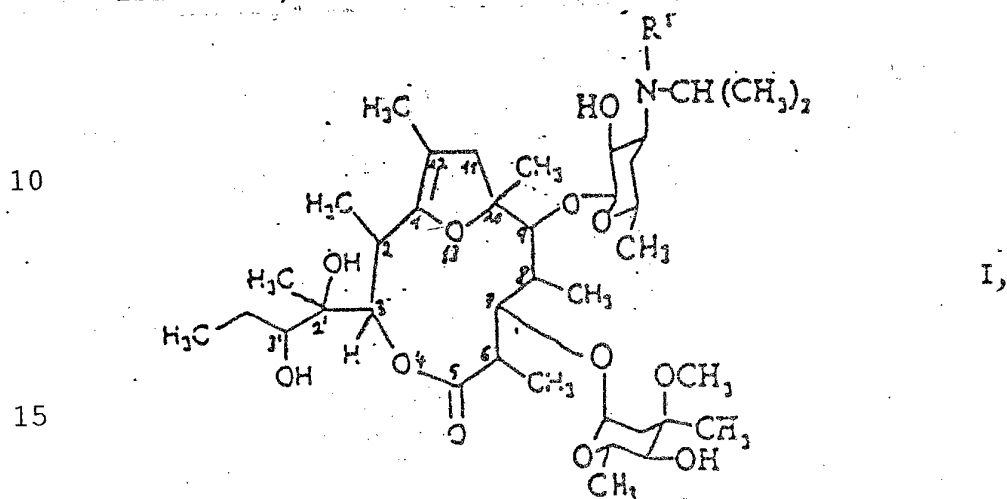
Talkas 5 mg
 Magnio stearatas 5 mg
 Kukurūzų krakmolas 9 mg

ir tada supresuojamos į 240 mg svorio tabletes.



IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. [2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R]-3-(2', 3'-
Dihidroksipent-2'-il)-2, 6, 8, 10, 12-pentametil-4, 13-
5 dioksabicyklo [8.2.1] tridec-12-en-5-ono dariniai,
išreikšti, bendra I formule,



- kurioje R^1 reiškia metilą ar vandenilį, bei jų
stabilios ir fiziologiškai toleruotinos rūgšties
20 druskos.

2. Junginiai pagal 1 punktą, kur R^1 žymi metilą.

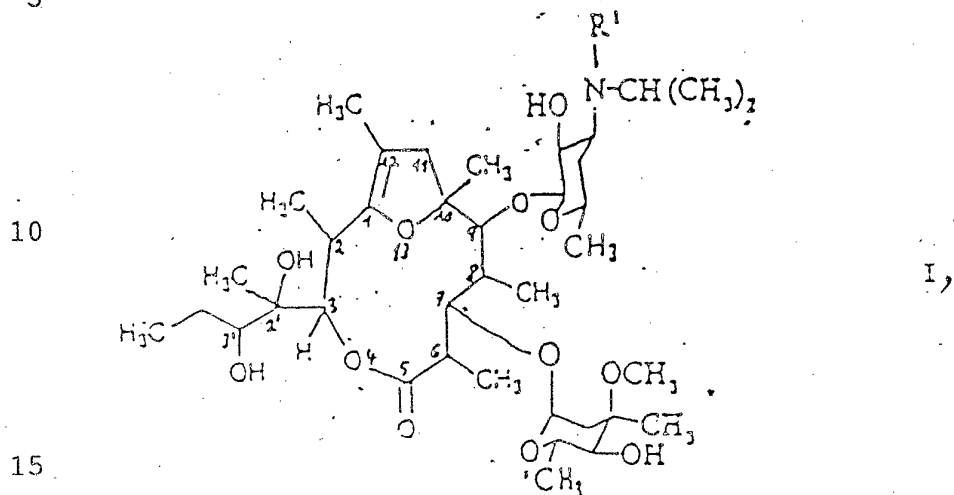
3. Farmacinė kompozicija, turinti standartines
25 farmacines pagalbines medžiagas ir/arba nešėjus,
nėsisiskirianti tuo, kad turi efektyvų junginio
pagal 1 punktą kiekį.

30

35

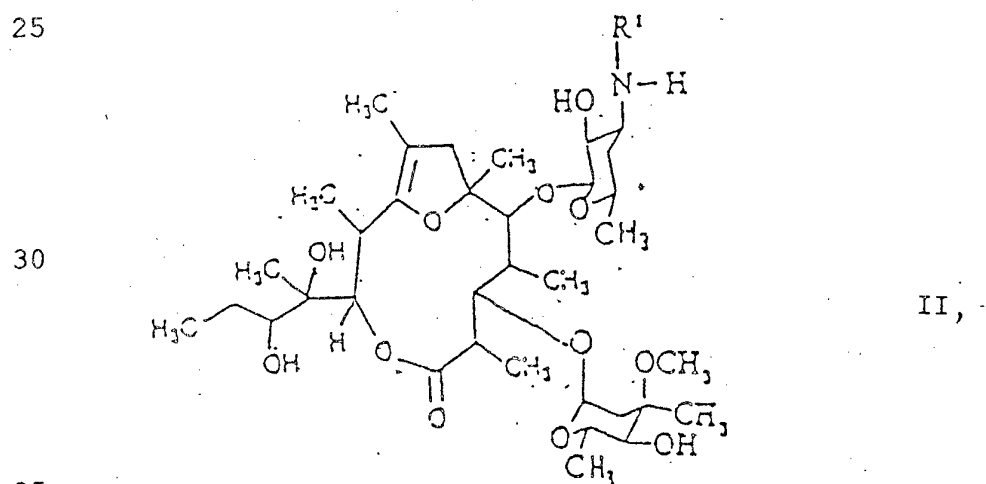
4. [2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R]-3-(2', 3'-dihidroksipent-2'-il)-2, 6, 8, 10, 12-pentametil-4, 13-dioksabicitlo [8.2.1] tridec-12-en-5-ono darinių, išreikštų bendra I formule,

5



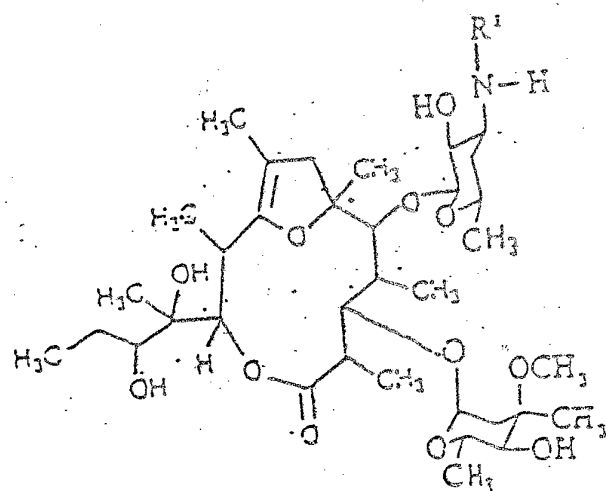
kurioje R¹ žymi metilą ar vandenilį bei jų stabilų ir fiziologiškai toleruotinų rūgščių druskų, gavimo būdas besiskiriantis tuo, kad įveda izopropilo radikalo į [2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R]-3-(2', 3'-dihidroksipent-2'-il)-2, 6, 8, 10, 12-pentamentil-4, 13-dioksabicitlo [8.2.1] tridec-12-en-5-ono darinius, bendros formulės II,

25



kurioje R^1 turi aukščiau nurodytą reikšmę ir, jei reikia metilo radikala R^1 įveda į formulės I gaunamą junginį, kuriame R^1 žymi vandenilį arba metilo radikala R^1 pašalina iš formulės I gaunamo junginio, kuriame R^1 žymi metilą; ir, jei reikia, laisvus I formulės junginius paverčia jų stabiliomis rūgščių druskomis, arba stabilias rūgščių druskas paverčia laisvais I formulės junginiais.

5. [2R, 3R (2R', 3R'), 6R, 7S, 8S, 9R, 10R] -3-(2', 3'-dihidroksipent-2'-il)-2, 6, 8, 10, 12-pentametil-4, 13-dioksabiciklo [8.2.1] tridec-12-en-5-ono dariniai, išreikšti bendra II formule,



II

kur R^1 žymi metilą ar vandenilį.