

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 365 B

(21) A bejelentés száma: 1879/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 04. 17.
(30) Elsőbbségi adatok:
182 645 1988. 04. 18. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 H 17/08
A 61 K 31/70

(40) A közzététel napja: 1989. 10. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 10. 28. SZKV 92/10

(72) Feltalálók:

Gidda, Jaswant Singh, Carmel, Indiana (US)
Kirst, Herbert Andrew, Indianapolis, Indiana (US)
Robertson, David Wayne, Greenwood, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(54) **Eljárás eritromicin-származékok és ilyen hatóanyagot tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

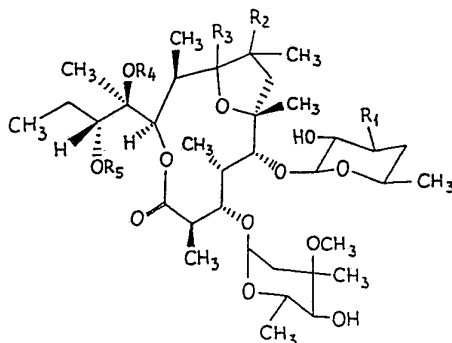
A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyü-
letek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előál-
lítására, ahol

R₁ jelentése -N(CH₃)₂ vagy [N(CH₃)₂R]⁺X⁻ csoport,
R 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-5 szénatomos alki-
nilcsoport,

R₂ és R₃ együtt egy kötést alkotnak,

R₄ és R₅ hidrogénatom vagy együttesen karbonilcso-
portot képeznek,

X⁻ halogenid-iont jelent, azzal a feltétellel, hogy ha
R₁ jelentése -N(CH₃)₂, R₄ és R₅ hidrogénatomtól
eltérő.



(I)

A találmány tárgya eljárás új gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként egy 12-tagú makrolid vegyületet tartalmaznak. E készítmények állatoknál különösen alkalmasak a gyomor-bélrendszer mozgási (motilitási) zavarainak kezelésére. A találmány keretében leírjuk az új vegyületeket és a gyomor-bélrendszer motilitási zavarainak vizsgálati módszereit is.

A gyomor-bélrendszer az elfogyasztott táplálékot jól összehangolt módon szállítja a szájnyílástól a végbélnyílás felé. A szállítást a körkörös izomrétegek kigyózó mozgása – perisztaltikus összehúzódása – végzi. A szállítás koordináltsága a központi és perifériás idegrendszer irányításának köszönhető.

A motilitási rendellenességek a perisztaltika csökkenéséhez, az áthaladás fokozódásához, a gyomor-bélrendszer működésének leállításához (ami például diabétiкус gyomorbénulásnál látható) vagy paralitikus bélelzáródáshoz vezethetnek. Egy gyakori hiba – amely az alsó nyelőcső rész haráncsíkkolt izomzatának csökkent feszülésekor lép fel – a gyomortartalomnak a nyelőcsőbe való ellenkező irányú mozgását okozza. E probléma nyelőcsőgyulladás kialakulásához vezethet.

A motilitási zavarok kórélettana kevésbé ismert, ezért e rendellenességek kezelésére ésszerű terápia sem áll rendelkezésre. A bénulásos bél motilitását fokozó farmakológiai szerek hasznosak egyes betegségek, mint emésztési zavar, gyomorbénulás, gyomor-nyelőcsővi visszaáramlás és sebészileg előidézett paralitikus bélelzáródás esetében. Ezenfelül motilitást serkentő szerek (ún. gasztroprokinetikus szerek) megkönnyítik a diagnosztikai eszközök behelyezését a gyomor-bélrendszerbe.

Jelenleg egy dopamin D2-receptor antagonistá benzamid származék, a metoklopramid az egyetlen hatóanyag, melyet az Egyesült Államokban alkalmaznak a motilitási zavarok kezelésére. A metoklopramid azonban mellékhatásokat okoz, amelyek között előfordulhat a prolaktintermelés fokozódása vagy akár mozgászavar kialakulása. Ezért nagy szükség van hatásos, szelektív és biztonságos szerekre a gyomor-bélrendszeri motilitás-zavarok kezeléséhez.

A makrolid antibiotikumok klinikai bevezetése óta ismeretes, hogy azok hasi görcsöket és hasmenést okozhatnak. Nincs tisztázva, hogy ezek a mellékhatások az antibiotikus hatás velejárá-e, vagy a gyomor-bélrendszer motilitása és kiválasztására kifejtett hatásuk következménye. Újabban Omura és munkatársai az eritromicin kémiai módosítása útján igyekeztek jobb gasztroprokinetikus tulajdonságokkal, de elhanyagolható baktériumellenes hatással rendelkező vegyületeket előállítani (J. Med. Chem. 30/11, 1941–1945, 1987; J. Antibiotics 38/11, 1631–1632, 1987; Ther. is 21st Cent. Jap. US. Cong. Pharm. Sci., Abstract No. 14, 1987; Interscience Conf. Antimicrob. Agents & Chemotherapy, Abstract No. 1149, 1985). Omura munkacsoportjának leírása szerint az előállított vegyületek nagyobb gasztroprokinetikus hatékonyságot mutatnak, mint az eritromicin. A leghatásosabb vegyület *in vitro* aktivitása azonban nem gátolható idegblockoló any-

gokkal (tetrodotoxin, TTX) vagy kolinerg muszkalin-szerű antagonistákkal (atropin).

A találmány szerint gyomor-bélrendszeri motilitás-zavarok kezelésére alkalmas új gyógyszerkészítményt állítottunk elő, amely makrociklusos gyűrűt tartalmazó (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaz, ahol R_1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport vagy $-[N(CH_3)_2R]^+X^-$ általános képletű csoport;

n 1–6 szénatomos alkil- vagy 2–5 szénatomos alkinilcsoport,

R_2 és R_3 hidrogénatomot jelent vagy együtt vegyértékkötést képeznek;

R_4 és R_5 hidrogénatom vagy együtt egy karbonilcsoportot alkotnak;

és X^- halogenid aniont jelent;

vagy ha R_1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport,

e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit.

A fenti vegyületek közül ismert az, ahol R_1 $-N(CH_3)_2$ csoport, és R_2 és R_3 vegyértékkötést képez, és R_4 és R_5 hidrogénatom. E vegyületet Kibwaga és munkatársai [J. Antibiotics, 40 (1): 1–6 (1987)] és J. Org. Chem. 52: 990–996 (1987)], illetve Kirst és munkatársai [J. Org. Chem. 52: 4359–4362 (1987)] ismeretik, és mint mikrobaellenes hatású anyagot írják le. A fenti hatástól igen távol eső gyomor-bélrendszeri motilitást befolyásoló hatást azonban nem említik.

Az (I) általános képletű vegyületek kémiaiailag és biológiailag eltérnek az Omura és munkatársai által leírt vegyületektől. Az (I) általános képletű vegyületek a gyomor-bélrendszeri motilitást kolinerg mechanizmus útján fokozzák, amely elsődlegesen érvényesül a normál bélben. E hatásmechanizmust az a tény igazolja, hogy az (I) általános képletű vegyületekkel serkentett gyomor-bélrendszeri motilitás atropinnal (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) gátolható. Ezenfelül a hatásos gasztroprokinetikus makrolidok kedvező tulajdonsága a minimális antibiotikus hatás.

Ezért a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a gyomor-bélrendszer motilitási zavarainak kezelésére használhatók.

Egy további vonatkozásban a találmány szerint egy új vegyületsoprotot állítunk elő, azaz olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol

R_1 jelentése $-N(CH_3)_2$ vagy $[N(CH_3)_2R]^+X^-$ csoport, 1–6 szénatomos alkil- vagy 2–5 szénatomos alkinilcsoport,

R_2 és R_3 hidrogénatom vagy együtt egy kötést alkotnak,

R_4 és R_5 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy együtt karbonilcsoportot alkotnak, és

X halogenid-iont jelent, azzal a feltétellel, hogy ha $R_1-N(CH_3)_2$ csoport, R_4 és R_5 hidrogénatomtól eltérő.

Az eljárást úgy végezzük, hogy

a) egy (II) általános képletű amkrolid vegyületet, ahol R_2 , R_3 , R_4 és R_5 a fenti, 1–6 szénatomos alkil- vagy 2–5 szénatomos alkinilcsoportot tartalmazó alkil- vagy 2–5 szénatomos alkinilcsoportot tartalmazó alkil- vagy 2–5 szénatomos alkinilcsoportot tartalmazó alkil-

b) egy (I) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2

és R_3 a fenti, és R_4 és R_5 hidrogénatom, karbonilezőszerrel reagáltatunk,

és kívánt esetben egy keletkezett vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítunk.

Egyes találmány szerinti származékokból sók, különösen savaddíciós sók képezhetők. E savaddíciós sók gasztroprokinetikus szerek és a találmány részét képezik. Egy másik vonatkozásban az ilyen sók közbenső termékeként használhatók például a találmány szerinti származékok elválasztásához és tisztításához. Ezenfelül a sók jobb vízdékonysággal rendelkeznek.

Jellemző alkalmas sók például a szerves és szervetlen savakkal, mint kénsavval, sósavval, foszforsavval és a fentebb felsorolt szerves savakkal ismert módon előállítható sók.

5 A gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók a találmány szerinti vegyületek különösen előnyös csoportját képezik. A gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók melegvérű állatok kemoterápiájában hasznosíthatók.

10 Jellemző (I) általános képletű vegyületeket tartalmaz az I. táblázat. E vegyületek részben ismertek.

I. táblázat

Jellemző (I) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X^c
1	$-N(CH_3)_2$	$-db^a-$		H	H	-
2	$-N(CH_3)_2$	$-db-$		$-C(=O)-^b-$		-
5	$-N(CH_3)_3^+$	$-db-$		H	H	I
6	$-N(CH_3)_2(CH_2C\equiv CH)^+$	$-db-$		H	H	Br
7	$-N(CH_3)_2(CH_2CH_2CH_2)^+$	$-db-$		H	H	Br
9	$-N(CH_3)_2[(CH_2)_3CH_3]^+$	$-db-$		H	H	Br

^a R_2 és R_3 együtt vegyértékkötést képeznek

^b R_4 és R_5 a karbonilcsoporttal együtt 5-tagú ciklusos karbonátot képeznek

Ezért azoknak a gyógyszerkészítményeknek az előállítására, amelyek hatóanyagként valamely új (I) általános képletű vegyületet és egy vagy több, gyógyszerészetileg elfogadható hordozót tartalmaznak, szintén a találmány részét képezik. E gyógyszerkészítmények orális vagy parenterális alkalmazásra szolgáló gyógyszerformában állíthatók elő a gyomor-bélrendszeri motilitás-zavarok gyógyászati vagy megelőző kezeléséhez. A találmány tárgya továbbá gyomor-bélrendszeri motilitási zavarok elleni, ismert (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása is. Például az (I) általános képletű vegyületek szokványos gyógyszerészeti hordozókkal és kötőanyagokkal keverhetők össze és tabletták, kapszulák, elixírek, szuszpenziók, szirupok, ostyák és hasonló formájában használhatók. A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó készítmények mintegy 0,1–90 tömeg%, általában mintegy 10–30 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

A készítmények szokásos hordozókat és kötőanyagokat tartalmazhatnak, így kukoricakeményítőt vagy zselatint, laktózt, szacharózt, mikrokristályos cellulózt, kaolint, mannitot, dikalcium-foszfátot, nátrium-kloridot és alginasavat. A találmány szerinti készítményekben szétesést elősegítő anyagokként például kroszkarmellóz-nátriumot, mikrokristályos cellulózt, kukoricakeményítőt, nátrium-keményítő-glikolátot és alginasavat használunk.

Tabletta kötőanyagokként arabmézga, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, polivinilpirrolidon (Povidone), hidroxipropil-metil-cellulóz, szacharóz, keményítő és etil-cellulóz alkalmazható. Síkosító anya-

30 gókként magnézium-sztearát vagy más fémsztearátok, sztearinsav, folyékony szilikon, talkum, viaszok, olajok és koloid kvasavak alkalmazhatók.

Ízesítő anyagokként borsosmenta, gaultéria olaj, cseresznyezamat vagy hasonlók használhatók.

35 Színező anyag hozzáadása útján a dózisforma megjelenése esztétikusabbá tehető vagy elősegítheti a termék azonosítását.

Intravénás (i) használathoz a vegyület vízdéható formáját egy vagy több, szokásosan használt intravénás folyadékban oldhatjuk és infúzió útján alkalmazzuk. Ilyen folyadék például a fiziológiás konyhasóoldat, Ringer-oldat vagy 5% szőlőcukoroldat.

40 Intramuszkuláris készítményekhez a vegyület alkalmas sóját, például a hidrokloridsót tartalmazó steril készítményt feloldhatjuk és gyógyszerészeti hígítóban, mint injekciókészítéshez használatos vízben, fiziológiás sóoldatban vagy 5% glukózoldatban alkalmazzuk. A vegyületből megfelelő oldhatatlan formát állíthatunk elő és szuszpenzióként alkalmazhatjuk vizes bázisban vagy gyógyszerészetileg elfogadható olajos bázisban, például hosszú láncú zsírsavészterben, mint etil-oleátban szuszpendálva.

50 Orális használathoz szilárd készítmények, mint tabletták és kapszulák különösen hasznosak. Nyújtott hatású vagy gyomorsaválló bevonattal ellátott készítmények is előállíthatók. Gyermekgyógyászati és geriátriai alkalmazáshoz szuszpenziók, szirupok és rágható tabletták különösen előnyösek.

55 A vegyület egységdózis formája alkalmas hígítóval készült oldat is lehet, amelyet steril, légmentesen lezárt ampulla tartalmazhat. Az egységdózisban a ve-

gyület koncentrációja változó lehet, így például mintegy 1–50%, függően a használt vegyülettől és annak oldékonyságától, valamint az orvos által javasolt dózistól.

Egy további vonatkozásban a találmány eljárást is tartalmaz állatok gyomor-bélrendszeri motilitás-zavarainak kezelésére. A „kezelés” meghatározás úgy a rendellenesség megelőzését, mint a megbetegedett gazdaállat betegségének kezelését jelenti. Az eljárás során az állatnak hatásos mennyiségű találmány szerinti vegyületet adunk be. A vegyület vagy a megfelelő gyógyszerészeti elfogadható só hatásos adagja általában mintegy 0,02 és 100 mg/kg közé esik. Előnyös dózis a mintegy 0,05–50 mg/kg vegyület. Felnőtt embernél jellemző napi dózis a mintegy 50 mg–0,5 g.

Az eljárás során a vegyület egyedi napi dózisként vagy elosztott dózisok formájában alkalmazható. A kezelési menetrend megkívánhatja a hosszabb időn át tartó, például néhány napi vagy néhány heti alkalmazást. Az alkalmazott dózis mennyisége, vagy a beadott összmennyiség különböző tényezőktől függ, így a betegség természetétől és súlyosságától, továbbá a beteg korától és általános egészségi állapotától. A kezelés kényelmesen végrehajtható a vegyület orális alkalmazása útján, tablettákat, kapszulákat, szuszpenziókat, szirupokat és hasonlókat használva. A vegyület más módszerekkel, például végbélkúpok formájában vagy parenterálisan iv. infúzió útján is alkalmazható.

A találmány bemutatására szolgálnak a következő, a találmány hatókörét nem korlátozó példák.

A találmány szerinti termékek kromatográfiás tisztítását szilikagélén végezzük „flash”-kromatográfiás eljárásokat (E. Merck 60 szilikagél, 230–400 mesh) vagy Waters Model 500 Prep LC rendszert használva.

A vegyületek tisztítását addig folytatjuk, amíg vékonyréteg-kromatográfiás (TLC) és proton mágneses rezonancia elemzés alapján homogénné váltak.

1. preparálás

8,9-Anhidro-eritromicin-6,9-hemiketál

Eritromicin (20,0 g, 27,3 mmól) jégecettel (100 ml) készült oldatát szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Lassan, részletekben 5 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Minden hozzáadás után a keveréket szobahőmérsékletre hűtjük le. Kicsapás után a keveréket kétszer diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, szárítjuk (nátrium-szulfát), szűrjük és bepároljuk. A nyersterméket (18,9 g) preparatív nagyteljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC) (diklór-metán – 75% metanol + 0,5% diklór-metános ammónium-hidroxid-oldat lineáris gradiense) tisztítva a címben szereplő vegyületet állítjuk elő (13,2 g, 68%) fehér, szilárd anyag formájában.

1. példa

Az I. vegyület előállítása

8,9-Anhidro-eritromicin-6,9-hemiketál (10,0 g, 60

14 mmól) metanollal (200 ml) készült oldatát kálium-karbonáttal (1,9 g, 14 mmól) kezeljük, és a keveréket 90 percen át visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékot összerázzuk diklór-metánnal és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal. A szerves réteget bepárolva 9,6 g fehér habot kapunk. A habot preparatív HPLC-vel tisztítva (diklór-metán – 75% metanol + 0,5% diklór-metános ammónium-hidroxid-oldat lineáris gradiense) I. vegyületet kapunk (5,4 g, 54%) fehér, szilárd anyag alakjában. FDMS m/e: 715 (M + H).

2. példa

Az (I) általános képletű vegyületek aktivitása

A gyomor és a patkóbél motilitását standard technikák segítségével regisztráljuk (Bass P. és Wiley J. N., Am. J. Physiol., 208, 908–913, 1965). Röviden, mindkét nemhez tartozó, 1,0–1,5 kg testsúlyú menyéteket pentobarbitállal (30 mg/kg, ip.) érzéstelenítünk. Az érzéstelenítést szükség szerint pentobarbitál bólusz dóziséval (5 mg/kg, iv.) tartjuk fenn. Minden állatot kényszer nélkül hagyjuk lélegezni a légcsőbe bevezetett csövön át. A torlokati artériát és vénát kanüláljuk a vérnyomás regisztrálása és a vizsgálandó anyagok befecskendezése céljából. A testhőmérsékletet melegvízes köpeny segítségével tartjuk állandó szinten. Hasi bemetszés útján feltárjuk a gyomrot és a patkóbél proximális részét. A gyomorkapu záróizmától proximálisan, illetve disztálisan 2 cm-re nyúlásmérő eszközöket (R. B. Products, Wisconsin) erősítünk a gyomor és a patkóbél savóshártyás felszínéhez. A nyúlásmérőket úgy irányítjuk, hogy csak a körkörös izomrétegben ébredő erőt regisztrálja, mint-hogy ezen izomréteg összehúzóási aktivitása vezet az elfogyasztott táplálék előrehaladásához. A hasüreget ruhaszáritó csipesszel összezárjuk és a feszülésmérővel mért értéket szalagíró készülékkel regisztráljuk.

A vegyületeket 50% dimetil-szulfoxidban oldjuk és naponta állítunk elő friss oldatokat. A bólusz injekciót gyorsan adjuk be és a szer iv. bejutását még 0,5 ml fiziológiás konyhasóoldat utólagos befecskendezésével biztosítjuk. A dózisok beadása között legalább 5 perces szünetet tartunk. Ha azonban a motilitás nem éri el az előkezelési szintet, nagyobb szünetet tartunk, de ez nem haladja meg a 10 percet. A kísérlet végén az állatokat T-61 bólusz dóziséval (körülbelül 1 ml) megöljük.

Az összehúzóadások számát és amplitúdóját a bólusz injekciót követő 1 percen át kézilég határozzuk meg. Az összes válasz amplitúdóját átlagoljuk és gramm feszítés/perc formájában fejezzük ki. Statisztikai elemzést nem végzünk. A legtöbb vegyületet 10 µg/kg „screenelési” dózisban teszteljük, az első vegyületnél azonban meghatározzuk a dózis/hatás görbét.

A II. táblázat jellemző (I) általános képletű vegyületeknek a gyomor körkörös izomrétegében létrejött feszítésre gyakorolt hatását mutatja.

II. táblázat
(I) általános képletű vegyületek hatása a
gyomor-bélrendszer motilitására

Vegyület ^a	Dózis iv., µg/kg	Képződött feszülés, g/min
Eritromicin	100	1,40
1	7	1,40
1	10	2,15
1	30	3,45
2	20	2,95
5	10	6,97
6	20	1,80

^aAz I. táblázat vegyület-számai

3. példa

(I) általános képletű vegyületet tartalmazó jellemző
tablettá készítményt állítunk elő a következőképpen:

Adalékok	Tömegrészek
1. vegyület	250
Polivinilpirrolidon	35
Mikrokristályos cellulóz	35
NaOH (gyógyszertári minőség)	0,36
Kálium-foszfát	1,32

A komponenseket összekeverjük és 0,1 rész vízzel
együtt szemcsésítjük. A szemcséket szárítjuk, 12 mesh
lyukbőségű szitán átszítaljuk és a következő adalékok-
kal keverjük össze:

Adalék	Tömegrészek
1. vegyület szemcséi	320
Nátrium-citrát – víz (1/2)	300
Magnézium-sztearát	5

Összekeverés után tablettákat állítunk elő.

4. példa

(I) általános képletű vegyületet tartalmazó jellemző
intravénás készítményt állítunk elő a 6. vegyületet hígí-
tott (50%) dimetil-szulfoxidban oldva.

5. példa

A 2. vegyület előállítása

Eritromicin-enol-étert (500 mg, 0,7 millimól) és eti-
lén-karbonátot (1,0 g, 11,4 mmól) 1,2-dimetoxi-etán-
ban (25 ml) oldunk és az oldatot kálium-karbonáttal
(500 mg, 3,6 mmól) kezeljük. A kapott keveréket a
nedvesség kizárása mellett visszafolyatás közben for-
raljuk. 19 óra múlva ismét etilén-karbonátot (500 mg,
5,7 mmól) adunk a reakcióelegyhez és a melegítést
7 órán át folytatjuk. A keveréket metilén-dikloriddal
(50 ml) hígítjuk és vízzel extraháljuk (3 × 100 ml). A
metilén-kloridos oldatot szárítjuk (Na₂SO₄) és szárazra
pároljuk. A maradékot „flash” szilikagél oszlopon kromatografáljuk
1 liter CH₂Cl₂ – CH₂Cl₂-Me-
OH/NH₂OH (92,5:7,5:0,5) gradienst, majd 1 liter
utóbb említett oldószerkeletet használva. Két terméket
kapunk; a magasabb R_f értékű 92 mg termék eritromi-
cin-enol-éter-karbonáttal azonos.

A második 2. vegyület kitermelése 215 mg.

IR (CHCl₃): 1796, 1727 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,19 (d, H-11), 4,16 (dd, H-13
átfedve H-3-mal), 1,58 és 1,56 (2s, 8-Me és 12-Me)

5 FDMS: m/e = 741 (M⁺)

6. példa

A 6. vegyület előállítása

10 Az 1. vegyületet (1,0 g, 1,4 mmól) kloroformban
oldjuk (20 ml) és hozzáadunk 12,6 ml 80% propargil-
bromid-oldatot (toluolos oldat). Az elegyet 25 °C-on
3 órán át keverjük és az oldószeret vákuumban lepárol-
juk. A maradékot kloroformban (5 ml) oldjuk. Teljes
kicsapódásig dietil-étert adunk hozzá. A szilárd anya-
got leszűrjük és kétszer átkristályosítjuk (kloroform,
éter). A terméket 25 °C-on 18 órán át szárítva 827 mg
15 (70,8%) 6. vegyületet kapunk szürkésfehér por alakjában.

Elemanalízis:

20 számított: C: 57,55 H: 8,21 N: 1,68 Br: 9,57;

talált: C: 56,79 H: 8,02 N: 1,72 Br: 9,39%.

FDMS: m/z⁺ 754 (M-Br), 715 (M-propargil-bromid)

¹H-NMR (300 MHz): N(CH₃)₂ eltolódás δ 2,26-ról δ
3,49-re (6 proton).

7. példa

Az 5. vegyület előállítása

50 Az 5. vegyületet a 6. vegyülethez hasonlóan állítjuk
elő, kiindulási anyagként kloroformban (2 ml) oldott 1.
vegyületet (200 mg) és metil-jodidot (80 µl) használva.
Kétszer átkristályosítva 85 mg (35,4%) terméket ka-
punk sárgásbarna szilárd anyag formájában.

FDMS: m/z⁺ 750 (M-1), 715 (M-CH₃J)

¹H-NMR (300 MHz): N(CH₃)₃ δ 3,50 (9 proton).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy
40 gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol
R₁ jelentése -N(CH₃)₂ vagy [N(CH₃)₂R]⁺X⁻ csoport,
R I-6 szénatomos alkil- vagy 2-5 szénatomos alkil-
nilcsoport,

R₂ és R₃ együtt egy kötést alkotnak,

45 R₄ és R₅ hidrogénatom vagy együttesen karbonilcso-
portot képeznek,

X⁻ halogenid-iont jelent,

azzal a feltétellel, hogy ha R₁ jelentése -N(CH₃)₂,
R₄ és R₅ hidrogénatomtól eltérő,

50 azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű makrolid vegyületet,
ahol R₂, R₃, R₄ és R₅ a fenti, 1-6 szénatomos alkil-
vagy 2-5 szénatomos alkinilcsoportot tartalmazó alkil-
vezérszerrel reagáltatunk, vagy

55 b) egy (I) általános képletű vegyületet, ahol R₁, R₂
és R₃ a fenti, és R₄ és R₅ hidrogénatom, karbonilező-
szerrel reagáltatunk,

és kívánt esetben egy keletkezett vegyületet gyógy-
szerészetileg elfogadható sójává alakítunk.

60 2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal

jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 az 1. igénypontban megadott, gyógyszerkészítésnél szokásos segédanyagokkal szokásos dózisformává alakítunk.

3. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó – ahol R_1 jelentése $-N(CH_3)_2$ csoport,

R_2 és R_3 együtt vegyértékkötést képeznek, és R_4 és R_5 hidrogénatom, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az önmagában ismert módszerekkel előállított hatóanyagot egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval összekeverve gyomor-bélrendszeri motilitási zavarok elleni készítménnyé dolgozzuk fel.

5

