

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 893 B

(21) A bejelentés száma: 5893/88
(22) A bejelentés napja: 1988.10.21.
(30) Elsőbbségi adatok:
87/25118 1987.10.27. GB
02500/88 1988.06.30. CH
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/CH 88/00198
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 89/03834

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 498/18
A 61 K 31/495

(40) A közzététel napja: 1991.03.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.10.28. SZKV 91/10

(72) Feltalálók:

Kump, Wilhelm, Biel-Benken (CH)
Menear, Keith Allan, Horsham, West Sussex (GB)

(73) Szabadalmaz:

Ciba-Geigy Ag., Bázél (CH)

(54)

Eljárás szubsztituált

**3-piperazinil-1-dezoxi-15-dezoxo-1,15-epoxi-rifamicin-származékok és az ezeket
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

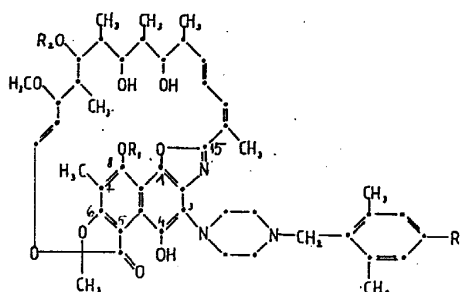
A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új
vegyületek és sóik előállítására, ahol

R₁ hidrogénatom vagy tri(1-4 szénatomos)alkil-
acetil-csoport,

R₂ hidrogénatom vagy acetyl-csoport, és

R₃ 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A vegyületek csökkentik a vér lipid- és koleszterin-
szintjét.



(I)

A leírás terjedelme: 16 oldal (ezen belül 6 ábra)

HU 203 893 B

A találmány tárgya eljárás a rifamicin-SV új, (I) általános képletű származékai és sói előállítására, valamint eljárás az azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszeri készítmények előállítására. Az (I) általános képletben

- R₁ hidrogénatom vagy tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoport,
R₂ hidrogénatom vagy acetilcsoport és
R₃ 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A fenti vegyületek gyűréndszereinek számozása megegyezik a 4 005 077 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban alkalmazottal.

Az (I) általános képletű vegyületek több királis centrummal rendelkeznek, amelyek konfigurációját a rifamicin-SV-származékként való megjelölés határozza meg.

Az (I) általános képletű vegyületek sóként, főleg gyógyszerilag elfogadható sóként állíthatók elő. Mivel a találmány szerint előállítható vegyületek bázikus centrumokat tartalmaznak, savaddíciós sókat alkothatnak. A sóképzésre alkalmas savak például a következők: szervetlen savak, például ásványi savak, például kénsav, valamely foszfor- vagy halogén-hidrogénsav, vagy valamely szerves karbonsav, például adott esetben halogénatommal szubsztituált 1–4 szénatomos alkánkarbonsavak, például ecetsav, adott esetben telítetlen dikarbonsavak, például oxálsav, malonsav, borostyánkősav, maleinsav, fűmársav, ftálsav vagy tereftálsav; hidroxikarbonsavak, például glikolsav, tejsav, almasav, borkősav, vagy citromsav; aminosavak, például aszparaginsav vagy glutaminsav, vagy szerves szulfonsavak, például adott esetben halogén-szubsztituált 1–4 szénatomos alkán- vagy arilszulfonsavak, például metán-, brómbenzol- vagy toluolszulfonsav. Megfelelő savaddíciós sók képezhetők ezenkívül a jelen levő bázisos centrummal is. Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek savas, fenolos hidroxilcsoportjai bázisokkal is sókat képezhetnek, amilyenek például az alkálifém-, például nátrium- vagy káliumsók. Ugyancsak képződhetnek megfelelő belső sók is. Ugyancsak az előállított vegyületek körébe tartoznak a gyógyszerilag alkalmazásra nem megfelelő sók is, amennyiben ezek például a találmány szerinti vegyületek vagy gyógyszerilag elfogadható sóik izolálására, illetve tisztítására alkalmazhatók.

A tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoportban az alkilcsoport mindig a későbbiekben megadott jelentésű. Ilyen csoportként elsősorban a pivaloilcsoport jön számításba.

Az 1–4 szénatomos alkilcsoport például metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-csoport. Előnyösen elsősorban a metilcsoport.

A rifamicin-SV-ből levezethető származékok közismerten kiváló antibiotikus tulajdonságúak és például tuberkulózis kezelésére alkalmazhatók. Éppen ezért meglepő, hogy kísérleteink során igazoltuk és megállapítottuk: az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerilag elfogadható sóik a hagyományos farmakológiai vizsgálati tesztmodelleken nem mutattak megfelelő antibiotikus tulajdonságokat.

Ezzel szemben meglepő módon a találmány szerinti vegyületek kifejezett lipidcsökkentő hatást mutattak,

melyet előnyösen emlősökön, például patkányokon végzett állatkísérletekkel igazoltunk. Így a „very low density”, „low density” és „high density” lipoproteinek (VDL, LDL, illetve HDL) szérumszintjének csökkenése volt kimutatható két különböző kísérleti elrendezésben, mégpedig genetikailag hiperkoleszterinémias hím patkányokon (A kísérlet) és normolipémiás mindkét nembeli patkányokon (B kísérlet).

A kísérlet során 180–240 g tömegű COBS törzsből származó Sprague-Dawley albino patkányokat használtunk, melyek szabadon juthattak standard patkánytáphoz és ivóvízhez. A kísérleti vegyületeket orálisan, 3%-os kukoricakeményítő-oldatban adagoltuk a 8–10 patkányból álló csoportoknak, 5 egymást követő napon. Az utolsó adagolást követő két óra elteltével az állatokat szén-dioxidos érzéstelenítés mellett a szív sebzésével végzett elvéreztetéssel előltűk. Az elpusztulásuk előtti 16 órán belül az állatok nem kaptak táplálékot. Minden egyes kísérleti állat vérének összkoleszterin-, lipoprotein- és triglicerid-vérplazmakoncentrációját külön-külön meghatároztuk. A lipoproteinek meghatározására 1 ml, a koaguláció ellen etiléndiamin-tetraecetsavval védett plazmában a VLDL- és LDL-frakciókat 200 egység heparin hozzáadásával 46 mmól/liter mangán-klorid-végkoncentráció beállításával kicsaptuk és kicentrifugáltuk. A felülúszót egyesítettük a maradék plazmával, és a koleszterin- és trigliceridtartalmat enzimatikusan, például a Sigma Chemical Co. (St. Louis, USA) vizsgálati rendszerével határoztuk meg.

Az antibiotikus hatást pl. egyrészt in vitro, a minimális gátló koncentráció (MIC, „minimum inhibitory concentration”) hagyományos lemezes vizsgálatával határoztuk meg. Mikroorganizmusként az adott célra főleg *Mycobacterium tuberculosis* TB H₃Rv és *Staphylococcus aureus* törzseket alkalmaztunk. Lipidcsökkentő hatású vegyületek esetén az antibiotikus hatás hátrányosnak tekinthető, mivel ez főleg hosszantartó adagolás esetén antibiotikum-rezisztens mikroorganizmus törzsek kialakulásához vezethet.

A fent leírt vizsgálati módszerek esetében a találmány szerinti vegyületek ismételt, kb. 1–10 mg/kg/nap dózistartományban történő adagolás esetén szignifikáns hipolipidémiás hatást mutattak. Így például kimutatható, hogy a kísérleti modellől függően a találmány szerinti vegyületek minimális hatásos dózisa egyszeri adagolás esetén kb. 1–3 mg/kg, és napi 10 mg/kg ismételt adagolás esetén az LDL-frakció 75%-os csökkenése volt elérhető. Meglepő módon a találmány szerint előállított vegyületek gyakorlatilag nem rendelkeznek antibiotikus aktivitással, MIC-értékük pl. különböző patogén *Staphylococcus aureus* törzsekkel szemben 130 µg/ml felett van. Ezek az értékek kb. 1000-szeresei a megfelelő hatás eléréséhez rendszerint szükséges koncentrációknak.

Elsősorban LDL-csökkentő hatásuk következtében a találmány szerinti vegyületek például hipolipidémiaként alkalmazhatók hiperlipidémiás állapotok, főleg (IIa) és (IIb) típusú hiperlipidémiák és atherosclerosis kezelésére, például hiperlipoproteinémia, mint rizikófaktor fennállása esetén.

Ennek megfelelően a találmány szerint előállítható (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiag elfogadható sóik például gyógyszerként alkalmazhatók, például hipolipidémikumként, hiperlipidémiás, főleg (IIa) és (IIb) típusú állapotok, illetve hiperlipoproteinémiával, mint rizikófaktorral együtt járó arteriosclerosis kezelésére. Ugyancsak a találmány tárgya a találmány szerinti vegyületek alkalmazása gyógyszerek, főleg hipolipidémikumok és antiarteriosclerotikumok előállítására, valamint terápiás és megelőző kezelésre. Ide tartozik a hatóanyagok üzemszerű előállítása is.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű rifamicin-SV-származékok és ezek sói, amelyekben R_1 pivaloilcsoport és R_3 metilcsoport.

Különösen előnyös a példákban leírt új vegyületek előállítása.

A találmány tárgyát a találmány szerinti vegyületek előállítására irányuló eljárások képezik.

Az (I) általános képletű rifamicin-SV-származékok és sóik előállítása önmagában ismert módszerekkel történik, például úgy, hogy

a) olyan (I) általános képletű rifamicin-SV-származékok és sóik előállítására, ahol R_1 tri(1-4 szénatomos)alkil-acetil-csoport és R_2 acetilcsoport, egy (III) általános képletű rifamicin-SV-származékot vagy ennek egy sóját melegítjük, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben R_1 jelentése tri(1-4 szénatomos)alkil-acetil-csoport, a többi helyettesítő jelentése pedig a megadott, egy (I') általános képletű rifamicin-SV-származékot vagy sóját a megfelelő karbonsavval vagy ennek reakcióképes származékával acilezzük, a tri(1-4 szénatomos)alkil-acetil-csoport bevitelére, vagy

c) egy (IV) általános képletű rifamicin-SV-származékot vagy sóját melegítjük,

és kívánt esetben egy fenti módszerrel előállított (I) általános képletű vegyületben vagy sójában az R_1 8-acil-oxi-csoportot és/vagy az R_2 acetilcsoportot elszapantósítjuk és/vagy egy keletkezett (I) általános képletű szabad vegyületet sóvá és/vagy egy keletkezett sót (I) általános képletű szabad vegyületté vagy másik sóvá alakítunk.

A savas fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó (III) és (IV) általános képletű kiindulási anyagok sói az előzőekben megadott jellegű, bázisokkal alkotott sók, míg a bázikus centrumokkal rendelkező, megfelelő kiindulási anyagok az (I) általános képletű vegyületekhez hasonlóan, szintén megfelelő savaddíciós sókat alkothatnak.

Az előzőekben és a következőkben az eljárásváltozatokban ismertetett reakciókat önmagukban ismert módszerekkel végezzük, például megfelelő oldó- és hígítószerrel vagy azok elegyei nélkül, de rendszerint azok jelenlétében, szükség szerint hűtés közben, szobahőmérsékleten, vagy melegítés közben, például kb. -80 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. -10 és kb. +180 °C közötti hőfokon, szükség esetén zárt edényben, nyomás alatt, inert gázatmoszférában és/vagy vízmentes körülmények között.

A találmány szerint előállított reakcióelegyekben a termékek feldolgozása önmagában ismert módszerekkel történik, például vízzel történő hígítással, és/vagy valamely vizes savval, például egy szervesen vagy szerves savval, például ásványi savval vagy előnyösen citromsavval történő semlegesítéssel vagy enyhe savanyítással (kb. pH=3 értékig), és vízzel nem elegyedő oldószer, például klórozott szénhidrogén, például kloroform vagy metilén-klorid hozzáadásával, melynek során a termék a szerves fázisba megy át, melyből szokásos módon, például szárítással, az oldószer lepárlásával és a maradék kristályosításával és/vagy kromatográfiával vagy más ismert tisztítási módszerrel tisztított formában kinyerhető.

a) eljárásváltozat:

A (III) általános képletű rifamicin-SV-származék kezelését melegítés közben végezzük, például kb. 50 és 180 °C, előnyösen kb. 100 és 170 °C közötti hőmérsékleten.

A (III) általános képletű kiindulási anyagot például úgy állíthatjuk elő, hogy a rifamicin-S-t vagy egy 3-halogén-, például 3-bróm-rifamicin-S-t egy (IIIa) általános képletű aminnal reagáltatunk. A reakció során főleg a (IIIa) általános képletű amin feleslegének jelenlétében dolgozunk, például kb. 0 és kb. 100 °C közötti, hőmérsékleten. A reakció során a kinon- és hidrokinnalak keveréke keletkezik. Ezt a keveréket redukcióval, például katalitikus hidrogénezéssel a megfelelő hidrokinná (rifamicin-SV-származékká) alakíthatjuk ($R_1=H$). Megfelelő acilezőszerrel, például savanhidriddel, például pivaloil-kloriddal bázis, például piridin jelenlétében végzett kezeléssel olyan (III) általános képletű vegyületekhez juthatunk, melyekben R_1 tri(1-4 szénatomos)alkil-acetil-csoport.

b) eljárásváltozat:

Az olyan (I) általános képletű rifamicin-SV-származékok, ahol R_1 hidrogénatom, ismert módon acilezhető, egy tri(1-4 szénatomos)alkil-acetil-csoport bevitelében, mégpedig a megfelelő karbonsavval vagy annak reakcióképes származékával végzett reakcióval. Ilyen reakcióképes származékok például az anhidridek, ideértve a vegyes anhidrideket is; a savhalogenidek, például savkloridok vagy hangyasav-észterekkel alkotott anhidridek, az aktivált karbonsav-észterek, amilyen a cián-metil-, (4-)nitrofenil-, polihalogén-fenil-, például pentaklór-fenil-észter. A karbonsavval vagy sójával a reakciót a vízlehasadást biztosító körülmények mellett végezzük; a reakció során keletkezett vizet például azeotrop módon távolítjuk el. A reakciót egy megfelelő kondenzálószer, például N,N'-diciklohexil-karbodiimid alkalmazásával is végezhetjük. A reakcióképes savszármazékkal végzett reakciót előnyösen egy bázis jelenlétében végezzük.

c) eljárásváltozat:

A reakciót főleg egy szerves oldószerben, például egy alkoholban, például metanolban, etanolban vagy izopropanolban, egy ketonban, például acetonban vagy

metil-etil-etonban, klórozott szénhidrogénben, például kloroformban vagy triklór-etánban, éterben, például dietil-éterben, bázisban, például piridinben vagy trietil-aminban vagy egy nitrilben, például acetonitrilben végezzük. Előnyös oldószer az izopropanol és a piridin.

Ha a hőmérséklet túl alacsony, a reakció igen lassan játszódik le, míg magas hőmérsékleten nagyobb mennyiségű melléktermék válik ki. A megfelelő reakcióhőmérséklet kb. 50–90 °C, előnyösen körülbelül 75 °C.

A melegítést ismert módon végezzük, például mikrohullámú besugárzás alkalmazásával is.

A kapott termék például kromatográfiásan és/vagy megfelelő oldószerből, például petroléterből történő átkristályosítással tisztítható, illetve izolálható.

A (IV) általános képletű kiindulási anyagot önmagában ismert módszerrel állíthatjuk elő, például egy (IVa) általános képletű rifamicin-S-származékokat acilezőszerrel kezelve, mely a tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoportot a 8- és 14-helyzetbe viszi be.

A tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoport bevitele önmagában ismert módszerrel történhet, megfelelő acilezőszer alkalmazásával, melyből legalább két molegyenértéknyi mennyiséget kell alkalmazni. Így például alkalmazhatunk egy megfelelő karbonsavat, szükség esetén egy megfelelő kondenzálószer, például diciklohexil-karbondiimid jelenlétében, előnyösen azonban egy ilyen jellegű sav reakcióképes származékát, például egy anhidridet alkalmazunk, főleg vegyes, például szervesetlen savval, például halogén-hidrogénsavval, főleg sósavval vagy hidrogén-bromiddal alkotott vegyes anhidridet (azaz a megfelelő savhalogenidet, például savkloridot), vagy valamely szerves savval, például trifluor-ecetsavval vagy szénsav-monoészterrel alkotott vegyes anhidridet, vagy valamely szimmetrikus anhidridet vagy belső anhidridet, például a megfelelő ketént. Az acilezőszerként alkalmazott karbonsavszármazékot előnyösen egy bázikus szer jelenlétében alkalmazzuk. Ilyen megfelelő bázikus szerek főleg a nem acileződő szerves bázisok, például heteroaromás bázisok, például piridin, kollidin vagy kinolin, a tercier aminok, például trietil-amin, N-etil-piperidin, N-metil-morfolin vagy 1,4-dimetil-piperazin vagy 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-5-én.

Az acilezést általában egy oldó- vagy hígítószer jelenlétében végezzük, ahol ilyen szerként az acilezőszer vagy a bázis, például piridin és az acilezőszer keverékének feleslege is alkalmazható. Ugyancsak alkalmazhatók más oldószerek is a bázissal alkotott keveréküként, például a nem acileződő szerves oldószerek, például szénhidrogének, például pentán, hexán vagy ciklohexán, halogénezett szénhidrogének, például metilén-klorid vagy kloroform, éterek, például dietil-éter, etilenglikol-dimetil-éter, tetrahidrofuran vagy dioxán, savészterek, például etil-acetát, savamidok, például acetamid vagy dimetil-formamid.

A reakciót általában szobahőmérsékleten vagy kissé emelt hőfokon, például 70 °C-ig terjedő hőmérsékleten végezzük, szükség esetén inert gázatmoszférában. Az acilezés körülményeit, főleg az acilezőszer mennyiségét, a reakcióközeget, hőmérsékletet és reakcióidőt úgy

kell megválasztani, hogy mindkét acilcsoport belépjen. Erre a célra előnyösen a példákban részletesen ismertetett módszert alkalmazzuk. A reakció lefolytatását előnyösen szokásos analitikai módszerekkel, főleg vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel követhetjük.

A (IVa) általános képletű rifamicin-S-származék ismert, vagy önmagukban ismert módszerekkel állítható elő, például a WO 87/02361 számon nyilvánosságra hozott PCT-bejelentés szerint.

Különösen előnyösek az előbbi eljárásváltozatokkal előállítható új vegyületek.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű rifamicin-SV-származékot vagy sóit önmagukban ismert módszerekkel más (I) általános képletű vegyülettel alakíthatjuk.

Erős bázisokkal, például alkálifém-hidroxidokkal történő kezeléssel az R₂ acetilcsoport és R₁ tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoport elszappanosítható, azaz hidrogénatommal helyettesíthető. Az R₁ acilcsoport az R₂ acetilcsoport jelenlétében szelektíven is elszappanosítható, például egy fluoriddal, például alkálifém-, például nátrium- vagy cézium-fluoriddal vagy egy ammónium-fluoriddal, például tetrabutil-ammonium-fluoriddal végzett kezeléssel.

Az (I) általános képletű rifamicin-SV-származékok savaddíciós sóit ismert módon állíthatjuk elő, így pl. az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóit valamely savval vagy megfelelő ioncserélővel történő kezeléssel nyerhetjük. A savakat szokásos módon alakíthatjuk át a szabad vegyületekké, a savaddíciós sókat például egy megfelelő bázikus szerrel kezelve.

Az alkalmazott eljárástól, illetve a reakciókörülményektől függően a találmány szerinti sóképző, főleg bázikus tulajdonságú vegyületeket szabad alakban vagy előnyösen só alakjában nyerhetjük.

Az új vegyületek szabad alakjának és só formájának szoros összefüggése miatt az előzőekben és a következőkben a szabad rifamicin-SV-származékokon vagy sóikon értelemszerűen és célszerűen adott esetben a megfelelő sók, illetve a szabad vegyületek egyaránt értendők.

Az új vegyületek, valamint a sóképző csoportokat tartalmazó ilyen vegyületek sói hidrát alakjában is nyerhetők, vagy más, a kristályosításhoz alkalmazott oldószert is tartalmazhatnak.

Az új vegyületeket a kiindulási anyagoktól és az alkalmazott eljárástól függően valamelyik lehetséges izomerként vagy mellékreakciók hatására azok elegyeként, például az aszimmetriás szénatomok számától függően tiszta optikai izomerekként, például antipódokként, vagy izomerelegyekként, például racemátokként, diasztereomer elegyekként vagy racemátelegyekként nyerhetjük.

A találmány kiterjed az eljárásnak azon kiviteli változataira is, melynek során egy kiindulási anyagot származéka, illetve sója alakjában alkalmazunk, vagy főleg a reakciókörülmények között képezünk.

A találmány szerinti eljárás során előnyösen olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, melyek az előzőekben különösen értékesként feltüntetett vegyületekhez vezetnek.

Ugyancsak a találmány tárgya eljárás gyógyászati készítmények előállítására, amelyek a találmány szerint előállított vegyületeket vagy gyógyászati elfogadható sóikat tartalmazzák hatóanyagként.

A találmány szerint előállított vegyületeket vagy gyógyászati elfogadható sóikat tartalmazó, a találmány szerint előállítható gyógyászati készítmények melegvérűekben enterális, például orális, továbbá rektális, és parenterális adagolásra alkalmas szerek, melyek a gyógyászati hatóanyagot önmagában, vagy gyógyászati alkalmas hordozóanyaggal együtt tartalmazzák.

Az új gyógyászati készítmények például kb. 10–80%, előnyösen kb. 20–60% hatóanyagot tartalmaznak. Az enterális, illetve parenterális adagolásra alkalmas, a találmány szerint előállított gyógyászati készítmények szokásos dóziséghatárként, például drázsé, tabletta, kapszula vagy kúp, továbbá ampulla alakban készíthetők ki. Ezeket önmagukban ismert módszerekkel, például hagyományos keverő-, granuláló, oldási és liofilizációs eljárásokkal állítjuk elő. Így orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményeket úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot és hordozóanyagokat kombináljuk, a kapott elegyet adott esetben granuláljuk, és az elegyet, illetve granulátumot, kívánt vagy szükséges esetben megfelelő segédanyagok hozzáadása után tablettákká vagy drázsémagokká dolgozzuk fel.

Alkalmas hordozóanyagok főleg a töltőanyagok, például cukor, például laktóz, szacharóz, mannit vagy szorbit, cellulózkészítmények és/vagy kalcium-foszfátok, például trikálcium-foszfát vagy kalcium-hidrogén-foszfát, továbbá a kötőanyagok, például keményítőcsiriz, mely kukorica-, búza-, rozs- vagy borgonyakeményítőből készülhet, zselatin, tragant, metil-cellulóz és/vagy polivinil-pirrolidon, kívánt esetben szétesést elősegítő anyagok, például a fenti keményítők, továbbá a karboxi-metil-cellulóz, térhálósított polivinil-pirrolidon, agar, alginsav vagy sója, például nátrium-alginát. Segédanyagok elsősorban a folyékonyt elősegítő, szabályozó és csúsztatószerke, például a kovasav, talkum, sztearinsav, vagy sói, például magnézium- vagy kalcium-sztearát és/vagy polietilénlikol. A drázsémagok megfelelő, adott esetben gyomorsavnak ellenálló bevonattal láthatók el, mely célra például adott esetben gumiarábikumot, talkumot, polivinil-pirrolidont, polietilénlikolt és/vagy titán-dioxidot tartalmazó koncentrált cukoroldatokat, megfelelő szerves oldószerekkel vagy oldószerkelegyekkel készített lakkoldatokat vagy gyomorsavnak ellenálló bevonatok készítésére megfelelő cellulózkészítmény-, például acetil-cellulóz-ftalát- vagy hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát-oldatokat alkalmazunk. A tablettákhoz vagy drázsébevonatokhoz például a különböző hatóanyag dózisok azonosítására vagy jelölésére színezékeket vagy pigmenteket is adhatunk.

További, orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények a teleszkópos zselatin-kapszulák, valamint a zselatinból és egy lágyítószerekből, például glicerinnél vagy szorbitból készült puha zárt kapszulák. A teleszkópos kapszulák a hatóanyagot granulátumként, példá-

ul töltőanyagokkal, például laktózzal, kötőanyagokkal, például keményítővel és/vagy csúsztatószerke, például talkummal vagy magnézium-sztearáttal, és adott esetben stabilizálóanyagokkal együtt tartalmazhatják. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen egy megfelelő folyadékban, például zsíros olajban, paraffinolajban vagy folyékony polietilénlikolban van oldva vagy szuszpendálva, mely adott esetben stabilizálószer is tartalmazhat.

Rektálisan alkalmazható gyógyászati készítmények például a kúpok, melyek a hatóanyag és a kúpmassza keverékéből állnak. Kúpmasszaként alkalmasak például a természetes és szintetikus trigliceridek, paraffinszénhidrogének, polietilénlikolok és hosszúláncú alkoholok. Alkalmazhatunk ezenkívül zselatinnal készült rektális kapszulákat is, melyek a hatóanyag és egy alpmassza keverékét tartalmazzák. Alpmassza például valamely folyékony triglicerid, polietilénlikol vagy paraffin-szénhidrogén.

Parenterális alkalmazásra elsősorban a hatóanyag vízoldható formájának, például vízoldható sójának vizes oldatait, valamint a hatóanyagok szuszpenziói, például a megfelelő olajos injekció-szuszenziók jönnek számításba, mely utóbbiakban megfelelő lipofil oldószereket vagy hordozóanyagokat, például zsíros olajokat, így szesamolajat, vagy szintetikus zsírsav-észtereket, például etil-oleátot vagy triglicerideket alkalmazunk. Ugyancsak ilyen készítmények a vizes injekció-szuszenziók, melyek viszkozitást növelő anyagokat, például nátrium-karboxi-metilén-cellulózt, szorbitot és/vagy dextránt, és adott esetben stabilizátort is tartalmaznak.

A hatóanyag dózisa függ a melegvérű fajától, a kezelendő személy korától és állapotától, valamint az adagolás módjától. Általában egy kb. 75 kg tömegű melegvérű és orális adagolás esetén a hozzávetőleges napi dózis 150–1500 mg, előnyösen napi többszöri dózissal elosztva.

Az alábbi példákban a találmány szerinti eljárást részletesebben is ismertetjük, anélkül azonban, hogy a találmány oltalmi körét az alább leírtakra korlátoznánk.

1. példa

30 g 1,8-di-(O-pivaloil)-3-[4-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-rifamicin-SV-t 1000 ml 2-metoxi-etanolban oldunk melegítés közben, nitrogénatmoszférában, majd 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kétszer metanolból kikristályosítjuk. Így módon 8-(O-pivaloil)-1-dezoxi-15-dezoxo-1,15-epoxi-3-N-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-rifamicin-SV-t kapunk, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R_1 pivaloilcsoport, R_2 acetilcsoport és R_3 metilcsoport. Op.: 160–165 °C. A vegyület képlete: $C_{36}H_{73}N_3O_{12}$; M=979, talált (MT): 979; 1H -NMR-spektrum (360 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1,49 (s, 9H, -O-8-pivaloil).

A termék az (A) képletnek felel meg, ahol R_1 jelölése pivaloilcsoport

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

5 g 3-[4-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-rifamicin-SV, 50 ml száraz piridin és 4,5 ml pivaloil-klorid elegyét 30 percen át 50 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk. Az olajos maradékot etil-acetátban oldjuk és 2 n sósavoldattal, pH=7 értékű pufferoldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk. Vízmentes nátrium-szulfát felett történő szárítás után az elegyet bepároljuk és a sárga maradékot éter-hexán-elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 1,8-di-(O-pivaloil)-3-[4-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-rifamicin-SV-t nyerünk, melynek olvadáspontja 203–204 °C. Mért molekulatömeg (tömegspektrum): 1081 (C₆₁H₈₃N₃O₁₄).

2. példa

10,7 g 1. példa szerinti termék 200 ml tetrahydrofurános oldatához szobahőmérsékleten keverés közben részletekben annyi szilárd tetrabutil-ammonium-fluorid-trihidráttal adunk, míg a kezdeti vörös szín sárgába megy át. Ezután vizet adunk hozzá, citromsavval megsavanyítjuk és a reakcióelegyet etil-acetátban felveszszük. Az etil-acetátos extraktumokat vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot éterből kikristályosítjuk. Ily módon 1-dezoxi-15-dezoxo-1,15-epoxi-3-[4-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-rifamicin-SV-t kapunk, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R₁ hidrogénatom, R₂ acetylsoport és R₃ metilsoport. Az anyag citromsárga, hosszú prizmás kristályokat alkot, melyet metanol-víz-elegyből átkristályosítottunk. Op.: 175 °C. Mért molekulatömeg (tömegspektrum FD): 895 (C₅₁H₆₅N₃O₁₁). UV-spektrum 0,01 n alkoholos sósavoldatban: maximumok (nm ε): 241/37240, 298/23000, 330 (váll), 437/9920.

A termék a (B) képletnek felel meg.

3. példa

A 2. példa végtermékének dioxán-1 n nátrium-hidroxid-oldat 1:1 arányú elegyével készített oldatát szobahőmérsékleten 21 órán át állni hagyjuk. Ezután az elegyet vízzel hígítjuk, citromsavval megsavanyítjuk, a reakció termékét etil-acetátban felveszszük és etil-acetát-éter elegyből kikristályosítjuk. Ily módon a 25-dezacetil-3-[4-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-1-dezoxi-15-dezoxo-1,15-epoxi-rifamicin-SV-t nyerjük, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R₁ hidrogénatom, R₂ hidrogénatom és R₃ metilsoport. A termék sárga, kristályos anyag, olvadáspontja 190–195 °C (bomlás közben). Mért molekulatömeg (tömegspektrum, FD): 853 (C₄₉H₆₃N₃O₁₀).

A termék a (C) képletnek felel meg.

4. példa

A 3. példa termékének piridinnel készített oldatához 10 egyenértéknyi pivaloil-kloridot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk, míg vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint a reakciótermék már nem tartalmaz kiindulási anyagot. Ezután nagyvákuumban gyorsan szárazra pároljuk, a maradékot metilén-kloridban felveszszük, a metilén-kloridos extraktu-

mot egymás után citromsavoldattal, pH=7 értékű pufferoldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd szárítjuk és bepároljuk. Így vörös maradékot kapunk, mely a 25-dezacetil-8-(O-pivaloil)-3-[4-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-1-dezoxi-15-dezoxo-1,15-epoxi-rifamicin-SV, azaz olyan (I) általános képletű vegyület, ahol R₁ pivaloilsoport, R₂ hidrogénatom és R₃ metilsoport.

Mért molekulatömeg (tömegspektrum, FD): 937 (C₅₄H₇₁N₃O₁₁). ¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 360 MHz): a pivaloilsoport jele 1,41-nél jelentkezik (s, 9H, CH₃C-).

A termék a (D) képletnek felel meg, ahol R₁ pivaloilsoport.

5. példa

4 g 8-O,N-dipivaloil-3-[4-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-rifamicin-S-t (előállítás a WO 87/02361 sz. PCT nyilvánosságra hozatali irat szerint) fénytől védve 70 ml izopropanolban zárt edényben 4 órán át 100 °C hőmérsékleten melegítünk. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk és a sötétvörös maradékot 600 g szilikagélen (Kieselgel, Merck) petroléter:etil-acetát (3:2) eleggyel kromatografáljuk. Az első két zónában lévő anyagot elöntjük, az azokat követő vörös frakció az 1. példa szerinti termék. Az oszlopon visszamaradt további anyagot etil-acetát:metanol (9:1) eleggyel eluáljuk és még egyszer kromatografálva tisztítjuk. Az eluátum bepárlása után kapjuk az 1. példában jellemzett 8-(O-pivaloil)-1-dezoxi-15-dezoxo-1,5-epoxi-3-[4-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-rifamicin-SV-t.

6. példa

250 mg hatóanyagot, például olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R₁ pivaloilsoport, R₂ acetylsoport és R₃ metilsoport, tartalmazó kapszulákat például a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 kapszulára):

40	hatóanyag	250,0 g
	kukoricakeményítő	50,0 g
	polivinil-pirrolidon	15,0 g
	magnézium-sztearát	5,0 g
	etanol	szükség szerint

A hatóanyagot és kukoricakeményítőt összekeverjük és a polivinil-pirrolidon 50 g etanollal készített oldatával megnedvesítjük. A nedves masszát 3 mm lyukméretű szitán áttörjük és 45 °C hőmérsékleten szárítjuk. A száraz granulátumot 1 mm lyukméretű szitán törjük át, és 5 g magnézium-sztearáttal keverjük. Az elegyet 0,320 g-os adagokban 0 méretű teleszkópos kapszulákba töltjük.

Hasonló módon alkalmazhatjuk a többi, a példák szerint előállított vegyületet hatóanyagként.

7. példa

250 g, az 1–5. példák bármelyike szerint előállított hatóanyagot és 1750 g finoman eldörzsölt kúpalap-masszát (például kakaóvaját) alaposan elkeverünk, majd megolvastunk. A keveréssel homogenizált

masszát 1000 db 2 g-os kúppá formázzuk, melyek egyenként 250 mg hatóanyagot tartalmaznak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű rifamicin-SV-származékok és sóik előállítására, ahol

R_1 hidrogénatom vagy tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoport,

R_2 hidrogénatom vagy acetilcsoport és

R_3 1–4 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben R_1 jelentése tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoport és R_2 jelentése acetil-csoport, egy (III) általános képletű rifamicin-SV-származékot vagy sóját, ahol R_1 , R_2 jelentése az előbbi és R_3 a tárgyi kör szerinti, melegítjük, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyekben R_1 jelentése tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoport, a többi helyettesítő jelentése pedig a tárgyi körben megadott, egy (I') általános képletű rifamicin-SV-származékot vagy sóját a megfelelő karbonsavval vagy ennek reakcióképes származékával acilezzük, a tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoport bevitelére, vagy

c) egy (IV) általános képletű rifamicin-SV-származékot, ahol R_1 , R_2 és R_3 a fenti, vagy sóját melegítjük,

és kívánt esetben egy fentiek szerint kapott (I) általános képletű vegyületben vagy sójában az R_1 8-acil-oxi-csoportot és/vagy az R_2 acetilcsoportot elszappanosítjuk és/vagy egy találmány szerint előállított (I) általános képletű szabad vegyületet sóvá, vagy egy találmány szerint előállított sót a szabad (I) általános képletű vegyületté vagy egy másik sóvá alakítunk át. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R_1 tri(1–4 szénatomos)alkil-acetil-csoport, és R_3 1–4 szénatomos alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R_1 pivaloilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R_3 metilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R_1 pivaloilcsoport, és R_3 metilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R_1 pivaloilcsoport, R_2 acetilcsoport és R_3 metilcsoport, azzal

jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R_1 hidrogénatom, R_2 acetilcsoport és R_3 metilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, ahol R_1 és R_2 hidrogénatom és R_3 metilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R_1 pivaloilcsoport, R_2 hidrogénatom és R_3 metilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

10. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás (I') általános képletű rifamicin-SV-származékok és sóik előállítására – e képletben R_1 jelentése pivaloilcsoport –, azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű rifamicin-SV-származékot vagy sóját – e képletben R_1 jelentése pivaloilcsoport, R_2 jelentése acetilcsoport és R_3 jelentése metilcsoport – melegítjük, és kívánt esetben a kapott szabad vegyületet sóvá és/vagy egy, a találmány szerinti eljárással előállított sót a szabad vegyületté vagy egy másik sóvá alakítunk át. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióelegyet 50–100 °C-ra melegítjük. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

12. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót izopropanolban, kb. 100 °C hőmérsékleten hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

13. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az izopropanolos reakcióelegyet az átalakulás megtörténteig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. (Elsőbbsége: 1987. 10. 27.)

14. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás (I') általános képletű rifamicin-SV-származékok és sóik előállítására – e képletben R_1 jelentése pivaloilcsoport –, azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű rifamicin-SV-származékot vagy sóját – e képletben R_1 jelentése pivaloilcsoport, R_2 jelentése acetilcsoport és R_3 jelentése metilcsoport –, melegítjük és kívánt esetben a kapott szabad vegyületet sóvá és/vagy egy, a találmány szerinti eljárással előállított sót a szabad vegyületté vagy egy másik sóvá alakítunk át. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióelegyet 50–180 °C-ra melegítjük. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

16. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióelegyet 100–170 °C-ra melegítjük. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

17. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 2-metoxi-etanolban 100–170 °C-on hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

18. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás (I'') általános képletű rifamicin-SV-származék és sói előállítására – e képletben R_1 jelentése pivaloilcsoport –, azzal jellemezve, hogy egy (III'') képletű rifamicin-SV-származékot

vagy sóját egy, a pivaloilcsoport bevitelére alkalmas acilezőszerrel acilezzük és kívánt esetben a kapott szabad vegyületet sóvá és/vagy egy, a találmány szerinti eljárással előállított sót a szabad vegyületté vagy egy másik sóvá alakítjuk át. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

19. Eljárás egy, az 1-18. igénypont bármelyike szerinti vegyület gyógyászati szempontból elfogadható só alakjában való előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk és a kapott szabad vegyületet vagy egy, a találmány szerinti eljárással előállított sót egy gyógyászati

szempontból elfogadható sóvá alakítunk át. (Elsőbbsége: 1988. 06. 30.)

- 5 20. Eljárás hatóanyagként az 1-18. igénypont bármelyike szerint előállított vegyületet szabad alakban vagy gyógyászati szempontból elfogadható só alakjában tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1-19. igénypont bármelyike szerint előállított vegyületet gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokkal együtt kikészítünk. (Elsőbbsége: 10 1988. 06. 30.)

(I)

