



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57030 (13) C2

(51) 7 C07H17/08, A61K31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R)-2,4,6,8,10-ПЕНТАМЕТИЛ-11-АЦЕТИЛ-12,13-ДІОКСАБІЦИКЛО[8.2.1]ТРИДЕЦ-8-ЕН-1-ОНУ, ЛІКАРСЬКІ ЗАСІБ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ

1

2

(21) 99020798

(22) 11 02 1999

(24) 16 06 2003

(31) 19805822 5

(32) 13 02 1998

(33) DE

(46) 16 08 2003, Бюл. № 6, 2003 р

(72) Жассеран Даніель, DE, Пройшофф Ульф,
DE, Еккхарт Крістіан, DE

(73) Солвей фармасьютікалс ГМБХ, DE

(56) EP, 296717, 1988

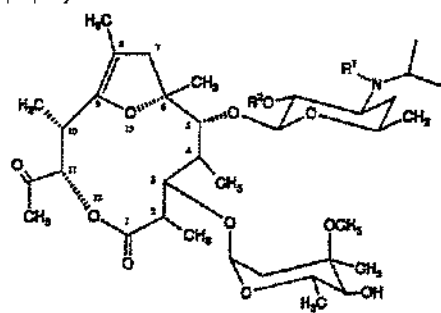
EP, 382472, 1990

US, 4948762, 1990

EP, 550895, 1992

RU, 2086560, 1992

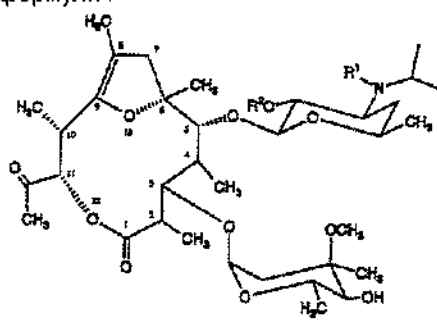
WO, 97/48713, 1997

(57) 1 Похідні (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R)-
2,4,6,8,10-пентаметил-11-ацетил-12,13-
діоксабіцикло [8 2 1] тридец-8-ен-1-ону загальної
формули I

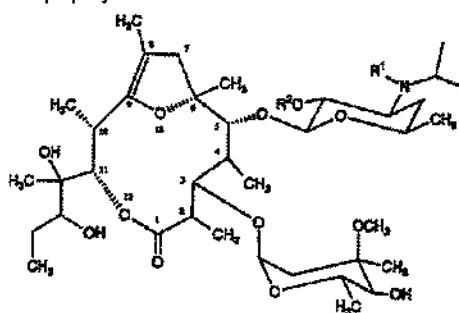
де

R¹ позначає водень або метил іR² означає водень або нижчий алканол,

і їх фізіологічно прийнятні кислі адитивні солі

2 Сполуки згідно з п. 1, де R¹ означає метил3 Сполуки згідно з будь-яким із пп. 1 або 2, де R²
означає водень4 Лікарський засіб, який містить фармакологічно
ефективну кількість сполуки згідно з п. 1 і звичайні
фармацевтичні допоміжні речовини та/або носії5 Спосіб одержання похідних (2R, 3S, 4S, 5R, 6R,
10R, 11R)-2,4,6,8,10-пентаметил-11-ацетил-12,13-діоксабіцикло [8 2 1] тридец-8-ен-1-ону загальної
формули I

де

R¹ означає водень або метил іR² означає водень або нижчий алканол,
і їх фізіологічно прийнятні кислі адитивні со-
лей, який відрізняється тим, що в сполуці загальної
формули IIде R¹ і R² мають вищевказані значення, 2',3'-
дигідроксипент-2'-ильний бічний ланцюг у 11-
положенні циклічної основної структури перево-
дять шляхом окисного розщеплення піколою в біч-
ний ацетильний ланцюг, і, у разі потреби, в отриману
сполуку формули I, де R¹ означає водень,
уводять метильний залишок R¹ або в отриманий
сполуці формули I, де R¹ означає метил, відщеп-
люють метильний залишок R¹, і, у разі потреби,
вільні сполуки формули I переводять в їх стабільні
кислі адитивні солі або кислі адитивні солі перево-
дять у вільні сполуки формули I

(13) C2

(11) 57030

(19) UA

Даний винахід стосується нових N-заміщених сполук (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R) -3- [(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил)-окси]-5- [3,4,6-тридезокси-3-зіміно-β-D-ксилогексопіранозил)-окси]-2,4,6,8,10-пентаметил-11-ацетил-12,13-діоксабіцикло [8,2,1] тридець-8-ен-1-она з мотилін-агоністичними властивостями і їх кислих адитивних солей, а також фармацевтичних лікарських форм, які містять ці сполуки і способів одержання цих сполук. Сполуки згідно з винаходом являють собою N-дезметил-N-ізопропілні похідні еритроміцину А із звуженим циклом з модифікованим бічним ланцюгом.

Як відомо, антибіотик еритроміцин А поряд із своєю антибіотичною дією має також небажану для антибіотиків гастроінтестинальну побічну дію, серед іншого сильне збільшення активності скорочень у шлунково-кишковій області зі спазмами шлунка і кишечника, нудота, блювота і понос.

Було зроблено багато спроб змінити еритроміцин А таким чином, щоб одержати похідні, у яких практично не було більше антибіотичної дії, однак існував вплив на моторику шлунково-кишкового тракту. З європейського патенту №0 550 895 відомі похідні N-дезметил-1-ізопропіл-еритроміцину А із звуженим циклом із гастроінтестинально ефективними мотилін-агоністичними властивостями.

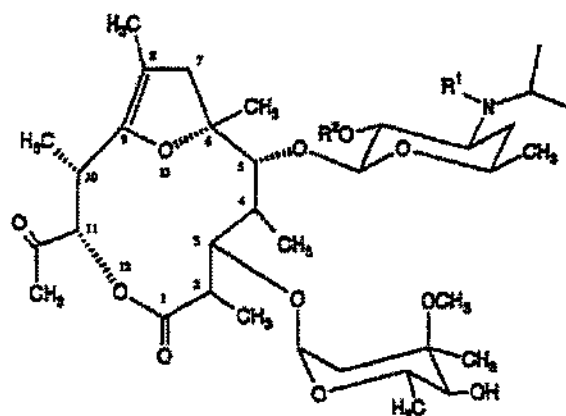
Далі, з європейської заявки EP-A 382 472 відомі подібні еритроміцинові похідні зі звуженим циклом, які виявляють однак антибіотичну дію.

Задачею даного винаходу є нові орально діючі похідні еритроміцину А із звуженим циклом без антибіотичної дії і які мають властивості, що сприятливо впливають на моторику шлунково-кишкового тракту, і з поліпшеним профілем дії.

Було показано, що нові N-дезметил-N-ізопропілні похідні еритроміцину А із звуженим циклом, бічний ланцюг яких у 11-положенні циклічної основної структури модифікований окисненням, не мають антибіотичної активності, але виявляють селективні мотилін-агоністичні властивості і сприятливо стимулюють моторику шлунково-кишкового тракту і мають дію, яка підсилює тонус нижньої частини сфінктера стравоходу і тонус шлунка.

Завдяки своєму профілю дії речовини згідно з винаходом придатні для лікування розладів моторики у шлунково-кишковому тракті і відрізняються при цьому гарною стерпністю і гарною оральною дією.

Тому даний винахід стосується нових сполук (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 10S, 11R)-2,4,6,8,10-пентаметил-11-ацетил-12,13-діоксабіцикло [8,2,1] тридець-8-ен-1-она загальної формули I



(I)

де R¹ позначає водень або метил і

R² позначає водень або нижчий алканол і

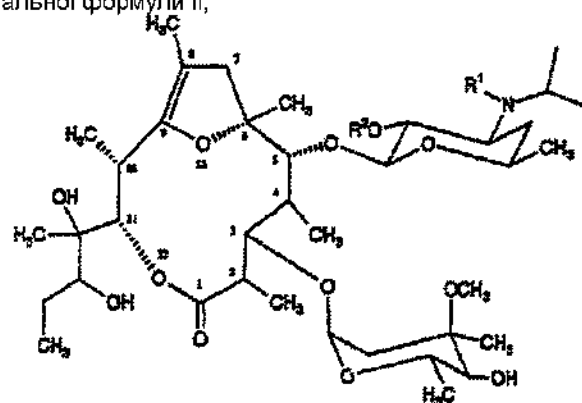
до їх стабільно і фізіологічне стерпних кислих адитивних солей.

Оскільки в сполуках формули I замісник ви-значає або містить нижчий алкіл, останній може бути розгалуженим або нерозгалуженим і може містити від 1 до 4 атомів вуглецю.

Сприятливими виявляються, зокрема, сполуки формули I, де R¹ позначає метил.

R² позначає переважно водень. Оскільки R², позначає нижчий алканол, буде кращим ацетил.

Сполуки формули I можуть бути отримані в результаті того, що відомим способом у сполуці загальної формули II,



(II)

де R¹ і R² мають вищевказані значення, 2',3'-дигідроксипент-2'-ільний бічний ланцюг у 11-положенні циклічної основної структури переводять шляхом окисного розщеплення гліколю в бічний ацетильний ланцюг і, у разі потреби, в отриману сполуку формули I, де R¹ позначає водень, уводять метильний залишок R¹ або в отриманій сполуці формули I, де R¹ позначає метильний залишок, R¹ відщеплюють і, у разі потреби, вільні сполуки формули I переводять у їхні стабільні кислі адитивні солі або кислі адитивні солі переводять у вільні сполуки формули I.

Окисне розщеплення гліколю 2',3'-дигідроксипент-2'-ільного ланцюга у 11-положенні циклічної основної структури сполук формули II можна здійснювати за допомогою придатних окисників, таких як тетраацетат свинцю, у придатних для цього розчинниках. В якості розчинників придатні неполярні або - слабополярні

розчинники, як бензол, толуол або ксилол. Реакцію можна проводити при температурах між 0°C та 40°C, краще при кімнатній температурі.

Отримані сполуки формули I, де R^1 позначає водень, можна у випадку необхідності додатково алкилювати до відповідних N-метильних сполук. Алкилювання можна здійснювати відомим способом шляхом взаємодії з метилгалогенідом або як відновлювання алкилювання проводити шляхом взаємодії з формальдегідом при умовах відновлення і можна проводити, наприклад, у присутності відновника, наприклад, комплексної боргідридної сполуки як ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію або боргідрид натрію. У разі потреби алкилювання можна здійснювати також шляхом взаємодії з метилгалогенідом, особливо з метилйодидом або з ефіром метилсульфо кислоти. Доцільно здійснювати алкилювання в органічному розчиннику, інертному в умовах реакції. Для відновлюваного алкилювання придатні в якості розчинника, циклічні прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан, ароматичні вуглеводні такі як толуол, або також нижчі спирти. Алкилювання можна здійснювати при температурах між кімнатною і температурою кипіння розчинника. При алкилюванні метильною похідною, наприклад, метилгалогенідом як метилйодид, доцільно працювати в присутності основи, як наприклад, карбонату лужного металу або третинного органічного аміну.

Із сполук формули I, де R^1 позначає метил, можна, у разі необхідності, додатково відщеплювати метильний залишок R^1 . Деметилування можна здійснювати відомим способом шляхом обробки галогеном, особливо йодом та/або бромом, в інертному розчиннику в присутності придатної основи. У якості основ придатні, наприклад, алкоголяти лужних металів, гідроксиди лужних металів, і солі лужних металів слабких органічних кислот.

Сполуки формули I можна виділяти з реакційної суміші і очищати відомим способом. Кислі адитивні солі можна звичайним способом переводити у вільні основи і останні можна в разі потреби відомим способом переводити у фармакологічно прийнятні кислі адитивні солі. Щоб уникнути побічних реакцій гідролізу доцільно застосовувати для солеутворення тільки еквівалентні кількості кислот.

В якості фармакологічно прийнятних кислих адитивних солей сполук формули I придатні, наприклад, їхні солі з неорганічними кислотами як, наприклад, вугільна кислота, галоїдоводнева кислота, особливо хлористоводнева кислота, або з органічними кислотами, наприклад, із нижчими аліфатичними моно- або дикарбоновими кислотами, як малеїнова, фумарова, молочна, винна або оцтова кислоти.

Вихідні сполуки формули II, де R^2 позначає водень, відомі з патенту EP-B 0 550 895 і можуть бути отримані описаними там способами.

Вихідні сполуки формули II, де R^2 позначає нижчий алканол, можуть бути отримані в результаті того, що сполуки формули II, де R^2 позначає водень, піддають взаємодії відомим способом із карбоновими кислотами загальної формули III,



де R^3 позначає нижчий алкіл, або реакційноз-

датними похідними цих кислот.

У якості реакційноздатних похідних кислот формули III мають на увазі, особливо в разі потреби, змішані ангідриди кислоти і галоідангідриди кислоти. Так, можна застосовувати, наприклад, хлорангідриди або бромангідриди кислот формули III або змішані ефіри кислот формули III з органічними сульфокислотами, наприклад, нижчі алканові сульфокислоти, заміщені, у разі потреби, галогеном, як метансульфокислота або трифторметансульфокислота, або з ароматичними сульфокислотами, як наприклад, бензол-сульфокислота або бензолсульфокислота, заміщена нижчим алкілом або галогеном, наприклад, толуолсульфокислота або бромбензолсульфокислота. Взаємодію можна здійснювати як ацилювання в органічному розчиннику, інертному в умовах реакції, при температурах між -20°C і кімнатною температурою. В якості розчинника придатні нижчі діалкілкетони, наприклад, ацетон, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан або ароматичні вуглеводні, як бензол або толуол, або циклічні прості ефіри, як ТГФ або діоксан, або суміші цих розчинників.

Ацилювання доцільно проводити, особливо якщо в якості засобу, для цього застосовують ангідрид або змішаний ангідрид кислот формули III із сульфокислотою, в присутності реагенту, який зв'язує кислоту. В якості реагентів, які зв'язують кислоту, придатні, наприклад, неорганічні основи, такі як карбонати лужних металів, наприклад, карбонат кальцію, або розчинні в реакційному середовищі органічні основи, як третинні азотисті основи, наприклад, нижчий трет-алкіламін і пиридин, як наприклад, триетиламін, трипропіламін, N-метилморфолін, пиридин, 4-диметил-амінопіридин, 4-діетиламінопіридин або 4-пропідинопіридин.

У разі потреби в отриману сполуку формули II, де R^1 позначає водень, можна вводити метильний залишок R^1 або в отриманій сполуці формули II, де R^1 позначає метил, відщеплювати метильний залишок R^1 . Подібні метилування або деметилування можна здійснювати відомим способом, наприклад, в умовах, описаних для введення або відщеплення метильної групи в сполуках формули I.

Нові сполуки формули I і їх фізіологічно стерпні кислі адитивні солі мають цікаві фармакологічні властивості, особливо мотилін-агоністичні властивості, які стимулюють моторику шлунково-кишкового тракту. При цьому вони відрізняються сприятливим профілем дії зі зникаючою гарною при оральному призначенні ефективністю. Вони вільні від антибіотичних дій і мають високу селективну спорідненість до мотилін-рецепторів, у той час як вони в дозуваннях, діючих мотилін-агоністично не виявляють ніякої практично істотної спорідненості стосовно інших рецепторів у шлунково-кишковому тракті, як адреналін-, ацетилхолін-, гістамін-, допамін- або серотонін-рецептори. Сполуки характеризуються зникаючою гарною стерпністю печінки, що дозволяє застосовувати їх протягом більш тривалого часу.

Для забезпечення регульованого переварювання їжі в здоровому стані вегетативна нервова система і гормони шлунково-кишкового тракту взаємодіють, щоб забезпечити регульовану діяль-

ність скорочень шлунково-кишкового тракту не тільки безпосередньо після прийому їжі, але також при порожньому шлунково-кишковому тракті. Мотилін являє собою відомий гастроінтестинальний пептидний гормон, який стимулює моторику шлунково-кишкового тракту і індукує координовану моторику у всьому шлунково-кишковому тракті в стані натще і після прийому їжі.

Сполуки формули I роблять мотилін-подібну фізіологічну дію, при цьому вони ефективні як агоністи мотилін-рецепторів. Так, сполуки формули I викликають яскраво виражену стимулюючу дію в шлунково-кишковій області і на нижньому сфінктері стравоходу. Особливо вони сприяють прискоренню опорожнення шлунка, підвищенню тону шлунка і тривалого підвищення тону спокою сфінктера стравоходу. Завдяки своєму мотилін-подібному профілю дії речовини придатні для лікування хворобливих станів, які пов'язані з розладами моторики в шлунково-кишковому тракті та/або із зворотною течією харчової кашки зі шлунка до стравоходу. Так, сполуки формули I показані, наприклад, при гастропарезі різного походження, порушеннях тону шлунка, при порушеннях опорожнення шлунка і при гастроезофагальному відтоку, при диспепсії і післяопераційних розладах моторики.

Ефективні гастроінтестинальні властивості сполук формули I підтверджені фармакологічними стандартними методами *in vitro* та *in vivo*.

Опис методів дослідження

1. Визначення здатності зв'язування випробовуваних речовин із мотилін-рецепторами.

Спорідненість сполук формули I до мотилін-рецепторів вимірюють *in vitro* на фракції тканинного гомогенату з антрума кролика. Визначають витиснення випробовуваними речовинами радіоактивне мічене йодоване мотилін з зв'язу мотилін-рецептор.

Дослідження зв'язування рецептора проводять за модифікованим методом Бормана та ін. (Регуляторні пептиди 15 (1986), 143-153). Для одержання ¹²⁵I міченого мотиліна мотилін йодують відомим способом, наприклад, аналогічно способу Блума та ін. (Скандинавія Журнал гастроентерології 11 (1976) 47-52) за допомогою ферментації із застосуванням лактопероксидази.

Для одержання використовують в тесті фракції тканинного гомогенату з антрума кролика звільнений від слизових оболонок антрум подрібнюють і гомогенізують у 10-кратному об'ємі холодного гомогенізованого буферного розчину (50мМ трис-НСІ-буфера, 250мМ сахарози, 25мМ КСІ, 10мМ MgCl₂, рН7,4) із добавкою інгібіторів (1мМ йодацетаміду, 1мМ пепстатину, 0,1мМ метилсульфонілфториду, 0,1г/л трипсинового інгібітору, 0,25г/л бацитрацину) у гомогенізаторі протягом 15 секунд при 1500 оборотах/хвилину. Потім гомогенізатор центрифугують протягом 15 хвилин при 1000 д, отриманий залишок промивають чотири рази гомогенізованим буферним розчином і, нарешті, ресуспендують у 0,9%-ом розчині хлористого натрію (в об'ємі, який відповідає 5-кратній ваговій кількості антрума). Отриману фракцію тканини, яку називають «сирою мембранною формою», застосовують для теста.

Для дослідів на зв'язування 200мкл сирої мембранної фракції (0,5 - 1мг протеїну) у 400мкл буферного розчину А (50мМ трис-НСІ-буфер 1,5% сироваткового альбуміну великої рогатої худоби (= Bovine Serum Albumin, BSA), 10мМ MgCl₂, рН8,0) розбавляють 100мкл йодованого мотиліна, у буферному розчині В (10мМ трис-НСІ-буфер, 1% BSA, рН8) (кінцева концентрація 50пМ) і інкубують 60 хвилин при 30°C. Реакцію переривають додаванням 3,2 мл холодного буферного розчину В, і зв'язаний і незв'язаний мотилін відокремлюють центрифугуванням (1000g, 15 хвилин) один від одного. Отриманий після центрифугування у вигляді гранул залишок промивають буферним розчином В і обчислюють у гамма-лічильнику. Вивчення витиснення проводять додаванням зростаючих кількостей досліджуваних речовин в інкубаційному середовищі В якості розчинів досліджуваних речовин використовують водні розчини, які одержують відповідним розведенням 60 x 10⁻⁴ молярних водних маткових розчинів. Важко розчинні у воді досліджувані речовини спочатку розчиняють у 60 %-ному етанолі і цей розчин розбавляють такою кількістю води, що у випробовуваному розчині концентрація етанолу не перевищує 1,6 об'єм %. Із отриманих даних визначають як IC₅₀ відповідної випробовуваної речовини таку концентрацію, яка викликає 50%-не інгібування специфічного зв'язування йодованого мотиліна з мотилін-рецепторами. Виходячи з цього обчислюють відповідний pIC₅₀ - величину. За вищесказаним методом визначають pIC₅₀ - значення, зазначені для сполук прикладів 1 і 2 у нижченаведеній таблиці 1. Номера прикладів відповідають описаним нижче прикладам одержання.

Таблиця 1

Приклад №	pIC ₅₀
1	8,01
2	7,75

2. Визначення *in vivo* впливу речовин на тону шлунка. Тонус шлунка грає важливу роль при опорожненні шлунка. Підвищений тону шлунка сприяє прискореному спорожненню шлунка.

Вплив речовин на тону шлунка визначають на гончих собаках за допомогою баростату, який зв'язаний із пластмасовим мішком у шлунку собаки і уможливорює вимір об'єму або тиску в шлунку собаки. За допомогою баростату визначають об'єм шлунка при постійному тиску в шлунку або тиск шлунка при постійному об'ємі в шлунку. При підвищенні тону шлунка встановлюють при певному тиску знижений об'єм шлунка і підвищений тиск при певному об'ємі. У тест-моделі, яка використовується для дослідження викликаного речовинами підвищення тону шлунка, вимірюють обумовлену речовинами зміну об'єму шлунка при постійному тиску. Шлунок піддослідних тварин розслаблюють прийомом ліпідів, тобто знижують тону шлунка, унаслідок чого відповідно зростає об'єм шлунка. В якості міри активності речовин, які підвищують тону шлунка, вимірюють у % наступаюче відновлення збільшеного за рахунок прийому

ліпідів об'єму шлунка після прийому речовин за рахунок повторного підвищення тонуусу шлунка

Сполуки приклада 1 приводять у цій тест-моделі, у якій призначають добре стерпну дозу 2,15мкмол/кг інтрадуоденально, до відновлення об'єму шлунка, збільшеного за рахунок прийому ліпідів, на 59,5%. Оральне призначення вищевказаної випробовуваної сполуки в такій же дозі 2,15мкмол/кг викликає надзвичайно яскраво виражене відновлення об'єму шлунка, при цьому практично цілком інпбується індуковане ліпідом розслаблення об'єму шлунка. Ці дані можна оцінити як чіткі показники особливо високої, зокрема, високої оральної біостерпності речовин згідно з винаходом

3 Визначення in vivo впливу речовин на тонуус спокою нижнього сфінктера стравоходу

Це визначення проводять натще на гончих собаках чоловічої статі, які не сплять, і яким перед початком досліду приєднують фістуну до стравоходу і канюлю до дванадцятипалої кишки. Тиск нижнього сфінктера стравоходу вимірюють за допомогою перфундированої системи катетера з бічним отвором, яка зв'язана з датчиком тиску і з рекордером. Катетер через фістуну стравоходу вводять у шлунок і потім видаляють повільно вручну (= манометрія пропускання). При проходженні частини катетера з бічним отвором крізь зону високого тиску нижнього сфінктера стравоходу реєструють пік. З цього піка визначають тиск у мм рт.ст.

Таким способом визначають спочатку в якості контрольного значення базальний тиск сфінктера стравоходу. Потім призначають орально випробовувану речовину і вимірюють через 15 хвилин тиск у нижньому сфінктері стравоходу з інтервалами 2 хвилини протягом 60 хвилин. Підвищення тиску після прийому випробовуваної речовини обчислюють у порівнянні з попередньо певним базальним тиском.

У цьому тесті базальний тонуус сфінктера стравоходу завдяки дозі 2,15мкмол/кг речовини приклада 1 збільшувався на 143%. Цей ефект підтримувався протягом усього теста протягом 60 хвилин.

Завдяки активності у шлунково-кишковому тракті сполуки формули I застосовують в гастроентерології в якості лікарських засобів для більш великих ссавців, особливо людей, для профілактики і лікування розладів моторики шлунково-кишкового тракту.

Застосовувані дози можуть бути індивідуально різними і змінюються, природно, у залежності від вигляду стану, який лікують, і від форми застосування. Наприклад, парентеральні лікарські засоби, загалом, містять менше активної речовини, ніж оральні засоби. Однак для призначень більш великим ссавцям, особливо людям, застосовують, загалом, лікарські форми з утриманням активної речовини від 1 до 100мг на разову дозу.

Як лікувальні засоби сполуки формули I разом із звичайними фармацевтичними допоміжними засобами можуть міститися в галенових лікарських препаратах, як наприклад, таблетки, капсули, супозиториї або розчини. Ці галенові препарати можна виготовляти відомими методами із застосуван-

ням звичайних твердих носіїв, як, наприклад, молочного цукру, крохмалю або тальку або рідких розчинників, як, наприклад, води, твердих масел або рідких парафінів та із застосуванням фармацевтичних звичайних допоміжних речовин, наприклад, засобів, які розприскують, агентів розчинення або консервантів.

Нижченаведені приклади докладніше пояснюють винахід, але ніяким чином не обмежують його об'єм.

Приклад 1

[2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R] -3- [(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил)-окси]-5- [3,4,6-тридезокси-3-(N-метил-N-ізопропіламіно)- β -D-ксилогексопіранозил)-окси]-2,4,6,8,10-пентаметил-11-ацетил-12,13-діоксабіцикло-[8,2,1]-тридец-8-ен-1-он (сполука формули I, R¹ = метил, R² = водень) А) 100г [2R(2'R, 3'R), 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R]-11-(2', 3'-дигідроксипент-2'-іл)-3-[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил)-окси]-5-[3,4,6-тридезокси-3-(N-метил-N-ізопропіламіно)- β -D-ксилогексопіранозил)-окси]-2,4,6,8,10-пентаметил-12,13-діоксабіцикло-[8,2,1]-тридец-8-ен-1-она (= сполука формули II, R¹ = метил, R² = водень) розчиняють в атмосфері азоту в 2500мл толуолу. У цей збірник додають 100,0г тетраацетату свинцю і перемішують утворену суспензію 5 годин при кімнатній температурі. Після цього промивають реакційну суміш насиченим розчином гідрокарбонату натрію і потім промивають водою до нейтральної реакції промивної води. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і випарюють при зниженому тиску.

Хроматографією залишку, на силікагелі (розчинник метил-трет-бутиловий ефір = МТБЕ) виділено 81,9г цільової сполуки у вигляді білого порошку, точка плавлення = 198° - 200°C, оптичний кут обертання [α]_D²⁰ = -24,6° (C = 1,0 у CH₂Cl₂)

Б) 1,1г вищевказаної сполуки розчиняють у 1 мл ацетонітрилу. У цей збірник додають 0,17 г малонової кислоти і нагрівають до 60° - 70°C. Після розчинення твердих компонентів додають 10мл МТБЕ і нагрівають із зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Потім знову додають 10мл МТБЕ і охолоджують суміш при перемішуванні до кімнатної температури. Осаджені кристали відфільтровують від розчину, промивають два рази по 10мл МТБЕ і сушать при 60°C у вакуумі. Одержують 1,2г мономалонату цільової сполуки, область плавлення 115,6 - 174,6°C (чітка).

Приклад 2

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R) -3- [(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексопіранозил)-окси]-5-[3,4,6-тридезокси-2-О-ацетил-3-(N-метил-N-ізопропіламіно)- β -D-ксилогексопіранозил)-окси]-2,4,6,8,10-пентаметил-11-ацетил-12,13-діоксабіцикло-[8,2,1]-тридец-8-ен-1-он (сполука формули I, R¹ = метил, R² = ацетил) А) 210,0г вихідної сполуки з приклада 1 (= сполука формули II, R¹ = метил,

R² = водень) розчиняють в атмосфері азоту у 2,4 л ацетону і змішують із 85,8г карбонату калію. У цей збірник додають 63,4г ангідриду оцтової кислоти і отриману суспензію перемішують, протя-

гом 20 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш виливають на суміш із 2400г льоду і 1000мл води і перемішують 30 хвилин. Водяну фазу екстрагують тричі за допомогою етилацетату, органічні фази з'єднують, надлишковий розчинник випарюють у вакуумі. Шляхом перекристалізації отриманого сирого продукту з n-пентану отримано 200г [2R(2'R, 3'R), 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R]-11-(2', 3'-дигідроксипент-2'-іл)-3-(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-а-1-рибогексопіранозил)-окси-5-[3,4,6-три-дез-окси-2-О-ацетил-3-(N-метил-N-ізопропіламіно)-α-D-ксилогексопіранозил)-окси]-2,4,6,8,10-пентаметил-12,13-діоксабіцикло[8.2.1]тридец-8-ен-1-он (= сполука формули II R¹ = метил, R² = ацетил), точка плавлення = 128° - 130°C

Б) 10,1г вищеводержаного продукту піддають взаємодії описаній у прикладі 1 способом з 9,1г тетраацетату свинцю. Одержують 6,0 г цільової сполуки у вигляді твердої речовини, точка плавлення = 164°C, оптичний кут обертання $[\alpha]_D^{20} = 23,2^\circ (C = 1, O_2CH_2Cl_2)$

Приклад 1

Капсули, які містять (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R)-3-[2, 6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-а-β-рибогексопіранозил)-окси-5-[3,4,6-тридезокси-3-(N-метил-N-ізопропіламіно)-β-D-ксилогексопіранозил)-окси]-2,4,6,8,10-пентаметил-11-ацетил-12,13-діоксабіцикло[8.2.1]тридец-8-ен-1-он

Капсули, які містять активну речовину, із застосуванням наступних допоміжних речовин і інгредієнтів на одну капсулу

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R)-3-[2, 6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-а-β-рибогексопіранозил)-окси-5-[3,4,6-тридезокси-(N-метил-N-ізопропіламіно)-β-D-

ксилогексопіранозил)-окси]-2,4,6,8,10-пентаметил-11-ацетил-12,13-діоксабіцикло

[8.2.1]тридец-8-ен-1-он - 20мг

кукурудзяний крохмаль - 60мг

молочний цукор - 301мг

етиловий ефір оцтової кислоти (=EEI) достатня кількість

Активна речовина, кукурудзяний крохмаль і молочний цукор обробляють за допомогою EE до

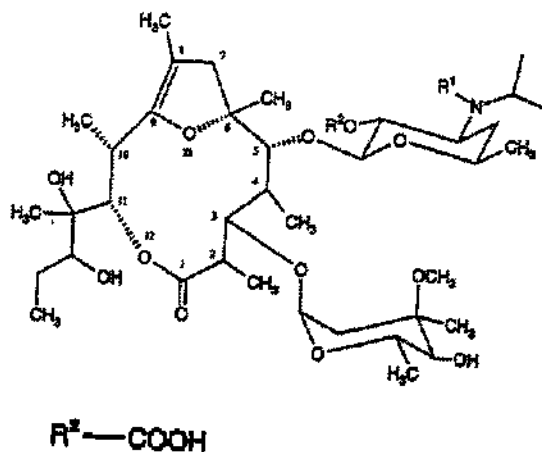
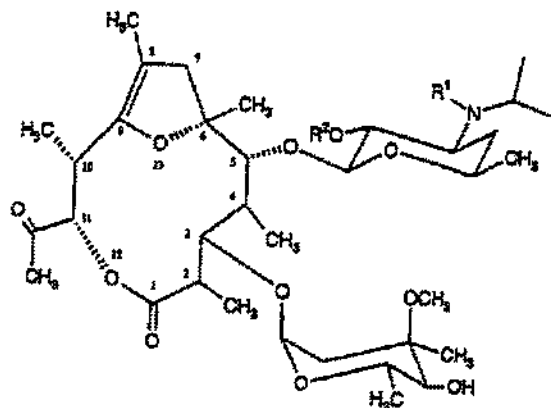
однорідної пастоподібної суміші. Пасту подрібнюють і утворений гранулят наносять на відповідний лист і сушать для видалення розчинника при 45°C. Висушений гранулят пропускають крізь дробарку і перемішують у міксері з такими допоміжними речовинами

тальк - 5мг

стеарат магнію - 5мг

кукурудзяний крохмаль - 9мг

і потім розфасовують у капсули об'ємом 400мг (= розмір капсули 0)



R² — COOH