



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44310 (13) C2

(51) 7 C07H17/08, A61K31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) ПОХІДНІ [(1'R),2R,3S,4S,5R,6R,9R,11R,12R,14R]-11-(1'-ГІДРОКСИПРОПІЛ)-2,4,6,8,11,14-ГЕКСАМЕТИЛ-10,13,15-ТРИОКСАТРИЦИКЛО[9.2.1.1^{9,6}]ПЕНТАДЕКАН-1-ОНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО МІСТЯТЬ ЦІ СПОЛУКИ

1

2

(21) 97105178

(22) 23 10 1997

(24) 15 02 2002

(31) 19644195 1

(32) 24 10 1996

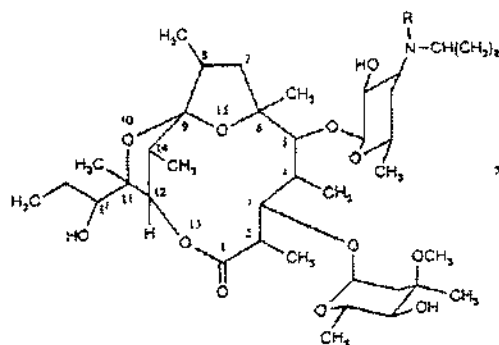
(33) DE

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р

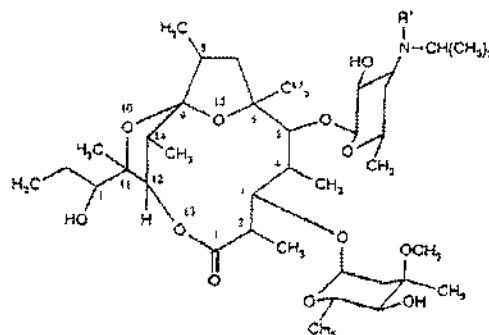
(72) Хьолтс Дагмар, DE, Пройшофф Ульф, DE,
Екхоут Крістіан, BE, Фіннер Еміль, DE

(73) Солвей фармасьютікалс ГМБХ, DE

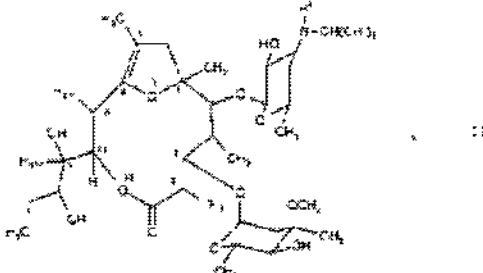
(56) EP, 0550895, 14 07 1993, US, 3725385 1973

(57) Похідні [(1'R),2R,3S,4S,5R,6R,9R,11R,12R, 4R]-
11-(1'-гідроксипропіл)-2,4,6,8,11,14-гексаметил-
10,13,15-триоксатрицикло[9.2.1.1^{9,6}]пентадекан-
1-ону загальної формули (I)

де R¹ означає метил або водень,
та їх стабільні та фізіологічно придатні солі
2. Сполуки по п. (1), які відрізняються тим, що
R¹ означає метил
3. Лікарський засіб, що містить фармакологічно
ефективну кількість сполуки по п. 1 та звичайні
фармацевтичні допоміжні речовини та/або носії
4. Спосіб одержання похідних [(1'R),2R,3S,4S, 5R,
6R,9R,11R,12R,14R]-11-(1'-гідроксипропіл) - 2,4,
6,8,11,14 - гексаметил-10,13,15 - триоксатрици-
кло[9.2.1.1^{9,6}]пентадекан-1-ону загальної форму-
ли (I)



де
R¹ означає метил або водень, а їх стабільні та
фізіологічно придатні солі, які відрізняються
тим, що похідні [2R(2'R,3'R),3S,4S,5R,
6R,10R,11R]-11-(2',3'-дигідроксипент-2'-іл)-2,4,6,8,
10-пентаметил-12,13-діоксатрицикло[8.2.1]тридец-
8-ен-1-ону загальної формули (II)



де R¹ має вищевказане значення,
шляхом обробки кислотою переводять у сполуку
формули (I) та, у випадку необхідності, у
одержану сполуку формули (II), де R¹ означає
водень, вводять метильний залишок R¹ або від
одержаної сполуки формули (I), де R¹ означає
метил, відокремлюють метильний залишок R¹, та,
у випадку необхідності, вільні сполуки формули
(I) переводять в їх стабільні солі або солі
переводять у вільні сполуки формули (I)

Даний винахід стосується нових N-заміщених
[(1'R), 2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 9R, 11R, 12R, 14R]-11-

(1'-гідроксипропіл)-3-[(2,6-дідезокси-3-C-метил-3-
O-метил-α-L-рібо-гексопіранозіл)окси]-5-[3,4,6-три-

(13) C2

(11) 44310

(19) UA

дексози-3-аміно- β -D-ксилогексопіранозіл)оксид]-2,4,6,8,11,14-гексаметил-10,13,15-триоксацикло[9.2.1.1^{9,6}]-пентадекан-1-онам з агоністичними мотиліну властивостями та їх солям, а також до вміщуючих ці сполуки фармацевтичним композиціям та способу одержання цих сполук. Запропоновані згідно винаходу сполуки становлять собою похідні N-дезметил-N-ізопропілспіроацетала еритроміцину A з звуженим циклом.

Антибіотик еритроміцин A, як відомо, поряд з своїми антибіотичними діями має також небажану для антибіотиків шлунково-кишечну другорядну дію, у тому числі значне збільшення контракційної активності у шлунково-кишечній області з спазмами шлунку та кишечника, нудоти, рвоти та діареї.

Було здійснено декілька спроб змінити еритроміцин A так, щоб одержати похідні, у яких антибіотична дія практично відсутня, але, досягається дія, що впливає на рухливість шлунково-кишечного тракту. З європейської заявки на патент 0550895 відомі похідні N-дезметил-N-ізопропілперитроміцину A з звуженим циклом, що мають ефективні у відношенні шлунково-кишечного тракту, агоністичні мотиліну властивості.

В основу даного винаходу покладена задача одержання нових, перорально ефективних похідних еритроміцину A з звуженим циклом без антибіотичної дії та з такими, що надають задовільний вплив на рухливість шлунково-кишечного тракту властивостям під час покращеного профілю дії.

У даний час доведено, що нові похідні N-дезметил-N-ізопропілспіроацетала еритроміцину A з звуженим циклом володіють селективними, агоністичними мотиліну властивостями та стимулюють рухливість шлунково-кишечного тракту задовільним чином, а також діють зусилюючи тонус нижнього езофагусного сфінктеру та тонус шлунку. Завдяки їх дії запропоновані згідно винаходу речовини придатні для лікування порушень рухливості у шлунково-кишечного тракту та при цьому відрізняються хорошою стабільністю.

Даний винахід таким чином стосується нових похідних [(1'R), 2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 9R, 11R, 12R, 14R]-11-(1'-гідроксипропіл)-2,4,6,8,11,14-гексаметил-10,13,15-триоксацикло[9.2.1.1^{9,6}]-пентадекан-1-она загальної формули (I)

(див. формулу (I)),

де R¹ значить метил або водень,

та їх стабільні та фізіологічно придатні солі.

В особливості задовільною є сполука формули (I), де R¹ значить метил.

Сполуки формули (I) можливо одержати тим, що відомим чином похідні [2R, (2'R, 3'R) 3S, 4S, 5R, 6R, 9R, 11R, 12R, 14R]-11-(2',3'-дігідроксипент-2'іл)-2,4,6,8,10-пентаметил-12,13-діоксацикло[8.2.1]тридец-8-ен-1-она загальної формули (II)

(див. формулу (II)),

де R¹ має вищенаведене значення,

шляхом обробки кислотою переводять сполуки формули (I), де R¹ за необхідності, в одержану сполуку формули (I), де R¹ значить водень, вводять метильний залишок R¹, або від одержаного сполучення формули (I), де R¹ значить метил, відщеплюють залишок R¹, та, при необхідності, вільні сполуки формули (I) переводять в їх стабільні солі або солі переводять у вільні сполуки формули (I).

Сполуки формули (I) одержують з сполук формули (II) шляхом каталізуваної протонами внутрімолекулярної спіроциклізації. Спіроциклізацію здійснюють відомим чином шляхом обробки кислотою, переважно, у водному середовищі, при низьких значеннях pH, наприклад, при значеннях pH саме більше 3, цілестремованіше при значеннях pH від 1,5 до 3. У якості кислот можливо одержувати інертні у відношенні до інших функціональних груп сполук формули (I) та формули (II) водорозчинні неорганічні та органічні кислоти. Необхідно уникати зниження значення pH найде 1, щоб не відбувалися другорядні реакції гідролізу. Придатними реакційними середовищами є, наприклад, водний розчин соляної кислоти або водний розчин оцетної кислоти, переважно, реакція циклізації відбувається у водному розчині соляної кислоти при кімнатній температурі.

Одержана сполука формули (I), де R¹ значить водень, при необхідності, можливо додатково відомим чином алкілювати з одержанням відповідно N-метильної сполуки. Алкілювання можливо здійснювати відомим чином шляхом взаємодії з метилгалогенідом або як відновлювальне алкілювання шляхом взаємодії з формальдегідом у відновлювальних умовах та можливо проводити, наприклад, в умовах, що вказані для алкілювання сполук формули (III).

Від сполуки формули (I), де R¹ значить метил, додатково можливо відокремити, при необхідності, метильний залишок R¹. Деметилування можливо здійснювати відомим чином шляхом обробки сполуки галогенідом, в особливості йодом та/або бромом, в інертному розчиннику у присутності придатної основи. У якості основ придатні, наприклад, алкополати лугового залізу, гідроксиди лугових заліз та солі лугових заліз слабких органічних кислот.

Сполуки формули (I) можливо відомим чином виділяти з реакційної суміші та очищувати. Солі приєднання кислоти звичайним чином можливо переводити відомим чином у фармакологічно придатні солі. З метою запобігання другорядних реакцій гідролізу необхідно використовувати для солесборування тільки еквівалентні кількості кислот.

У якості фармацевтично придатних солей сполук формули (I) придатні, наприклад, їх солі з неорганічними кислотами, як наприклад, вугільна кислота, галогенводні кислоти, в особливості соляна кислота, або з органічними кислотами, як, наприклад, низші аліфатичні моно- або дікарбонові кислоти, як малеїнова, фумарова, молочна, винна або оцетна кислоти.

У випадку утворюючогося за рахунок реакції спіроциклізації хірального центру, атому вуглероду у положенні 8, можуть получатися дві епімерні форми, так що можливі два ізомери сполук формули (I), даний винахід включає суміш ізомерів, так і чисті ізомерні сполуки формули (I). Під час реакції циклізації утворюється суміш ізомерів. Чисті ізомери з цієї суміші можливо виділяти відомим чином шляхом звичайних способів розділення, наприклад, шляхом хроматографічного розділення.

Вихідні сполуки формули (I) відомі з EP-A-O 550895 та їх можливо одержати описаними там способами, так, сполуки формули (II) можливо

одержати способом, у якому в сполуки загальної формули (III)

(див. формулу (III)),

де R^1 має вищевказане значення, відомим чином вводять ізопропільний залишок

Для введення ізопропільного залишку сполуки формули (III) можливо алкілізувати відомим чином, переважно, алкілізування здійснюють як відновлююче алкілізування відомим чином шляхом взаємодії сполук формули (III) з ацетоном у відновлюючих умовах, наприклад, сполуки формули (III) можливо вводити у взаємодію з ацетоном у присутності відновителя, як, наприклад, комплексна сполука пдриду бору, як натрійціаноборгдрід, натрійацетоксиборгдрід або натрійбромгдрід. За бажанням, алкілізування, у особливості тих сполук формули (III), де R^1 значить метил, можливо здійснювати також шляхом взаємодії з ізопропілгалогенидом, особливо ізопропілдіомабізопропіл сульфатом, або складним ефіром ізопропілсульфокислоти, сульфокислоти. Необхідно алкілізування здійснювати в інертному в умовах реакції органічному розчиннику. З метою алкілізування може служити у якості розчинника, наприклад, залишок ацетону. Далі, у якості розчинника придатні також прості циклічні ефіри, як тетрагідрофуран або діоксан, ароматичні вуглеводи, як толуол, або також низші спирти. Алкілізування можливо проводити при температурах від кімнатної до температури кипіння розчинника. Під час алкілізування за допомогою ізопропільного похідного, наприклад, ізопропілгалогениду, як ізопропілідід, необхідно працювати у присутності основи, як наприклад, карбонат лугового заліза або третинний органічний амін.

За бажанням, у одержану сполуку формули (II), де R^1 значить водень, можливо вводити метильний залишок R^1 або від одержаного сполучення формули (II), де R^1 значить метил, можливо відомремити метильний залишок R^1 . Такого роду метилізування та деметилізування можливо здійснювати відомим чином, наприклад, в умовах, що описують для введення або відщеплення металльної групи у сполуках формули (I).

Сполуки формули (III) можливо одержувати відомими способами, виходячи з ерптоміцину А формули (IV)

(див. формулу IV)

Так ерптоміцин А спочатку відомим чином, наприклад, згідно способу DE-OS 2154032, можливо моно- або дідеметилізувати шляхом взаємодії з галогеном, переважно, з йодом, в інертному розчиннику у присутності придатної основи. У якості основ придатні, наприклад, алкоголяти, гідроксиди та карбонатулугового заліза та солілугового заліза слабких карбонових кислот, як, наприклад, ацетати або припониати лугового заліза. Можливо використовувати від 1 до 10 еквівалентів галогену у розрахунку на кількість деметиліруемого ерптоміцину. З метою монодеметиліування у якості основ, переважно, використовують гідроксиди та/або солі лугового заліза. Кількість основ, переважно, вибирають так, щоби забезпечувалося значення рН в області 5 - 9. У якості розчинників придатні метанол, прості циклічні ефіри, як діоксан або тетрагідрофуран, диметилформамід або суміші вказаних розчинників з водою. Монодеметилізування

необхідно здійснювати при температурах від кімнатної до 50°C. Реакцію можливо прискорювати шляхом опромінення світлом, наприклад, світлом з довжиною волни вище 290nm ртутної лампи низького тиску з фільтром з кварцу або жаростійкого скла (наприклад, марки Пікс ®). Дідеметилізування (видалення двох металних) груп, переважно, здійснюють у абсолютному низшому спирті, наприклад, як метанол, у присутності відповідного алкоголяту лугового заліза при температурах від 0 до 10°C. За бажанням, для одержання дідеметилізованого продукту можливо також виходити з вже монодеметилізованого (з одною видаленою металною групою) продукту.

Моно- або дідеметилізуваний ерптоміцин А відомим чином шляхом м'якої обробки кислотою можливо переводити у відповідний Моно- або дідеметилізуваний 8,9-ангідроерптоміцин-А-6,9-полукеталь загальної формули (V)

(див. формулу (V)),

де R^1 значить водень або метил. Полукеталь можливо одержати, наприклад, шляхом обробки органічної кислоти, як лимонна, мурашкова або льодяна оцента кислота, або розбавленою неорганічною кислотою при температурах від кімнатної до приблизно 50C.

У сполуках формули (V) відомим чином шляхом внутрімолекулярної трансплантації можливо здійснювати вивчення 14-членноголактонового циклу ерптомізації скелету до 12-членноголактонового кільця з утворенням відповідних сполук формули (III). З цією метою сполуки формули (V) нагрівають відомим чином у низшому спирті у присутності основи, наприклад, при температурах від 40 до 70CA, переважно при температурі кипіння реакційної суміші. У якості основи особливо придатні карбонати лугового заліза, також органічні основи, як третинні аміни, особливо третинні низші алкіламіни. При цьому зуження циклу конфігурації хіральних центрів не змінюється.

Нові сполуки формули (I) та їх фізіологічно придатні солі є такими, що становлять інтерес фармакологічними властивостями, в особливості агоністичними мотиліну, що стимулює рухливість шлунково-кишкового тракту властивостями. При цьому вони характеризуються задовільним профілем дії з хорошою оральною активністю. Вони не мають антибіотичної дії та володіють високим селективним родством з рецепторами мотиліну, у той час як в агоністичних ефективних мотиліну діапазонах доз не проявляють практично ніякого релевантного родства до інших рецепторів у шлунково-кишковому тракту, як адреналінові, ацетилхолінові, гістанініні або серотонінові.

Сполуки характеризуються неочікувано хорошою переносимістю печінкою, що дозволяє їх застосовувати на протязі тривалого часу.

Для того, щоби забезпечити правильне переварювання спожитого харчу, у здоровому стані діють одночасно автономна нервова система та гормони шлунково-кишкового тракту, щоби створити правильну скорочувальність шлунково-кишкового тракту не тільки після прийому їжі, але і у випадку пустого шлунково-кишкового тракту. Мотилін становить собою відомий шлунково-кишковий пептидний гормон, який стимулює рухливість шлунково-

кішечного тракту та індукує рухливість у всьому шлунково-кішечному тракті натошак, а також після прийому їжі

Сполуки формули (I) мають мотиліноподібну фізіологічну дію тим, що вони ефективні у якості агоністів для рецепторів мотиліну. Так, сполуки формули (I) діють значно вираженим стимулюючим впливом шлунково-кішечної області та у нижньому сфінктері харчоводу. В особливості вони викликають прискорення звільнення шлунку, підвищення тонушу шлунка та тривале підвищення тонушу в покої езофагусного сфінктеру. На основі свого мотиліноподібного профілю дії речовини придатні для лікування хвороб, котрі пов'язані з порушеннями рухливості шлунково-кішечного тракту та/або відтоком харчової кишкової з шлунку у харчовід. Так, сполуки формули (I), наприклад, показані під час парезу шлунка різного походження, порушеннях тонушу шлунка, порушеннях звільнення шлунку тагастроєзофагального відтоку, дисперсії та післяопераційних порушень рухливості.

Ефективні у відношенні шлунково-кішечного тракту властивості сполуки формули (I) можливо підтвердити фармакологічними стандартними методами досліджень *in vitro* і *in vivo*.

Опис методів дослідження

1. Визначення здатності досліджуваних сполук пов'язуватися з рецепторами мотиліну

Родство сполуки формули (IU) до рецепторів мотиліну визначають *in vitro* під час використання фракції тканевого гомогенізатору з порожними брюхами кролика. Визначають витіснення радіактивно маркованого йодированого мотиліну з зв'язу мотиліно-рецептор досліджуваними сполуками.

Вивчення зв'язування рецептору здійснюють згідно модифікації метода Бормана та інш. (Borman та інш., *Regulatory Peptides*, 15, 143 - 153 (1986)). З метою одержання маркування за допомогою 125 I-мотиліну, мотилін відомим чином, наприклад, аналогічно методу, що описаний Bloom та інш. (*Scand J Gastroenterol* 11, 47 - 52 (1978)), ферментативно йодують при використанні лактопероксидази.

З метою одержання використаної у тесті фракції гомогенізатору з порожнини брюха кролика вивільнену від слизових оболонок порожнину пазухи змивають та гомогенізують у десятикратному об'ємі холодного розчину буферу для гомогенізації (50ммоль ТРИС-НСІ-буфера, 250ммоль цукрози, 25ммоль хлориду калію, 10ммоль хлориду магнію, рН = 7,4) з додатком інгібіторів йодоцетаміда, 1мкмоль пепстатину, 0,1ммоль метилсульфонилхлориду, 0,1г/л інгібітору на протязі 15 секунд з числом оборотів 1500 у хвилину гомогенізатор потім центрифугують на протязі 15 хвилин при 1000g, одержаний залишок промивають чотирьохкратно розчином буферу для гомогенізації та, насамкинець, знову суспендирують у 0,9%-ному розчині хлориду натрію (в об'ємі, що відповідний п'ятикратній масовій кількості порожнини пазухи). Таким чином одержана тканинна фракція, котра називається "сирою мембранною композицією", використовується з метою дослідження.

Для дослідження назв'язування, 200мкл сирої мембранної фракції (0,5 - 1мг протину) у 400мкл буферного розчину А (50ммоль ТРИС-НСІ-буфе-

ру, 1,5% бичого сировоточного альбуміну, 10ммоль хлориду магнію, рН = 8,0), разом з 100мкл йодированого мотиліну, розбавленого у буферному розчині Б (10ммоль ТРИС-НСІ-буферу, 1% бичого сировоточного альбуміну, рН = 8) (кінцева концентрація 50пмоль), інкубують на протязі 60 хвилин при температурі 30С. Реакцію шляхом додавання 3,2мл холодного буферного розчину Б, пов'язаний та незв'язаний мотилін відокремлюють один від другого шляхом центрифугування у вигляді осаду, залишок промивають буферним розчином Б та підраховують число імпульсів у гамма-рахунок. Вивчення витіснення здійснюють шляхом додавання збільшуваних кількостей досліджуваної речовини в інкубаційне середовище. У якості розчинів досліджуваних речовин використовують водні розчини, котрі одержують шляхом придатної розбавлення 60 x 10⁻⁴М водних основних (вихідних) розчинів. Важко розчинені у воді досліджуємі речовини спочатку розчиняють у 60%-ному етанолі, та цей розчин розбавляють такою кількістю води, щоби у досліджуємому розчині концентрація етанолу не перевищувала 1,6 об'ємних %. З одержаних результатів дослідження визначають концентрацію ІК50 відповідної тестуємої сполуки, котра викликає 50%-не подавлення специфічного зв'язування йодированого мотиліну з рецепторами мотиліну. З цієї концентрації розраховують відповідні ІК500-значення. Згідно даному методу, для речовини прикладу 1 визначають ІК50-значення, що рівне 7,85.

2. Визначення *in vivo* впливу речовини на тонуш шлунка

Тонуш шлунка грає важливу роль під час звільнення шлунку. Підвищений тонуш шлунка сприяє прискореному звільненню шлунку.

Вплив речовини на тонуш шлунку визначають на гончих собаках за допомогою баростату, котрий, пов'язаний з пластиком мешечком у шлунку собаки та дозволяє вимірювати об'єм та тиск у шлунку собаки. За допомогою баростату визначають об'єм шлунку при постійному тиску у шлунку або тиск у шлунку при постійному об'ємі шлунка. Під час підвищення тонушу шлунку при визначеному тиску встановлюють зменшений об'єм шлунку та підвищений тиск при визначеному об'ємі. У тест-моделі, що використовується з метою дослідження тонушу шлунку, викликаємі речовинами, визначають вимірювання об'єму шлунку, що викликається речовинами, при постійному тиску. Шлунок піддослідної тварини розслаблюється за рахунок отримання ліпідів, тонуш шлунку знижується, завдяки чому об'єм шлунку відповідно збільшується. У якості міри дії речовини, що підвищують тонуш шлунку, вимірюють зменшення збільшеного за рахунок введення ліпідів об'єма шлунку у %, викликаємі підвищенням тонушу шлунку після введення речовини. У цій тест-моделі речовина прикладу 1 при максимально переносимій дозі викликає зменшення збільшеного після введення ліпідів об'єму шлунку на 69%.

На основі свого впливу у шлунково-кішечному тракті сполуки формули (I) придатні у гастроентерології у якості лікарського засобу для більш великих ссавців, особливо людей, для профілактики та лікування порушень рухливості шлунково-кішечно-

го тракту

Використовані дози можуть бути індивідуально різноманітними та, таким чином, можуть змінюватися в залежності від роду стану, що треба випликувати та форми введення. Наприклад, парентерально вводимі лікарські форми у загальному вміщують менше активної речовини, ніж орально вводимі препарати. У загальному, для введення більш великим особам, в особливості людям, придатні лікарські форми з кількістю активної речовини від 1 до 100 мг на одну дозу.

У якості лікарського засобу сполуки формули (I) можуть знаходитися разом з звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами у галогенових композиціях, як наприклад, таблетки, капсули, суппозиториї або розчини. Ці готові лікарські форми можливо одержати звичайними способами з використанням звичайних твердих носіїв, як наприклад, лактоза, крохмаль або тальк, або рідких розчинників, як наприклад, вода, жирні олії або рідкі парафіни, та при використанні фармацевтично звичайних допоміжних речовин, наприклад, як порофори для таблеток, агенти розчинення або консерванти.

Приклади, що наведені нижче, повинні ретельніше пояснити винахід, але ніяким чином не обмежувати його об'єму застосування.

Приклад 1

[(1'R), 2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 9R, 11R, 12R, 14R]-11-(1'-гідроксипропіл)-3-х(2,6-дідезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рібо-гексопіранозил)окси)-5-[(3,4,6-тридезокси-3-(N-метил-N-ізопропіламіно)- β -D-ксилогексопіразоліл)окси)-2,4,6,8,11,14-гексаметил-10,13,15-три-оксацикло-[9.2.1.1^{8,6}]-пентадекан-1-он (суміш ізомерів сполуки формули (I), R1 = метил)

Одержання N-дезметилергпроміцину А

20 г Ергпроміцину А (27,2 ммоль) та 11,2 г (136,2 ммоль) ацетату натрію розчиняють у 200 мл суміші метанолу з водою у відношенні 8 : 2. Розчин нагрівають до 47°C. Потім додають 6,9 г (136,2 ммоль) йоду. рН-значення підтримують рівним 8 - 9 шляхом додавання розбавленого водного розчину гідроксиду натрію. Після 3 годин реакційну суміш з метою обробки виливають з 1 л води та 20 мл розчину гідроксиду аммонію. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом, органічний екстракт промивають водою, що містить гідроксид амонію та концентрують. Одержаний після видалення розчинника сирий продукт перекристалізують з суміші ацетону з розчином гідроксиду аммонію у відношенні 50 : 3. Т.пл. 143 - 148°C.

Б) Одержання N-дезметил-8,9-ангідроергпроміцин-А-6,9-полукетала

(сполука формули (V), R1 = метил)

21 г Одержаного на стадії А) продукту розчиняють у 110 мл льодяної оцетної кислоти, та розчин перемішують на протязі 1 години при кімнатній температурі. Потім, з метою обробки, реакційну суміш при охолодженні льодом прикраплюють до 400 мл концентрованого розчину гідроксиду аммонію. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом, органічний екстракт а промивають водою, та розчинник видаляють. Одержаний у вигляді залишка сирий продукт перекристалізують спочатку з ефіру та потім з метанолу. Одержують 14 г чистого продукту з Т.пл. 145°C.

В) Одержання [2R (2'R, 3'R), 3S, 4S, 5R, 6R, 11R]-11-(2', 3'-дігідроксипент-2'-іл)-3-(2,6-дідезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рібо-гексопіранозил)окси)-5-[(3,4,6-тридезокси-3-метил-аміно)- β -D-ксилогексопіразоліл)окси)-2,4,6,8,10-пентаметил-12,13-діоксацикло [8.2.1]тридець-8-ен-1-она

(сполука формули (II), R1 — метил)

9,4 г (13,4 ммоль) Одержаного на стадії Б) продукту разом з 1,9 г (13,4) карбонату калію у метанолі кип'ятять з зворотним холодильником на протязі 2,5 годин. З метою обробки реакційну суміш концентрують, розбавляють водою та екстрагують етилацетатом. Одержаний після видалення розчинника сирий продукт перекристалізують з ізопропанолу. Одержують 7,1 г чистого продукту з Т.пл. 199 - 200°C, величина оптичного обертання $[\alpha]_D^{20} = -31,6$ (с = 1, метанол).

Г) Одержання

[2R (2'R, 3'R), 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R]-11-(2', 3'-дігідроксипент-2'-іл)-3-[(2,6-дідезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рібо-гексопіранозил)окси)-5-[(3,4,6-тридезокси-3-(N-метил-N-ізопропіламіно)- β -D-ксилогексопіразоліл)окси)-2,4,6,8,10-пентаметил-12,13-діоксацикло-[8.2.1]-тридець-8-ен-1-она (сполука формули (III), R1 = метил)

2 г (2,8 ммоль) Одержаного на стадії В) продукту розчиняють у метанолі та значення рН розчину встановлюють рівним шляхом додавання розбавленої соляної кислоти. До розчину додають 2 г молекулярного сити (алюмосікат кальцію, діаметр пор 4 А), ацетон у залишку та 0,4 г (6,4 ммоль) ціаноборгидриду натрію. Реакційну суміш перемішують на протязі 12 годин. З метою обробки, відфільтровують від молекулярного сити, фільтрат концентрують, змішують з водою та екстругують етилацетатом. Одержаний у вигляді залишку після концентрування етилацетатного екстракту сирий продукт очищують шляхом колоночної хроматографії на сілікагелі (елюючий засіб суміш етилацетату з метанолом у відношенні 95 : 5). Одержують 1,4 г очищеного продукту з Т.пл. 130 - 134°C, величина оптичного обертання $[\alpha]_D^{20} = -32,8^\circ$.

Д) Одержання цільової сполуки

30 г Одержаного на стадії Г) продукту вносять у 2250 мл води. При перемішуванні до суміші прикраплюють концентровану соляну кислоту впритул до досягнення рН, що рівний 2 - 3. Потім реакційну суміш перемішують на протязі 7 годин при кімнатній температурі. З метою обробки, до реакційної суміші додають концентрований розчин аміака впритул до досягнення значення рН, рівного 11. Після цього реакційну суміш екстрагують діхлорметаном. Органічний екстракт концентрують. Одержаний після концентрування діхлорметанового екстракту сирий продукт очищують шляхом перекристалізації з ацетонгідролу. Одержують 19,6 г цільової сполуки з Т.пл. 181 - 183°C, величина оптичного обертання $[\alpha]_D^{20} = -52,2^\circ$.

Розділення ізомерів

Ізомери розділяють шляхом полупрепаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з розмірами 300 мм (висоти) x 7,8 мм (внутрішній діаметр) фірми VOTEC. Використовують колонку з зворотною фазою "Symmetry-Prep (R)" C18 (7 мкм). У якості елююючого засобу служить суміш з 600 мл водного 0,05M розчину KH_2PO_4 з рН-значенням = 6,0.

(встановлюють за допомогою 1М розчину NaOH) та 400мл ацетонітрилу

При часі стримування 5,2 хвилини одержують 8R-ізомер

При часі стримування 6,8 хвилини одержують 8S-ізомер

Приклад 2

[(1'R), 2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 9R, 11R, 12R, 14R]-11-(1'-Гідроксипропіл)-3-[(2,6-дідезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рібо-гексопіранозил)окси]-5-[(3,4,6-тридезокси-3-(N-ізопропіламіно)- β -L-ксилогексопіразоліл)окси]-2,4,6,8,11,14-гексаметил-10,13,15-три-оксацикло-[9 2 1 1^{9 6}]-пентадекан-1-он (суміш ізомерів сполуки формули (I), R1 = водень)

А) Одержання

[2R (2'R), 3'R), 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R]-11-(2', 3'-дгідроксипент-2'-іл)-3-[(2,6-дідезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рібо-гексопіранозил)окси]-5-[(3,4,6-тридезокси-3-(N-ізопропіламіно)- β -D-ксилогексопіразоліл)окси]-2,4,6,8,10-пентаметил-12,13-діоксацикло-[8 2 1]-тридец-8-ен-1-она

Суміш з 7,3 метилату натрію та 500мл метанолу в атмосфері азоту охолоджують до 0°C. Потім прикраплюють розчин 20г одержаного у прикладі 1Г) сполуки формули (II) (R1 = метил) у 100мл метанолу. Після цього порціями додають 34,1г йоду та реакційну суміш на протязі 24-х годин витримують при температурі 0-5°C. З метою обробки, реакційну суміш вносять у розчин 58г тиосульфату натрію та 48мл концентрованого розчину амміаку у 1,5л води. Водну фазу екстругують чотириохкратно по 100мл хлороформ. Об'єднані органічні фази промивають один раз за допомогою суміші з 5мл концентрованого розчину амміаку та 100мл води, сушать над сульфатом натрію та концентрують. Одержувемий залишок очищують за допомо-

гою колоночної хроматографії на сілікагелі. Одержують 0,5 очищеного продукту з Т пл 147 - 155°C. Величина оптичного обертання $[\alpha]^{20}_D = -26,2^\circ\text{C}$

Б) Одержання цільової сполуки

1г Вищедержаного продукту вводять у взаємодію згідно описаному у прикладі 1Д) способу. Одержують 0,47г цільової сполуки з N пл 201 - 209°C, оптичного обертання $[\alpha]^{20}_D = -45,8^\circ\text{C}$

Приклад 1

[(1'R), 2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 9R, 11R, 12R, 14R]-11-(1'-Гідроксипропіл)-3-[(2,6-дідезокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рібо-гексопіранозил)окси]-5-[(3,4,6-тридезокси-3-(N-метил-N-ізопропіламіно)- β -D-ксилогексопіразоліл)окси]-2,4,6,8,11,14-гексаметил-10,13,15-триоксацикло-[9 2 1 1^{9 6}]-пентадекан-1-он (=суміш ізомерів сполуки формули (I), R1 = метил) 20мг

кукурудзяний крохмаль	60мг
лактоза	135мг
желатин (у вигляді 10%-го розчину)	6мг

Активна речовина, кукурудзяний крохмаль та лактозу концентрують за допомогою 10%-ного розчину желатину. Пасту змільчують, та одержаний гранулят наносять на придатний пропускання через машину для зброблення (дроблення) та у смесителі змішують з наступними допоміжними речовинами

тальк	5мг
стереат магнію	5мг
кукурудзяний крохмаль	9мг

та після цього пресують у таблетки масою по 240мг

