

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 337 A9

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00662
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
823 490 1992. 01. 21. US
944 150 1992. 09. 11. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 H 17/08

A 61 K 31/71

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 656.462 országkódja: AU
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1993. 01. 19.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Lartey, Paul, A., Wadsworth, Illinois (US)
Nellans, Hugh N., Mundelein, Illinois (US)
Klein, Larry L., Lake Forest, Illinois (US)
Faghih, Ramin, Lake Forest, Illinois (US)

(73) Szabadalmas:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park,
Illinois (US)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

4"-Dezoxieritromicin-származékok

Az átmeneti oltalom az 1–12. igénypontokra vonatkozik.

Ez a bejelentés a függő, 1992. január 21-én benyújtott, 07/823 490 alapszámú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés részbeni folytatása.

MŰSZAKI TERÜLET

Ez a találmány az eritromicin A és B új 4"-dezo-eritromicin-származékaira, e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, továbbá ezek alkalmazására vonatkozó gyomor-bélcsatorna-megbetegedések kezelésében, valamint diagnosztikai és gyógyászati eszközök proximális vékonybélbe helyezésének megkönnyítésében. A találmányban alkalmazott szintetikus közbenső termékek is a találmány tárgyát képezik.

A TALÁL MÁNY HÁTTERE

A tápláló vagy gyomor-bélcsatorna [gastrointestinális (GI) csatorna] elsődleges szerepe a szervezet kiegyensúlyozott ellátása vízzel, elektrolitokkal és tápanyagokkal. Ennek megvalósítása céljából a tápláléknak a GI csatorna hosszában megfelelő sebességgel kell mozognia, hogy az emésztés, felszívódás és kiválasztás megtörténjék. Normális körülmények között a táplálék a GI csatornában jól koordinált módon mozog azon előrehajló mozgás hatására, amelyeket a simaizomkötegek összehúzódásai közvetítenek; ezeket vándorló izoelektromos komplexek néven ismerik, és a folyamatot általában perisztaltikának hívják.

A normális mozgáskészség hiánya krónikus, fájdalmas és kimerítő betegségek kialakulásához vezethet. Így például egy nem teljesítőképes vagy gyenge nyelőcső-záróizom azt eredményezheti, hogy az elfogyasztott táplálék gyakran visszafolyik a gyomorból a nyelőcsőbe, és ez nyelőcsőgyulladásához vezethet. A prokinetikus szerek (amelyeket mozgáskészség-fokozó szereknek is neveznek) a nyelőcső-visszafolyás kezelésében felhasználhatók, mert: (a) fokozzák a nyelőcső alsó záróizmának a nyomását és ezzel a visszafolyást gátolják; (b) növelik a nyelőcső-perisztaltika erejét, így elősegítik a táplálék teljes eltávozását a nyelőcsőből a gyomorba; és (c) fokozzák a gyomor ürülését, ezáltal az esetlegesen visszaáramló tömeget tovább csökkentik.

Fennáll azonban az igény az e betegség kezelésében alkalmazható, javított tulajdonságú prokinetikus hatóanyagokra. A jelenleg alkalmazott kolinérgiás gyógyszerek, így a betanechol, valamint dopamin-receptor-blokkoló hatóanyagok, például a metoklopramid – komoly hátrányokkal járhatnak. A betanecholt például idős betegek esetében kerülni kell; a metoklopramid terápiás indexe szűk, kifejezett központi idegrendszeri (CNS) mellékhatások kísérik, és ismert, hogy a prolaktin felszabadulását serkenti.

A prokinetikus hatóanyagokkal végzett kezelés olyan betegeknek is javára válhat, akik más, a GI mozgás készségével kapcsolatos megbetegedésekben szenvednek. Ilyen betegségek például a gyomor késleltetett ürülése, diabétesz gyomorparézis, étvágytalanság, az epehólyag pangása, a műtét által előidézett bélgyengeség következtében fellépő bélelzáródás, valamint krónikus székrekedés (a vastagbél renyhesége). Ezenfelül a prokinetikus hatóanyagok elősegíthetik diagnosztikai

és terápiás eszközök, például bélen át tápláló csövek bevezetését a proximális vékonybélbe.

Egy további, kevésbé általános, de nagyon fájdalmas és roncsoló, GI mozgáskészségével kapcsolatos megbetegedés a bél krónikus pszeudo-elzáródása. Olyan betegek, akiket súlyosan érint ez a probléma, az orális táplálkozást nem képesek elviselni, és teljes mértékben parenterális táplálást igényelnek. E betegség kezelésében is alkalmazzák a metoklopramidot és a betanecholt, azonban gyakran lehangoló eredményekkel. A prokinetikus hatóanyagok nemcsak az ezen betegséggel együttjáró kellemetlen állapot megkönnyítésében lehetnek alkalmasak, hanem súlyos esetekben esetleg felhasználhatók a kezelés megkönnyítésére, a GI csatorna felső részének nyomásmentesítésére orr-gyomor-csővön végzett felszívás útján. Kimutatták, hogy a prokinetikus szer alkalmazásával fokozott gyomormozgékonyosság a szükséges csövek vékonybélbe helyezését elősegíti.

Ismertek makrociklusos lakton (makrolid) szerkezetű prokinetikus hatóanyagok. Így például J. S. Gidda és munkatársai az 1990. január 3-án publikált, 0 349 100 számú európai szabadalmi bejelentésben a gyomor-bél-mozgékonyosság fokozására alkalmazható 12-tagú makrolideket ismertetnek. S. Omura és Z. Itoh az 1987. június 30-án közzétett 4 677 097 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, az 1987. március 25-én publikált 215 355 számú európai szabadalmi bejelentésben, valamint az 1987. március 11-én publikált 213 617 számú európai szabadalmi bejelentésben az eritromicin A, B, C és D olyan származékait írják le, amelyek az emésztőcsatorna összehúzódó mozgásának serkentőiként alkalmazhatók. Továbbá T. Sunazuka és munkatársai [Chem. Pharm. Bull. 37 (10), 2701–2709 (1989)] a 8,9-anhidroeritromicin A 6,9-hemiacetál és 9,9-dihidroeritromicin A 6,9-epoxid olyan kvaterner mozgását serkentő hatásuk van. Ezen irodalmi közlemények egyike sem ismertet azonban 4"-dezoeritromicin-származékokat; így e közleményekben leírt vegyületek különböznek a jelen találmányban közölt vegyületektől, ahol új, N-szubsztituált 4"-dezoeritromicin-származékokat írunk le, melyek meglepően erős prokinetikus hatással rendelkeznek.

Az eritromicin 4"-dezoiszármazékait antibakteriális hatóanyagokként ismertetik: S. Morimoto és munkatársai az 1989. május 23-án megjelent 4 833 236 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban; H. Faubl és munkatársai az 1987. február 3-án megjelent 4 640 910 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban; valamint L. A. Freiberg és munkatársai az 1987. július 21-én megjelent 4 681 872 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Ezek a közlemények nem valószínűsítik, hogy a 4"-dezoeritromicin-származékoknak prokinetikus hatásuk van. Mi azt találtuk, hogy a 4"-dezoeritromicin N-szubsztituált származékainak magas fokú prokinetikus hatásuk van. Ez a megfigyelés tett lehetővé olyan, terápiás szempontból alkalmazható hatóanyag előállítását, amelynek csökkent mértékű mellékhatása van.

A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

A jelen találmány egyik vonatkozásában az (I) általános képletű makrociklusos, prokinetikus hatóanyagokat és azok gyógyászati szempontból elfogadható sóit szolgáltatja, ahol a képletben a szaggatott vonal adott esetben egy C₈ és C₉ közötti második kötést jelent.

Az (I) általános képletben R¹ és R¹¹ közül az egyiknek a jelentése hidrogénatom, a másik metilcsoportot jelent. Alternatív módon R¹¹ jelentése metilcsoport, és R¹ hidroxilcsoportot jelent, vagy R⁵-tel és azon szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, ciklusos karbonátot is képezhet.

Az (I) általános képletben R² és R³ jelentése egymástól függetlenül: hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, halogénatommal szubsztituált rövidszénláncú alkil-, cianocsoporttal szubsztituált rövidszénláncú alkil-, hidroxilcsoporttal szubsztituált rövidszénláncú alkilaminocsoporttal szubsztituált rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil-, rövidszénláncú cikloalkil-, rövidszénláncú cikloalkil-metil- vagy benzilcsoport; vagy R² és R³ együtvéve -(CH₂)_n- csoportot is képezhet, ahol n értéke 2-6, s így azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-7-tagú heterociklusos csoportot is alkothatnak.

Az (I) általános képletben R⁴ vagy hiányzik, vagy jelentése rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, rövidszénláncú alkinil- vagy benzilcsoport; ha jelen van, akkor R⁴-et gyógyászati szempontból elfogadható ellenion kíséri, s így kvaterner ammóniumsót képez.

Az (I) általános képletben R⁵ jelentése hidroxilcsoport vagy -OR⁹ csoport, amelyben R⁹ jelentése rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkanoil- vagy -S(O)₂CH₃ csoport; vagy R⁵ R¹-vel és azon szénatomokkal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy gyűrűs karbonátot is alkothat.

Az (I) általános képletben R⁶ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

Az (I) általános képletben R⁷ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Egy másik vonatkozásában a jelen találmány olyan gyógyszerkészítményt szolgáltat a gasztrointesztinális csatorna összehúzódó (kontraktilis) mozgásának a serkentésére, amely egy találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászati lag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

Egy további vonatkozásában a jelen találmány módszert szolgáltat olyan betegségek kezelésére, amelyekre a gyomor-bélrendszer károsodott mozgásképesége jellemző, ilyenek: a nyelőcső-visszafolyás, a diabéteszes gyomorparézis, pediátriás gyomorparézis, műtét utáni paralitikus bélelzáródás, a bél pszeudo-elzáródása, az epehólyag pangása, étvágytalanság, gyomorhurut, hányás és krónikus székrekedés. Ez a kezelési módszer abban áll, hogy egy ilyen kezelésre szoruló embernek vagy alacsonyabb rendű emlősnek egy találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk. Egy közelálló vonatkozásában a jelen találmány módszert szolgáltat diagnosztikai és terápiás be rendezés, például a vékonybél proximális részébe vezetett, bélen át tápláló csövek elhelyezésének a meg-

könnyítésére, ami abban áll, hogy egy ilyen kezelésre szoruló ember vagy alacsonyabb rendű emlősállat számára egy találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

5 Egy még további vonatkozásában a jelen találmány eljárást biztosít a fenti vegyületek előállítására, ami egy vagy több, következő lépésből áll: (i) egy eritromicin 4''-(tio-karbonil)-imidazolil-származékát trisz(trimetil-szilil)-szilánnal reagáltatjuk a megfelelő 4''-de-zoxieritromicin-származék kialakítására alkalmas kör-
10 rülmények között; (ii) egy eritromicin-3'-(N-dezmetil)-hemiketál-származékát valamilyen alkil-halogeniddel, például etil-jodiddal és egy térbelileg gátolt bázissal, például diizopropil-etil-aminnal reagáltatjuk a megfe-
15 lelő 3'-(N-dezmetil-3'-(N-etil)-hemiketál-eritromicin-származék kialakítására alkalmas körülmények között.

A TALÁLMÁNY RÉSZLETES LEÍRÁSA

A jelen találmány tárgya az (I) általános képletű, új
20 vegyületek és azok gyógyászati lag elfogadható sói, amelyek gyomor-bélrendszeri prokinetikus hatóanya-
gok. Kimutattuk, hogy e vegyületek meglepően hatáso-
san növelik a motilitást, azonban antibakteriális hatá-
suk – in vitro szűrővizsgálatokban – minimális. Továb-
25 bá, a találmány szerinti vegyületeket in vivo is tesztel-
tük, és azt találtuk, hogy váratlan mértékű biológiai
értékelésüléssel rendelkeznek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyüle-
tek közül előnyösek azok, amelyekben R¹¹ metilcso-
30 portot jelent, és különösen előnyösen R¹ pedig hidro-
génatomot, ezek tehát eritromicin B származékok.
Előnyösek továbbá azon (I) általános képletű vegyü-
letek is, amelyekben R⁴ hiányzik, és/vagy amelyek-
ben R² és R³ közül az egyik jelentése hidrogénatom
35 vagy (metilcsoporttól eltérő) rövid szénláncú alkil-
csoport. További (I) általános képletű találmány sze-
rinti vegyületek azok, amelyekben: (i) R⁵ jelentése
hidroxilcsoport; (ii) R⁶ jelentése hidrogénatom;
és/vagy (iii) R⁷ jelentése metilcsoport.

40 A találmány szerinti vegyületek képviselői például
a következő eritromicin-származékok:
8,9-anhidro-4''-de-zoxieritromicin A-6,9-hemiketál;
8,9-anhidro-4''-de-zoxieritromicin B-6,9-hemiketál;
8,9-anhidro-4''-de-zoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin A-
45 6,9-hemiketál;
8,9-anhidro-4''-de-zoxi-3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-
eritromicin A-6,9-hemiketál;
8,9-anhidro-4''-de-zoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin A-
6,9-hemiketál-bromid;
50 8,9-anhidro-4''-de-zoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin B-
6,9-hemiketál;
8,9-anhidro-4''-de-zoxi-3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-
eritromicin B-6,9-hemiketál;
8,9-anhidro-4''-de-zoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin B-
55 6,9-hemiketál-bromid;
9-dezoxo-4'',6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-eritromicin A;
9-dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4'',6-didezoxi-8-epi-6,9-
epoxi-eritromicin A;
9-dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4'',6-didezoxi-8-epi-3'-(N-
60 etil)-6,9-epoxi-eritromicin A;

9-dezoxo-4'',6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin A-bromid;

9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A;

9-dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A;

9-dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-3'-(N-etil)-eritromicin A; valamint

9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin A-bromid.

A jelen találmány szerinti reprezentatív, különösen előnyös vegyület a 8,9-anhidro-4''-dezoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin B-6,9-hemiketál és a 8,9-anhidro-4''-dezoxi-3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-eritromicin B-6,9-hemiketál.

Az „aminocsoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoport” fogalma e leírásunkban az alábbiakban definiált, egy vagy két aminocsoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoportra vonatkozik.

A „cianocsoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoport” fogalma e leírásunkban az alábbiakban definiált, cianocsoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoportra vonatkozik.

A „halogénnel szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoport” fogalma e leírásunkban az alábbiakban definiált, egymástól függetlenül a fluor, klór, bróm és jód közül választott egy vagy két halogénatommal szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoportra vonatkozik.

A „hidroxilcsoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoport” fogalma e leírásunkban az alábbiakban definiált, egy vagy két hidroxilcsoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkilcsoportra vonatkozik.

A „rövid szénláncú alkanoilcsoport” fogalma e leírásunkban $-C(O)R^{10}$ általános képletű csoportra vonatkozik, ahol R^{10} metil- vagy etilcsoportot jelent.

A „rövid szénláncú alkenilcsoport” fogalma e leírásunkban olyan 3–8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportra vonatkozik, amely egy kettős kötést tartalmaz, vagy, ha 6–8 szénatomos, akkor adott esetben egy második kettős kötést tartalmazhat; ez magában foglalja – azonban korlátozás nélkül – az allil-, propenil- és hasonló csoportokat.

A „rövid szénláncú alkilcsoport” fogalma e leírásunkban 1–8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, telített szénhidrogéncsoportra vonatkozik; ez magában foglalja – azonban korlátozás nélkül – a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, izobutil-, terc-butil- és ezekhez hasonló csoportokat.

A „rövid szénláncú alkinilcsoport” fogalma e leírásunkban olyan 3–8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogéncsoportra vonatkozik, amely egy hármas kötést tartalmaz; ezek közé tartozik – azonban korlátozás nélkül – a propinilcsoport és hasonló csoportok.

A „rövid szénláncú cikloalkilcsoport” fogalma e leírásunkban 3–7 szénatomos, telített, gyűrűs szénhidrogéncsoportra vonatkozik; ezek közé tartozik – azonban korlátozás nélkül – a ciklopropil-, ciklobutilcsoport és hasonló csoportok.

A „rövid szénláncú cikloalkil-metil csoport” fogalma e leírásunkban a fentiekben definiált, rövid szénlán-

cú olyan cikloalkilcsoportra vonatkozik, amely metilcsoport útján kapcsolódik, ezek közé tartozik – azonban korlátozás nélkül – a ciklopropil-metil-, ciklobutil-metil-csoport és hasonló csoportok.

5 A „gyomor késlekedő ürítése” fogalom e leírásunkban a gyomortartalomnak a vékonybél irányában végbemenő olyan, lassú ürülésére vonatkozik, amelyet nem a gyomorkapu mechanikus elzáródása idéz elő. Súlyos gyomor-mozgáshiányban szenvedő betegek kezelhetetlen hányinger, hányás és gyomorpangás következtében cselekvésképtelenné válhatnak. Ez fiatal betegen a növekedés megszűnéséhez vagy jelentős súlyvesztéshez, felnőtt betegen rosszulápláltsághoz vezethet [v. ö.: „Medicine for the Practicing Physician, Second Edition”, szerk. J. Willis Hurst, Butterworth Publishers, Boston (1988) 1364–1366 old.].

15 A „gyomorparézis” fogalma e leírásunkban a gyomor bénulására vonatkozik.

20 A „bél álelzáródása” fogalom e leírásunkban székrekedéssel, kólikus fájdalommal és hányással jellemezhető állapotra vonatkozik, azonban hasi műtét során látható, szervi elzáródás bizonyítéka nélkül.

25 A „paralitikus vagy adinamiás bélelzáródás” fogalma e leírásunkban olyan bélelzáródásra vonatkozik, amely a bélmozgékonyosság gátlásából ered.

A „nyelőcső-visszafolyás” fogalma e leírásunkban a nyelőcső olyan gyulladására vonatkozik, amely a gyomortartalomnak nyelőcsőbe végbemenő, gyakori vagy krónikus visszafolyásának az eredménye.

30 A „gyógyászati (gyógyászati szempontból) elfogadható sókon” az (I) általános képletű vegyületek olyan savaddíciós sóit értjük, amelyek a józan orvosi megítélés határai között emberek vagy alacsonyabb rendű állatok szöveteivel érintkezve káros toxicitást, ingerlő hatást, allergiás választ és ehhez hasonló tüneteket nem idéznek elő, ésszerű javulás/rizikó hányadost mutatnak, és tervezett alkalmazásuk szempontjából hatásosak.

40 A gyógyászati (elfogadható) sók a szakterületen jól ismertek. Így például S. M. Berge és munkatársai a gyógyászati (alkalmazható) sókat részletesen leírják [J. Pharmaceutical Sciences 66, 1–19 (1977)]. Gyógyászati (elfogadható, nemtoxikus savaddíciós) sók például egy aminocsoportnak szerves savakkal – amilyen a hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, foszforsav, kénsav vagy perklórsav – vagy szerves savakkal – amilyen az ecetsav, oxálsav, maleinsav, borkősav, citromsav, borostyánkősav vagy malonsav – alkotott sói, vagy más módszerek alkalmazásával kialakított, például ioncsere útján képzett sók. További, gyógyászati (elfogadható) sók közé tartoznak: a nitrát, hidrogén-szulfát, borát, formiát, butirát, valerát, 3-fenil-propionát, kamforát, adipát, benzoát, oleát, palmitát, sztearát, laurát, laktát, fumarát, aszkorbát, aszparaginát, nikotinát, p-toluolszulfonát, kámforszulfonát, metánszulfonát, 2-hidroxi-etán-szulfonát, glükonát, glükohéptonát, laktobionát, glicero-foszfát, pektinát, lauril-szulfát, alginát, ciklopentán-propionát, diglükonát, dodecil-szulfát, etánszulfonát, hemiszulfát, heptonát, hexanoát, 2-naf-talinszulfonát, pamoát, perszulfát, pivalát, propionát, 60 undekanoát és ezekhez hasonló sók, amelyek szokásos

módszerekkel állíthatók elő. Az alkáli- és alkáliföld-fémek képviselői például a nátrium-, kalcium-, kálium-, magnéziumsók és hasonló sók. Ha R^4 jelen van, akkor az így kialakult kvaterner ammóniumsó-vegyületek gyógyászatilag elfogadható ellenionjai például a halogenidok (különösen a bromid és jodid), hidroxid, karboxilát, szulfát, foszfát, nitrát, rövid szénláncú alkil-szulfonát és aril-szulfonát ellenionok.

A „gyógyászatilag elfogadható vivőanyag” fogalma e leírásunkban bármilyen típusú, nemtoxikus, inert, szilárd, félszilárd vagy folyékony töltőanyagot, hígítószer, kapszulázó anyagot vagy kikészítési segédanyagot jelent. A gyógyászatilag elfogadható vivőanyagokként alkalmas anyagok például a következők: cukrok, így a laktóz, glükóz és szacharóz; keményítők, így a kukoricakeményítő és burgonyakeményítő; cellulóz és származékai, például a nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz, etil-cellulóz és cellulóz-acetát; tragakantapor; maláta; zselatin; talkum; kötőanyagok, így a kakaóvaj és a végbélkúpban használt viaszok; olajok, így a földimogyoróolaj, lenmagolaj, sáfrányolaj, szézámolaj, olívaolaj, kukoricaolaj és szójaolaj; glikolok, például a propilénglikol; poliolkok, így a glicerin, sorbit, mannit, vagy a polietilénglikol; észterek, így az etil-oleát és etil-laurát; agar; pufferanyagok, például a magnézium-hidroxid és alumínium-hidroxid; alginsav; pirogénmentes víz; izotóniás konyhasóoldat; Ringer-oldat; etanol; valamint foszfát-pufferoldatok; és egyéb, nemtoxikus, összeegyeztethető anyagok, amelyeket a gyógyszerkészítményekben alkalmaznak. A készítményekben továbbá – a kikészítő megítélése szerint – nedvesítőszerek, emulgeáló- és kenőanyagok, például nátrium-lauril-szulfát és magnézium-sztearát, valamint színezőszerek, felszabadulást elősegítő szerek, bevonatanyagok, édesítő-, ízesítő- és illatosítószerek, tartósítószer és antioxidánsok is lehetnek.

Egy találmány szerinti vegyület „gyógyászatilag hatásos mennyiségén” a vegyületnek olyan mennyiségét értjük, amely elegendő egy gyomor-bélrendszeri megbetegedés kezelésére bármely orvosi kezelés során felmerülő, ésszerű javulás/rizikó hányados alapján. Érthető azonban, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek és készítmények összes, napi adagját a gondozó orvos fogja eldönteni a józan orvosi megítélés határain belül. Bármely adott beteg esetében a specifikus, gyógyászatilag hatásos dózisszint számos különböző tényezőtől függ, ilyenek: a kezelésre szoruló kóros állapot és a kóros állapot súlyossága; specifikusan alkalmazott vegyület aktivitása; az adott esetben alkalmazott készítmény; a beteg kora, test-súlya, általános egészségi állapota, neme és étrendje; az adagolás időpontja, az adagolás útja és a specifikus, alkalmazott vegyület kiválasztódásának sebessége; akezelés időtartama; kombinációban – vagy a specifikus, alkalmazott vegyülettel egyidejűleg – alkalmazott gyógyszerhatóanyagok; és hasonló, az orvosi területen jól ismert tényezők.

Az embernek vagy más emlősállatnak adagolt, találmány szerinti vegyületek összes, napi adagja – egyszerre adva vagy osztott dózisokban adagolva – például körülbelül 0,0001-től körülbelül 25 mg/testsúly-kg-

ig terjedhet. Előnyösebben a napi adagok körülbelül 0,0005-től körülbelül 10 mg/kg-ig, vagy még előnyösebben körülbelül 0,005-től körülbelül 2 mg/testsúly kg-ig terjedhetnek. Az egyszeri dózisban adagolt készítmények ezeket a mennyiségeket vagy ezek részdózisainak többszörösét tartalmazhatják, amelyek a napi adagnak megfelelnek. Általában a jelen találmány szerinti kezelési rend abban áll, hogy egy ilyen kezelésre szoruló betegnek a találmány szerinti vegyület(ek) körülbelül 1 mg-tól körülbelül 100 mg-ig terjedő mennyiségét adagoljuk naponta több dózisban vagy egyetlen adagban.

Folyékony, orális adagolásra alkalmazható adagolási formák lehetnek például a gyógyászatilag elfogadható emulziók, mikroemulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek, amelyek a szakterületen általánosan alkalmazott, inert hígítószeret, például vizet tartalmaznak. Az ilyen készítmények további segédanyagokat, például: emulgeáló vagy szuszpendálószeret, édesítő-, ízesítő- vagy illatosító anyagokat is tartalmazhatnak.

Az injekciós készítmények – így például a befecskendezhető steril, vizes vagy olajos szuszpenziók – ismert módon, megfelelő diszpergáló- vagy nedvesítőszerek és szuszpendálószer felhasználásával ismert módon kialakíthatók. A steril, injekciós készítmény nemtoxikus, parenterális célra elfogadható oldószerben vagy hígítószerben készített steril, injekciós oldat, szuszpenzió vagy emulzió is lehet, mint például 1,3-butándiolos oldat. Az elfogadható vivőanyagok és alkalmazható oldószer között tartoznak a víz, Ringer-oldat (az U. S. Gyógyszerkönyv szerinti minőség), valamint az izotóniás nátrium-klorid-oldat. Ezekon kívül oldószer vagy szuszpendáló közeg minőségében általában steril, stabilis olajokat is alkalmaznak. E célra bármilyen lágy, stabilis olaj alkalmazható, beleértve a szintetikus mono- és diglicerideket is. Injekciós készítmények előállításában továbbá zsírsavak, például olajsavak is alkalmazhatók.

Az injekciós készítmény sterilizálható például szűrővel, baktérium visszatartására alkalmas szűrőn vagy sterilizálószernek a beépítésével steril, szilárd készítmény formájában, amely közvetlenül felhasználás előtt steril vízben vagy más, steril, befecskendezhető közegben oldható vagy diszpergálható.

Egy gyógyszerhatóanyag hatásának meghosszabbítása céljából gyakran kívánatos a hatóanyag szubkután vagy intramuszkuláris injekcióból végbemenő felszívódásának késleltetése. Ennek megvalósítására a legáltalánosabb mód vízben kevésbé oldódó, kristályos vagy amorf anyag szuszpenziójának a befecskendezése. A hatóanyag felszívódásának sebessége a hatóanyag oldódási sebességétől függ, ami viszont a hatóanyag fizikai állapotának – például kristálméretének és kristályformájának – a függvénye. Egy hatóanyag felszívódásának késleltetésére másik lehetőség a hatóanyagot az adagolása olajos oldatban vagy szuszpenzióban. Injekciós depóformák úgy is készíthetők, hogy a hatóanyagból és biológiai körülmények között lebomló polimerből – például polilaktidból, poli-glikolidból – mikro-

kapszulás matrixokat alakítunk ki. A hatóanyag polimerhez viszonyított arányától és a polimer összetételétől függően a hatóanyag felszabadulási sebessége szabályozható. Más, biológiai körülmények között lebomló polimerek például a poli-ortoészterek és polianhidridek. Injekciós depókészítményeket úgy is készíthetünk, hogy a hatóanyagot a testszövetekkel összeegyeztethető liposzómákba vagy mikroemulziókba foglaljuk.

Az orális adagolásra szánt, szilárd adagolási formák például kapszulák, tabletták, pilulák, porok és szemcsék lehetnek. Az ilyen szilárd adagolási formákban a hatóanyagot legalább egy, inert hígítószerrel, például szacharózzal, laktózzal vagy keményítővel keverhetjük. A normális gyakorlat szerint ezek az adagolási formák az inert hígítószereken kívül kiegészítőleg más anyagokat – például tablettázási síkosítószereket, és más, tablettázó segédanyagokat, például magnézium-sztearátot és mikrokristályos cellulózt – is tartalmazhatnak. A kapszulák, tabletták és pilulák esetében az adagolási formák pufferanyagokat is tartalmazhatnak. Továbbá, a tabletták és pilulák bélben oldódó bevonatokkal és más, a felszabadulást szabályozó burkolatokkal is előállíthatók.

Hasonló típusú, szilárd készítményeket lágú és keményszelatin-kapszulák tölteteiként is alkalmazhatunk, kötőanyagként laktóz vagy tejcukor, valamint nagy molekulatömegű polietilén-glikolok, stb. használatával.

A hatásos vegyületeket mikrokapszulás formában egy vagy több, fentebb említett kötőanyaggal kombinálhatjuk. A szilárd adagolási formák – tabletták, dragsék, kapszulák, pilulák és szemcsék bevonattal vagy héjjal – például bélben oldódó bevonattal vagy más, a gyógyszerkikészítés területén jól ismert bevonatokkal – is előállíthatók. E készítmények adott esetben opacifikáló szereket is tartalmazhatnak, és összetételük olyan lehet, hogy a hatóanyagot (hatóanyagokat) a bélcsatornának kizárólag egy részén vagy előnyösen egy bizonyos részén – adott esetben késleltetetten – szabadítják fel. A beágyazó szerkezetű, alkalmazható készítmények például polimer anyagokat és viaszokat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületek eljuttatásában további javulások érhetők el a biológiai körülmények között labilis származékok kialakításával: azaz „prodrugok” kialakításával, amelyek a betegnek történő adagolás után in vivo az anyavegyületté alakulnak át. A szakterületen jól ismertek a prodrugok; előállíthatók úgy, hogy a találmány szerinti vegyületek 2'-helyzetében észterezést vagy más származékképzést hajtunk végre gyógyszerilag elfogadható, biológiai körülmények között lehasadó csoporttal. [A gyógyszer-előanyagok (prodrugok) átfogó ismertetését nyújtja: T. Higuchi és V. Stella a következő helyen: „Prodrugs as Novel Delivery Systems”, az A. C. S. Szimpózium-sorozatának 14. kötete; valamint: „Bioreversible Carriers in Drug Design”, szerk. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; ezeket hivatkozásként foglaljuk leírásunkba.] Várható, hogy ezeket a prodrugok a szakterületen jártas olvasó számára nyilvánvalóak és ezek a találmány szerinti vegyületek funkcionális egyenértékeinek tekinthetők.

A találmány szerinti vegyületek az alábbi I–VI. reakcióvázlatok szerint szintetizálhatók, ahol R¹–R³ jelölése megfelel az (I) általános képletben definiált csoportoknak.

5

1. reakcióvázlat

Az eritromicin A-t vagy B-t a 2'-hidroxilcsoport acetilezésére alkalmas reagenssel, például ecetsavanhidriddel vagy acetyl-kloriddal kezeljük. A (2) általános képletű vegyület 2'-O-acetyl-származékát megfelelő oldószerben, például diklór-metánban, benzolban, toluolban, stb. szobahőmérsékleten 1,1'-(tio-karbonil)-imidazollal reagáltatva a (3) általános képletű 4''-(tio-karbonil)-imidazolil-származékokhoz jutunk. Ezt követően a (3) vegyületet tributil-ón-hidriddel és α,α -azo-bis(izobutironitril) (röviden: AIBN) a reakcióval szemben inert oldószerben, például toluolban, benzolban stb., 110 °C hőmérsékleten 4–5 órán át reagáltatva a 4''-(tio-karbonil)-imidazolil-csoportot eltávolítjuk, s így a (4) általános képletű 4''-dezoxi-vegyületet kapjuk. A (4) általános képletű vegyületet a 2'-O-acetyllezett helyzetben szolvólízisnek vetjük alá, s így az (5) általános képletű vegyületet kapjuk, amelyet megfelelő, nemvizes savval, például jégecettel a (6) általános képletű hemiketállá alakítunk.

A fenti szintézisnek egy előnyös és új módosítása során a (3) általános képletű vegyület eliminációs reakcióját tributil-ón-hidrid helyett a (Me₃Si)₃SiH összetételű trisz-(trimetil-szilil)-szilállal végezzük. Ez a javítás olyan (4) általános képletű 4''-dezoxi közbenső terméket szolgáltat, amely a soron következő reakciólépésekben könnyebben tisztítható.

2. reakcióvázlat

A fenti 1. reakcióvázlatban közölt módon előállított (6) általános képletű hemiketál dezó-amin-egységében lévő dimetil-amino-csoport a 3'-(N-dezmetil)-hemiketál-származékká módosítható úgy, hogy megfelelő bázis, például nátrium-acetát jelenlétében jóddal kezeljük, majd nátrium-tioszulfátot adunk hozzá, s így a (7) általános képletű vegyületet kapjuk. A (7) vegyület hidrogénezése acetalhehid jelenlétében a (8) általános képletű 3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-hemiketál-származékot eredményezi. (8) képletű vegyület alkalmas alkilezőszerrel, például propargil-bromiddal acetonitrilben reagáltatva a (9) általános képletű 3'-(N-propargil)-eritromicin-hemiketál-származékot adja.

További, a (9) általános képletű vegyületek előállításában alkalmazható alkilezőszerek: a rövid szénláncú alkil-halogenidek, így az etil-bromid; halogénnel szubsztituált, rövid szénláncú alkil-halogenidek; cianocsoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkil-halogenidek, hidroxilcsoporttal szubsztituált, rövid szénláncú alkil-halogenidek; más, rövid szénláncú alkenil-halogenidek, például a metil-allil-klorid; rövid szénláncú alkinil-halogenidek, így a propargilbromid; rövid szénláncú cikloalkil-halogenidek; rövid szénláncú cikloalkil-metil-halogenidek, például a rövid szénláncú ciklopropil-metil-halogenidek; vagy benzil-halogenidek.

A fenti hidrogénező/alkilező lépés (acetaldehyd al-

kalmazásával) előnyös alternatívájaként a (7) közbenső termék valamilyen alkil-halogeniddal – például etil-jodiddal – és egy térbelileg gátolt bázissal, így diizopropil-etil-aminnal reagáltatható, s így 3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-hemiketál-származék, azaz (8) általános képletű vegyület alakul ki. Ez az új reakció sokkal könnyebben válik teljessé, ennek megfelelően jobb hozamot eredményez, mint az előzőleg leírt hidrogénezés.

3. reakcióvázlat

A (6) általános képletű 8,9-anhidro-4''-dezoeritromicin-hemiketál származék is átalakítható a (10) általános képletű epoxi-eritromicin-származékká alkalmas katalizátor, például platina jelenlétében végzett hidrogénezéssel. Az epoxi-eritromicin-származék dezóz-amin-egységében a 3'-(N-dimetil-amino)-csoport módosításai a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon végezhetők és a (11) általános képletű N-dezmetil-, illetve (12) általános képletű N-dezmetil-N-etil-, illetve (13) általános képletű N-propargil-epoxi-eritromicin-származékokat szolgáltatják.

4. reakcióvázlat

A fenti 1. reakcióvázlatnál leírt úton előállított, (4) általános képletű 2'-O-acetil-4''-dezoeritromicin megfelelő szénsavszármazékkal, például etilén-karbonáttal, karbonil-diimidazollal vagy (tio-karbonil)-diimidazollal kezelve a (14) általános képletű karbonátszármazékká alakítható. A (14) általános képletű vegyületet alkalmas oldószer, például diizopropanol jelenlétében nátrium-[tetrahidrido-borát]-tal szobahőmérsékleten több órán át reagáltatva jutunk a (15) általános képletű vegyülethez, amelyet megfelelő oldószer, például piridin jelenlétében trifluor-metánszulfonsav-anhidriddel reagáltatva a (16) általános képletű epoxiszármazékká alakítunk. A (16) általános képletű közbenső termék alkoholos oldószer (például etanol, metanol, stb.) jelenlétében szobahőmérsékleten több órán át kezelve dezacetilezhető, s így a (17) általános képletű vegyületet kapjuk. A (17) általános képletű vegyületet alkalmas bázissal, például kálium-karbonáttal kezelhetjük, s így a (18) általános képletű vegyülethez jutunk.

5. reakcióvázlat

A fenti 4. reakcióvázlatnál leírt úton előállított, (18) általános képletű epoxi-eritromicin-származék dezóz-amin egységében a 3'-(N-dimetil-amino)-csoport módosítása a 2. reakcióvázlatnál leírtak szerint történik, s így a (19) általános képletű N-dezmetil-, (20) általános képletű N-dezmetil-N-etil-, valamint a (21) általános képletű N-propargil-epoxi-eritromicin-származékhoz jutunk.

6. reakcióvázlat

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^I metilcsoport, és R^{II} hidrogénatom (azaz a 12-epieritromicin B származékai) előállíthatók úgy, hogy a C-12 helyzetben az alábbi átrendezéssel indulunk. A (2) általános képletű vegyületet 24 órán át körülbelül 20 °C hőmérsékleten alkalmas oldószerben, például diklór-metánban, megfelelő bázis, így 4-(N,N-dimetil-

amino)-piridin alkalmazásával (benzil-oxi)-karbonilkloriddal kezelve alakíthatjuk a (22) általános képletű vegyületté. A (22) általános képletű közbenső termék ezt követően tio-foszgénnel valamilyen oldószerben, például tetrahidrofuránban, bázis, például nátrium-(hexametil-diszilazid) jelenlétében körülbelül -78 °C-on 1–2 órán át kezelve a (23) általános képletű tio-karbonát vegyületet szolgáltatja.

Ezt követően a (23) általános képletű vegyületet 10 tributil-ón-hidriddel és α,α -AIBN-nel valamilyen oldószerben, például toluolban kezelve kapjuk a (24) általános képletű vegyületet, amelyből a 2'-O-acetilcsoportot visszafolyató hűtő alatt metanolban forralva eltávolítjuk, majd kromatográfiás tisztítást végzünk. 15 Az így kapott (25) általános képletű vegyületet valamilyen oldószerben, például metanolban oldjuk, a karbonil-(benzil-oxi)-karbonil-csoportot szobahőmérsékleten, 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium katalizátoron hidrogenolízissel körülbelül 1 órán át reagáltatva eltávolítjuk, s így a (26) képletű hemiketált kapjuk. Ezt követően a 4''-hidroxycsoportot az e leírásban másutt közölt, kémiai úton eltávolítjuk, s ennek eredménye a jelen találmány szerinti 12-epi-vegyületek.

25 Az előző reakcióvázlatok jobban érthetőek az alábbi példák leírásával, amelyeket csak illusztrálás céljából, a találmány korlátozásának szándéka nélkül mutatunk be.

1. példa

30 8,9-Anhidro-4''-dezo-eritromicin A-6,9-hemiketál

1. lépés: 2'-O-Acetil-eritromicin A (1-1)

23 g eritromicin A (kereskedelmi úton beszerezhető az Abbott Laboratories cégtől) és 350 ml diklór-metán oldathoz szobahőmérsékleten 3,5 ml (12, ekvivalens) ecetsavanhidridet adtunk. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A diklór-metános oldatot kétszer 100 ml 1%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, egyszer 100 ml vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk és szűrtük. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, s így fehér, szilárd terméket kaptunk, amelyet acetonitrilből átkristályosítva 71% hozammal jutottunk a termékhez.

2. lépés: 2'-O-Acetil-4''-O-(imidazolil-tiono-karbonil)-eritromicin A (1-2)

A fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított 9,75 g (12, 565 mmól) 2'-O-acetil-eritromicin A és 100 ml diklór-metán oldathoz előbb 3,07 g (0,0253 mól) (dimetil-amino)-piridint, majd utána 3,36 g (18,85 mmól) 1,1'-(tio-karbonil)-diimidazolil adtunk, szobahőmérsékleten 16 órán át kevertük, és ebben az időpontban további 0,5 ekvivalens 1,1'-(tio-karbonil)-diimidazolil adtunk hozzá. A reagáltatást további 12 órán át folytattuk. Az elegyet 55 100 ml diklór-metánnal hígítottuk és sorrendben 150 ml nátrium-hidrogén-karbonáttal, háromszor 100 ml vízzel, valamint 200 ml konyhasóoldattal mostuk. Az így kapott oldatot szűrtük és nátrium-szulfáton vákuumban szárítottuk. Így 2'-O-acetil-4''-O-(imidazolil-tiono-karbonil)-eritromicin A-t kaptunk.

3. lépés: 2'-O-Acetil-4"-dezoxi-eritromicin A (1-3)

1,0 (1,1 mmól) fenti 2. lépésben előállított 2'-O-acetil-4"-O-(imidazolil-tiono-karbonil)-eritromicin A és 50 ml vízmentes toluol oldatán 110 °C-on végzett melegítés közben nitrogéngázt buborékkoltattunk át. Ehhez az oldathoz 5 órás időtartamon át, 110 °C-on 0,4 ml (1,2 ekvivalens, 18 mg) α,α -AIBN-t és 5 ml toluolt adtunk. Az adagolás befejezése után az elegyet még 30 percig kevertük. Az oldószert lepároltuk és a nyers terméket szilikagélen tisztítottuk (kloroform:metanol:NH₄OH = 95:5:0,5), így a cím szerinti vegyületet 65% hozammal kaptuk.

4. lépés: 4"-Dezoxieritromicin A

A fenti 3. lépésben leírtak szerint előállított 1,48 g (2,00 mmól) 2'-O-acetil-4"-dezoxieritromicin A-t 150 ml metanolban oldottuk és visszafolyató hűtő alatt 4 órán át forraltuk, majd éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk és a nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk (kloroform:metanol:NH₄OH = 95:5:0,5). Így 70% hozammal kaptuk a cím szerinti vegyületet.

5. lépés: 8,9-anhidro-4"-dezoxieritromicin A-6,9-hemiketál

A fenti 4. lépésben leírtak szerint előállított 160 mg (2,0 mmól) 4"-dezoxieritromicin A-t jégcetben oldottuk és szobahőmérsékleten 3 órán át kevertük. Az ecetsavat vákuumban lepároltuk az elegyről 40 °C hőmérsékleten. A nyers terméket 50 ml diklór-metánban oldottuk és rendre 30 ml hideg, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 30 ml vízzel, végül 30 ml konyhasó-oldattal mostuk. Az oldatot nátrium-szulfáton szárítottuk és szilikagélen kromatografáltuk (kloroform:metanol:NH₄OH = 100:10:1). Így a cím szerinti vegyületet 59% hozammal kaptuk.

2. példa

8,9-Anhidro-4"-dezoxieritromicin B-6,9-hemiketál

1. lépés: 2'-O-Acetil-eritromicin B (2-1)

A cím szerinti vegyületet 44 g (62,9 mmól) (86%) hozammal állítottuk elő az 1. példa 1. lépésében leírt eljárást követve, azzal az eltéréssel, hogy eritromicin A helyett eritromicin B-t alkalmaztunk.

2. lépés: 2'-O-Acetil-4"-O-(imidazolil-tiono-karbonil)-eritromicin B (2-2)

A cím szerinti vegyületet az 1. példa 2. lépésében leírt eljárással 57% hozammal állítottuk elő, kivéve, hogy 2'-O-acetil-eritromicin A helyett 2,97 g (4,0 mmól) 2'-O-acetil-eritromicin B-t alkalmaztunk.

3. lépés: 2'-O-Acetil-4"-dezoxieritromicin B (2-3)

A cím szerinti vegyületet 44% hozammal állítottuk elő az 1. példa 3. lépésében leírt eljárással, kivéve, hogy 2'-O-acetil-4"-O-(imidazolil-tiono-karbonil)-eritromicin A helyett 1,93 g (0,0022 mól) 2'-O-acetil-4"-O-(imidazolil-tiono-karbonil)-eritromicin B-t alkalmazunk.

4. lépés: 4"-Dezoxieritromicin B (2-4)

A cím szerinti vegyületet 73% hozammal állítottuk elő az 1. példa 4. lépésében leírt eljárással, kivéve, hogy 2'-O-acetil-4"-dezoxieritromicin A helyett 100 mg (1,0 mmól) 2'-O-acetil-4"-dezoxieritromicin B-t alkalmaztunk.

5. lépés: 8,9-Anhidro-4"-dezoxieritromicin B-6,9-hemiketál

A cím szerinti vegyületet 85% hozammal állítottuk elő az 1. példa 5. lépésében leírt eljárással, kivéve, hogy 4"-dezoxieritromicin A helyett 60 mg (0,08 mmól) 4"-dezoxieritromicin B-t alkalmaztunk.

3. példa

8,9-Anhidro-4"-dezoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin A-6,9-hemiketál

170 mg (0,24 mmól), fenti 1. példában leírtak szerint előállított 8,9-anhidro-4"-dezoxieritromicin A-6,9-hemiketált 10 ml metanolban oldottunk. 189 mg (5,73 ekvivalens) nátrium-acetátot és 70 mg (1,13 ekvivalens) nátrium-acetátot adtunk hozzá, és az elegyet fény hatásának kitéve 2 órán át kevertük. Ezután keverés közben 10%-os nátrium-tioszulfát-oldatot csepegtettünk hozzá az elegy szintelenítésére. 100 ml diklór-metánt adtunk hozzá és az elegyet 20 ml 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 20 ml vízzel mostuk, majd szűrtük és a szűrletet vákuumban bepároltuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk (kloroform:metanol:NH₄OH = 90:10:1,0), s így a cím szerinti vegyületet 91% hozammal nyertük.

4. példa

8,9-Anhidro-4"-dezoxi-3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-eritromicin A-6,9-hemiketál

69 mg (0,1 mmól), fenti 3. példában leírtak szerint előállított 8,9-anhidro-4"-dezoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin A-6,9-hemiketált 20 ml metanolban oldva 12 órán át 4 atmoszféra nyomás alatt hidrogéneztek 0,1 ml acetaldehid és 100 mg 10 tömeg% fémtartalmú szén-hordozós palládium katalizátor jelenlétében. Az elegyet szűrtük és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk (kloroform:metanol NH₄OH = 95:5:0,5), így a cím szerinti vegyületet 65% hozammal kaptuk.

5. példa

8,9-Anhidro-4"-dezoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin A-6,9-hemiketál-bromid

25 mg (0,035 mmól), fenti 4. példában leírtak szerint előállított 8,9-anhidro-4"-dezoxieritromicin A-6,9-hemiketál acetónitriles oldatához 0,010 ml (3,1 ekvivalens) 80 tömeg%-os toluolos propargil-bromid-oldatot adtunk és az elegyet 5 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, a keveréket többször átdörzsöltük etil-acetát 10 ml-es részleteivel. Így a cím szerinti vegyületet fehér maradék alakjában kaptuk, vákuumban megszáritottuk, s így a cím szerinti vegyületet 92% hozammal nyertük.

6. példa
8,9-Anhidro-4"-dezoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin B-6,9-hemiketál
112 mg (0,17 mmól), fenti 2. példában leírtak szerint előállított 8,9-anhidro-4"-dezoxieritromicin B-6,9-hemiketált a fenti 3. példában leírtak szerint reagáltatva 83% hozammal kaptuk a cím szerinti fehér, szilárd vegyületet.

7. példa
8,9-Anhidro-4"-dezoxi-3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-eritromicin B-6,9-hemiketál
62 mg (0,01 mmól), fenti 6. példában leírtak szerint előállított 8,9-anhidro-4"-dezoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin B-6,9-hemiketált a 4. példában leírtak szerint reagáltatva a cím szerinti vegyületet 65% hozammal nyertük.

8. példa
8,9-Anhidro-4"-dezoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin B-6,9-hemiketál-bromid
22 mg (0,03 mmól), fenti, 2. példa szerint előállított 8,9-anhidro-4"-dezoxi-eritromicin B-6,9-hemiketált 3 ml vízmentes acetonitrilben oldottunk, 3,1 ekvivalens propargil-bromidot adtunk hozzá, majd az elegyet az 5. példában leírt körülmények között kezeltük, s így 92% hozammal kaptuk a cím szerinti vegyületet.

9. példa
9-Dezoxo-4"-6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-eritromicin A
212 mg (0,03 mmól), fenti 1. példában leírtak szerint előállított 8,9-anhidro-4"-dezoxieritromicin A-6,9-hemiketál 2,0 ekvivalens difluor-ecetsavat tartalmazó, 20 ml jégcettel készült oldatát 200 mg platina-oxid jelenlétében 12 órán át hidrogéneztük. Ezután 100 mg ammónium-acetátot adtunk hozzá és 30 percig kevertük. Az elegyet szűrtük és az oldószereket vákuumban 40 °C-on eltávolítottuk. A maradékot 50 ml kloroformban ismét szuszpendáltuk, kétszer mostuk 25 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, egyszer 25 ml vízzel. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A kapott maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottunk (kloroform:metanol:NH₄OH = 95:5:0,5) s így 42% hozammal jutottunk a cím szerinti vegyülethez.

10. példa
9-Dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4"-6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-eritromicin A
171 mg, fenti 9. példában leírtak szerint előállított 9-dezoxo-4"-6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-eritromicin A-t a 3. példában leírt módon reagáltattunk, s így a cím szerinti vegyületet 63% hozammal kaptuk.

11. példa
9-Dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4"-6-didezoxi-8-epi-3'-(N-etil)-6,9-epoxi-eritromicin A
90 mg (0,13 mmól), fenti 10. példában leírt módon

előállított 9-dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4"-6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-eritromicin A-t a 4. példában leírtak szerint reagáltatva 53% hozammal kaptuk a cím szerinti vegyületet.

12. példa
9-Dezoxo-4"-6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin A-bromid
21,5 mg (0,031 mmól), fenti 9. példában leírtak szerint előállított 9-Dezoxo-4"-6-didezoxi-8-epi-6,9-eritromicin A-hoz acetonitrilben szobahőmérsékleten 0,010 ml (3,1 ekvivalens) 80 tömeg%-os toluolos propargil-bromid-oldatot adtunk, és az elegyet 6 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, a maradékot etil-acetáttal eldörzsöltük, amint ezt az 5. példában leírtük, s így a cím szerinti vegyületet 93% hozammal nyertük.

13. példa
9-Dezoxo-4"-6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A

1. lépés: 2'-O-Acetil-11,12-O-karbonil-4"-eritromicin A (13-1)
340 mg (0,45 mmól), fenti 1. példa 3. lépésében leírtak szerint előállított 2'-O-acetil-4"-dezoxieritromicin A-t 5 ml toluolban oldottunk, 290 mg (1,79 mmól) karbonil-diimidazolt és 112 mg (0,9 mmól) (dimetil-amino)-piridint adtunk hozzá, majd az elegyet 80 °C-on 2,5 órán át kevertük. Ekkor 100 ml diklór-metánt adtunk hozzá, és az elegyet sorrendben előbb 50 ml konyhasóoldattal, majd 50 ml vízzel mostuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Így maradékot kaptunk, amelyet szilikagélen kromatografálva tisztítottunk (acetonitril:NH₄OH = 100:2), A 2'-O-acetonitril-11,12-O-karbonil-4"-eritromicin A-t 73%-os hozammal kaptuk.

2. lépés: 2'-O-Acetil-11,12-O-karbonil-4"-dezoxi-9,9-dihidroeritromicin A (13-2)
250 mg (0,32 mmól), fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított 2'-O-acetil-11,12-O-karbonil-4"-dezoxi-eritromicin A-t 5 ml izopropanolban oldottunk, 72 mg (1,9 mmól) nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adtunk hozzá, az elegyet szobahőmérsékleten 8 órán át kevertük, majd további 12 órán át 0 °C-on állni hagytuk. Ezután foszfátpuffert adtunk hozzá az elegy pH-értékének 7-re állítására, majd 50 ml diklór-metánt adtunk hozzá. Az elegyet háromszor extraháltuk 50 ml foszfátpufferrel, egyszer 50 ml vízzel. Az így kapott szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és vákuumban bepároltuk. Az így kapott maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk (acetonitril:NH₄OH = 98:2), ennek eredményeként 2'-O-acetil-11,12-O-karbonil-4"-dezoxi-9,9-dihidroeritromicin A-hoz jutottunk.

3. lépés: 2'-O-Acetil-11,12-O-karbonil-9-dezoxo-4"-6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A (13-3)
100 mg (0,126 mmól), fenti 2. lépésben leírtak szerint előállított 2'-O-acetil-11,12-O-karbonil-4"-dezoxi-9,9-dihidroeritromicin A-t diklór-metánban

oldottunk és az oldatot $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtöttük. 0,05 ml piridint és 0,05 ml (0,63 mmól) trifluor-metánszulfonsav-anhidridet adtunk hozzá és az elegyhez 3 órán át $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevertük. 10 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, utána 10 ml diklór-metánt adtunk hozzá. Az elegyet összeráztuk, majd a szerves fázist 10 ml konyhasóoldattal és 10 ml vízzel mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és a szűrletet vákuumban bepároltuk. A maradékot szilikagélen tisztítottuk (kloroform:metanol: $\text{NH}_4\text{OH} = 95:5:0,5$), ez 75% hozammal 2'-O-acetil-11,12-O-karbonil-9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A-t eredményezett.

4. lépés: 11,12-O-Karbonil-9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A (13-4)

70 mg (0,09 mmól), fenti 3. lépésben leírtak szerint előállított 2'-O-acetil-11,12-O-karbonil-9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A-t metanolban oldottunk és az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán át kevertük. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk és a maradékot szilikagélen kromatográfiával tisztítottuk (kloroform:metanol: $\text{NH}_4\text{OH} = 95:5:0,5$). A 11,12-O-karbonil-9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A-t 94%-os hozammal kaptuk.

5. lépés: 9-Dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A

51 mg (0,07 mmól), fenti 4. lépésben leírtak szerint előállított 11,12-O-karbonil-9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A-t 3 ml metanolban oldottunk. 13,5 mg (0,09 mmól) kálium-karbonátot adtunk hozzá és az elegyet szobahőmérsékleten 2 napig kevertük. Ekkor 25 ml diklór-metánt adtunk hozzá és az elegyet kétszer 15 ml foszfátpufferrel, majd 25 ml konyhasóoldattal, végül 20 ml vízzel megoszlattuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és vákuumban bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk (etil-acetát:metanol: $\text{NH}_4\text{OH} = 10:0,5:0,5$), s így 45% hozammal 9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A-t kaptunk.

14. példa

9-Dezoxo-4'',6-didezoxi-3'-(N-dezmetil)-6,9-epoxi-eritromicin A

151 mg (0,21 mmól), fenti 13. példa szerint előállított 9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A-t 10 ml metanolban oldottunk és a 3. példában leírtak szerint reagáltattuk. Így a cím szerinti vegyületet kaptuk, amelyet szilikagélen kromatográfiával tisztítottunk (etil-acetát:metanol: $\text{NH}_4\text{OH} = 10:0,5:0,3$). Hozam: 91%.

15. példa

9-Dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-3'-(N-etil)-eritromicin A

91 mg (0,013 mmól), fenti 14. példában leírtak szerint előállított 9-dezoxo-4'',6-didezoxi-3'-(N-dezmetil)-6,9-epoxi-eritromicin A-t a 14. példában leírtak szerint reagáltatva 74% hozammal jutottunk a cím szerinti vegyülethez.

16. példa

9-Dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin A-bromid

26 mg (0,037 mmól), fenti 13. példában leírtak szerint előállított 9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A-t a 13. példában leírtak szerint reagáltatva a cím szerinti vegyületet 100% hozammal nyertük.

17. példa

8,9-Anhidro-12-epieritromicin B-6,9-hemiketál

1. lépés: 2''-O-Acetil-11-O-(benzil-oxi-karbonil)-eritromicin A (17-1)

9,75 g (19 mmól) 1. példa 1. lépése szerint előállított 2''-O-acetil-eritromicin A-t 60 ml diklór-metánban oldottunk, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten nitrogéngáz alatt 7,67 g (63 mól) (dimetil-amino)-piridint és 7,17 ml (50 mmól) benzil-oxi-karbonil-kloridot adtunk hozzá. Az elegyet $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hagytuk felmelegedni és éjszakán át kevertük. Az elegyet 100 ml diklór-metánnal hígítottuk és előbb háromszor mostuk 100 ml, 5%-os vizes kálium-dihidrogén-foszfátot és 1%-os vizes dikálium-hidrogén-foszfátot 1:1 arányban tartalmazó keverékkel. A szerves réteget 150 ml sóoldattal egyszer mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és a szűrletet vákuumban bepároltuk. Szilikagélen végzett kromatográfia után (acetónitril: $\text{NH}_4\text{OH} = 100:0,5$) 79% hozammal kaptuk a cím szerinti vegyületet.

2. lépés: 2'-O-Acetil-4''-O-(benzil-oxi-karbonil)-11,12-O-(tiono-karbonil)-eritromicin A-6,9-hemiketál (17-2)

250 mg (0,3 mmól) 2''-O-acetil-11-O-(benzil-oxi-karbonil)-eritromicin A-t 5 ml tetrahidrofuránban oldottunk, 0,6 ml 1 mólos nátrium-(hexametil-diszilazid)-oldatot és ezt követően 0,025 ml tiofoszfént adtunk hozzá $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten. Ezután 100 ml, 5%-os vizes kálium-dihidrogén-foszfátból és 1%-os vizes dikálium-hidrogén-foszfátból álló elegyet adtunk hozzá és 150 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves kivonatot egyszer mostuk 100 ml pufferoldattal, utána 100 ml tömény sóoldattal, nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és vákuumban bepároltuk. Szilikagélen végzett kromatografálás után (diklór-metán:metanol: $\text{NH}_4\text{OH} = 95:5:0,5$) 57% hozammal kaptuk a cím szerinti vegyületet.

3. lépés: 2'-O-Acetil-8,9-anhidro-4''-(O-benzil-oxi-karbonil)-12-epieritromicin B-6,9-hemiketál (17-3)

75 mg (0,08 mmól) 2'-O-acetil-4''-(O-benzil-oxi-karbonil)-11,12-(O-tiono-karbonil)-eritromicin-6,9-hemiketált 25 ml száraz toluolban oldottunk és az 1. példa 3. lépésében leírt módon tributil-ón-hidriddel kezeltük. Az így kapott terméket szilikagélen kromatografálva (kloroform:metanol: $\text{NH}_4\text{OH} = 95:5:0,5$) a cím szerinti vegyületet 50% hozammal nyertük.

4. lépés: 8,9-Anhidro-4''-(O-benzil-oxi-karbonil)-12-epieritromicin B-6,9-hemiketál (17-4)

A cím szerinti vegyületet úgy állítottuk elő, hogy

15 mg (0,17 mmól) 2'-O-acetil-4''-(O-benzil-oxi-karbonil)-11,12-(O-tiono-karbonil)-eritromicin-6,9-hemiketálból indultunk ki és az 1. példa 4. lépésében leírt eljárást alkalmaztuk.

5. lépés: 8,9-anhidro-12-epieritromicin B-6,9-hemiketál

A fenti leírás szerint előállított 14 mg (0,016 mmól) 8,9-anhidro-4''-(O-benzil-oxi-karbonil)-12-epieritro-

micin B-6,9-hemiketált 5 ml metanolban oldottunk, és az elegyet 25 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium katalizátor jelenlétében egy órán át hidrogénezünk. Az elegyet szűrőbetéten vezettük át, vákuumban bepároltuk és szilikagélen kromatografálva (kloroform:metanol:NH₄OH = 90:10:1) a cím szerinti terméket 100% hozammal nyertük.

A fenti példák szerinti vegyületek fizikai tulajdonságait az alábbi 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat
Az 1–17. példákban előállított vegyületek fizikai jellemzői

A példa száma	: ¹ H-NMR (δ ppm)				MS (M± +1)	IR (cm ⁻¹)
	H-3	H-7'-8''	H-1'	H-1''		
1.	4,05	2,42	4,58	5,19	700	
2.	4,04	2,28	4,57	5,16	684	
3.	4,06	2,42	4,53	5,18	686	
4.	4,09	2,23	4,54	5,21	714	
5.	4,01	3,53, 3,64	4,68	5,19	739 FAB: 738	
6.	4,04	2,42	4,55	5,14	670	
7.	4,04	2,23	4,58	5,16	698	
8.	3,98	3,53, 3,64	4,72	5,17	723 FAB: 720	
9.	4,20	2,27	4,44	5,30	702	
10.	4,21	2,41	4,42	5,27	688	
11.	4,19	2,22	4,44	5,27	716	
12.	4,13	3,50, 3,61	4,57	5,24	741 FAB: 740	
13.	4,14	2,31	4,46	5,38	702	
14.	4,14	2,42	4,44	5,30	688	
15.	4,14	2,22	4,47	5,28	716	
16.	4,09	3,51, 3,60	4,57	5,28	741 FAB: 740	
17.	4,11	2,23	4,47	4,90	670	
1-1.	3,95	2,27	4,55	4,89	776	
1-2.	3,94	2,31	4,67	5,03	FAB: 886	
1-3.	3,93	2,27	4,66	5,02	760	2960, 1730, 1680, 1455
2-1.	4,01	2,27	4,56	4,90	760	
2-2.	3,96	2,28	4,69	5,02	FAB: 870	
2-3.	3,96	2,27	4,67	5,02	744	2960, 1730, 1690, 1455
2-4.	4,26	2,26	4,50	5,17	786	2960, 1795, 1740, 1460
13-2.	4,23	2,26	4,72	5,01	788	2960, 1795, 1740, 1455, 3490
13-3.	4,09	2,24	4,51	5,07	770	2960, 1790, 1745, 1460
13-4.	4,15	2,28	4,44	5,08	728	
17-1.	3,93	2,23	4,62	4,94	FAB: 910	
17-2.	4,01	2,23	4,78	5,01	FAB: 952	
17-3.	4,10	2,25	4,55	4,90	876	
17-4.	4,05	2,24	4,50	4,95	833	

18. példa

Az *in vitro* prokinetikus és antibakteriális aktivitás

A jelen találmány szerinti vegyületek nyúl vékonybeléből izolált simaizom csíkjainak összehúzódását kiváltó képességét *in vitro* vizsgáltuk az alábbi eljárás alkalmazásával.

A nyulakat leöltük, 15 cm hosszúságban patkóbelüket gyorsan eltávolítottuk és jéghideg, módosított Ringer-oldatba helyeztük (összetétele: 120 mmól/l nátrium-klorid, 25 mmól/l nátrium-hidrogén-karbonát, 4,7 mmól/l kálium-klorid, 1,25 mmól/l kalcium-klorid, 1,20 mmól/l magnézium-szulfát és 5,6 mmól/l glükóz). A hosszanti izomréteget nyers metszéssel elválasztottuk a körkörös izomzattól és 10 × 20 mm méretű csíkokra vágtuk. A kétrétegesen vett csíkokat függőlegesen, két horog között 10 ml térfogatú szövetfürdőben, 1 g mechanikus előterheléssel függesztettük fel. A felső horgot egy izotóniás erő-transzduktorral kapcsoltuk össze, és eltolódását egy Grass poligráfon vettük fel. A szövetfürdők 37 °C hőmérsékletű, módosított Ringer-oldatot tartalmaztak, ezeket a 7,5 pH-érték fenntartása céljából 95% oxigén és 5% szén-dioxid gázelegyével folyamatosan öblítettük.

Legalább 60 perces stabilizáló időszak után az összehúzódó képességről dózis-válasz sorozatot vettünk fel úgy, hogy a fürdőhöz 100 µl térfogatban rendre 10⁻⁷ mól/l, 10⁻⁶ mól/l és 10⁻⁵ mól/l növekvő végkoncentrációkban metacholint adagoltunk. Az egyes dózisok között a fürdőoldatot legalább háromszor cseréltük.

A metacholinnal felvett dózis-válasz sorozat befejezése után kezdtük meg a vizsgálandó vegyület dózis-válasz görbéjének a felvételét a metacholin dózis-válasz során alkalmazott eljárással; a vizsgálandó vegyületet legalább öt koncentrációban alkalmaztuk 10⁻¹⁰ mól/l és 10⁻⁴ mól/l közötti tartományban. A szöveteket az egyes dózisok között ismételtelen kimostuk és a vizsgálatokat az azal elégtítettük ki, hogy felvettük a 10⁻⁵ mól/l metacholin dózisra adott összehúzódási választ az izompreparátum épségének bizonyítására. Az összehúzódási válaszokat a maximális összehúzódás százalékában fejeztük ki. A vizsgálandó vegyületek azt a koncentrációját, amely a maximális összehúzódás felét váltja ki – azaz az ED₅₀ értéket – valamint az ED₅₀ érték negatív logaritmusát (pED₅₀) a dózis-válasz görbékből határoztuk meg. A 2. táblázatban mutatjuk be a pED₅₀ értékeket az eritromicin A-val összehasonlítva, amely ismert gasztrointesztinális prokinetikus hatóanyag. Ezen adatok alapján nyilvánvaló, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek hatékony prokinetikus vegyületek.

2. táblázat

A simaizomzat összehúzódásának kiváltása nyúl duodenumán *in vitro*

1.	8,41	363
2.	11,26	257 039
3.	9,74	7 762
4.	11,5	199 526
5.	7,64	62

6.	– ^a	>8000 ^a
7.	– ^a	>8000 ^a
8.	7,30	28
10.	7,75	79
11.	8,54	490
12.	7,63	60
13.	9,78	8 511
14.	7,15	20
15.	7,63	60
16.	7,39	35
Eritromicin A	5,85	1,0

(^a = a 6. példa és 7. példa szerinti vegyületek végpontjait nem tudtuk meghatározni extrém nagy hatékonyságuk következtében.)

Ezt követően a találmány szerinti vegyületek antibakteriális hatékonyságát vizsgáltuk, mivel a prokinetikus terápia szempontjából ezt az aktivitást nem kívánt mellékhatásnak tekintik. Méréseinket a szakterületen jól ismert módszer alkalmazásával (az agar-hígítási módszerrel) végeztük. Mint az alábbi 3. táblázat adatai mutatják, azt találtuk, hogy a vegyületek antibakteriális hatékonysága nagyon csekély.

3. táblázat

4"-Dezoxieritromicinek antibakteriális aktivitása (MIC-értékei)

Az organizmus	Törzs	7. példa	11. példa	15. példa	Eritromicin
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538P	100	>100	100	0,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	A5177	100	100	>100	1,56
<i>Staphylococcus aureus</i>	A-5278	>100	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	642A	>100	>100	>100	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	NCTC 10 649	100	100	>100	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	CMX 553	>100	>100	>100	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1775	>100	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3519	100	100	100	0,2
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 9341	12,5	25	25	0,02
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 4698	12,5	25	25	0,1
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 8043	50	50	50	0,05
<i>Streptococcus bovis</i>	A5169	50	50	6,2	0,02

Az organizmus	Törzs	7. példa	11. példa	15. példa	Eritromicin
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CMX 508	50	6,2	6,2	0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i>	EES61	50	25	25	0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i>	930 CONST	>100	100	>100	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2548 IN-DUC	50	50	50	6,2
<i>Escherichia coli</i>	JUHL	>100	>100	>100	50
<i>Escherichia coli</i>	SS	100	>100	100	0,2
<i>Escherichia coli</i>	DC-2	>100	>100	>100	50
<i>Escherichia coli</i>	H560	>100	>100	>100	25
<i>Escherichia coli</i>	KNK 437	>100	>100	>100	50
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 13 048	>100	>100	>100	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 8045	>100	>100	>100	50
<i>Providencia stuartii</i>	CMX 640	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	BMH10	>100	>100	>100	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A5007	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	K799/ WT	>100	>100	>100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	K799/ 61	>100	>100	>100	3,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DP HD- 5263	>100	>100	>100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DP HD- 2862	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2961	>100	>100	>100	>100
<i>Antibacter calcoaceticus</i>	CMX 669	>100	>100	>100	6,2

Magától értetődik, hogy az előző, részletes leírás és az ehhez kapcsolódó példák csupán illusztráló jellegűek és nem vehetők a találmány oltalmi köre korlátozásának, amelyet csupán a csatolt igénypontok és azok ekvivalensei definiálnak. A szakterületen jártas egyének számára a közölt megvalósítási formák különböző változatai és módosításai kézenfekvők. Az ilyen változtatások és módosítások – beleértve korlátozás nélkül a kémiai szerkezetek, szubsztituensek, származékok, közbenső termékek, szintézisek, formulázások és/vagy a találmány szerinti alkal-

mazási módszereket – a találmány szellemének és oltalmi körének túllépése nélkül végezhető.

5 SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sóik, ahol a szaggatott vonal adott esetben a C₈ és C₉ közötti második kötést jelent;
- 10 (i) R¹ és R¹¹ közül az egyiknek a jelentése hidrogénatom, és a másik metilcsoportot jelent; vagy
(ii) R¹¹ jelentése metilcsoport és R¹ hidroxilcsoportot jelent; vagy R¹ R⁵-tel és azon szénatomokkal együtt, amelyhez kapcsolódnak, gyűrűs karbonátot képez;
- 15 R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatommal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, cianocsoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, aminocsoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú alkinilcsoport, rövid szénláncú cikloalkilcsoport, rövid szénláncú cikloalkilmetilcsoport vagy benzilcsoport;
- 20 vagy R² és R³ együttvéve -(CH₂)_n- csoportot is képezhet, ahol n értéke 2–6, s így azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 3–7-tagú heterociklusos csoportot is alkothatnak;
- 25 R⁴ hiányzik, vagy jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú alkinilcsoport vagy benzilcsoport, és, ha jelen van, akkor gyógyászati lag elfogadható ellenion kíséri, s így kvaterner ammóniumsót képeznek;
- 30 R⁵ jelentése hidroxilcsoport vagy -OR⁹ általános képletű csoport, ahol R⁹ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport vagy -S(O)₂CH₃ csoport, vagy
R⁵ R¹-vel és azon szénatomokkal együtt, amelyhez kapcsolódnak gyűrűs karbonátot képez;
- 35 R⁶ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; és
R⁷ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.
- 40 2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R¹
- 45 hidrogénatomot jelent.
3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R² és R³ közül legalább az egyiknek a jelentése (i) hidrogénatom és (ii) a metilcsoporttól eltérő, rövid szénláncú alkilcsoport.
- 50 4. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R⁴ hiányzik.
5. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R⁵ hidroxilcsoportot jelent.
6. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R⁶ hidrogénatomot jelent.
- 55 7. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R⁷ metilcsoportot jelent.
8. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R⁵ hidroxilcsoportot, R⁶ hidrogénatomot, és R⁷ metilcsoportot jelent.
- 60

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó következő vegyületek:

- 8,9-anhidro-4''-deoxieritromicin A-6,9-hemiketál;
 8,9-anhidro-4''-deoxieritromicin B-6,9-hemiketál;
 8,9-anhidro-4''-deoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin A-6,9-hemiketál;
 8,9-anhidro-4''-deoxi-3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-eritromicin A-6,9-hemiketál;
 8,9-anhidro-4''-deoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin A-6,9-hemiketál-bromid;
 8,9-anhidro-4''-deoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin B-6,9-hemiketál;
 8,9-anhidro-4''-deoxi-3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-eritromicin B-6,9-hemiketál;
 8,9-anhidro-4''-deoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin B-6,9-hemiketál-bromid;
 9-dezoxo-4'',6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-eritromicin A;
 9-dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4'',6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-eritromicin A;
 9-dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4'',6-didezoxi-8-epi-3'-(N-etil)-6,9-epoxi-eritromicin A;
 9-dezoxo-4'',6-didezoxi-8-epi-6,9-epoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin A-bromid;
 9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A;
 9-dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-eritromicin A;
 9-dezoxo-3'-(N-dezmetil)-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-3'-(N-etil)-eritromicin A; valamint
 9-dezoxo-4'',6-didezoxi-6,9-epoxi-3'-(N-propargil)-eritromicin A-bromid.

10. A 8,9-Anhidro-4''-deoxi-3'-(N-dezmetil)-eritromicin B-6,9-hemiketál, valamint
 8,9-anhidro-4''-deoxi-3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-eritromicin B-6,9-hemiketál.

11. Gyógyászati készítmény, amely egy 2. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

12. Gyógyászati készítmény, amely egy 10. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

13. Eljárás a gyomor-bélrendszer mozgáskészségének fokozására ilyen kezelésre szoruló embereken és más emlősállatokban, *azzal jellemezve*, hogy egy ilyen kezelésre szoruló betegnek egy 2. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

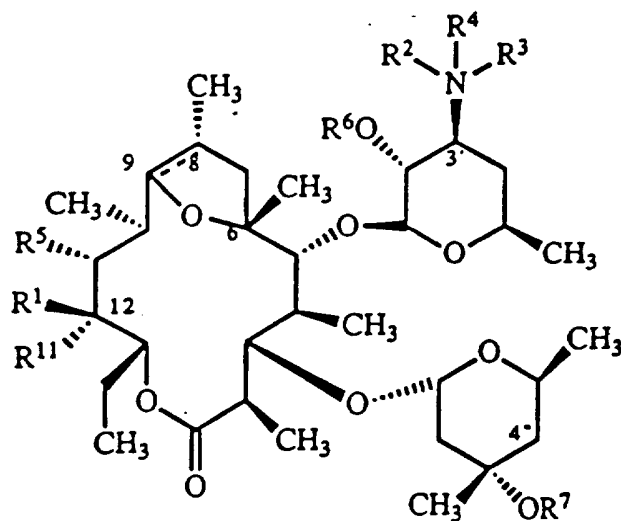
14. Eljárás a gyomor-bélrendszer mozgáskészségének fokozására ilyen kezelésre szoruló embereken és más emlősállatokban, *azzal jellemezve*, hogy egy ilyen kezelésre szoruló betegnek egy 10. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

15. Eljárás diagnosztikai és terápiás eszközök ember vagy más emlősállat vékonybelének proximális szakaszába helyezésének megkönnyítésére, *azzal jellemezve*, hogy egy ilyen embernek vagy emlősállatnak egy 2. igénypont szerinti vegyület gyomor-bélrendszeri mozgáskésztség fokozása szempontjából hatásos mennyiségét adagoljuk.

16. Eljárás a 2. igénypont szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy eritromicin 4''-(tio-karbonil-imidazolil)-származékát trisz(trimetil-szilil)-szilánnal a megfelelő 4''-deoxieritromicin-származék kialakulására alkalmas körülmények között reagáltatjuk.

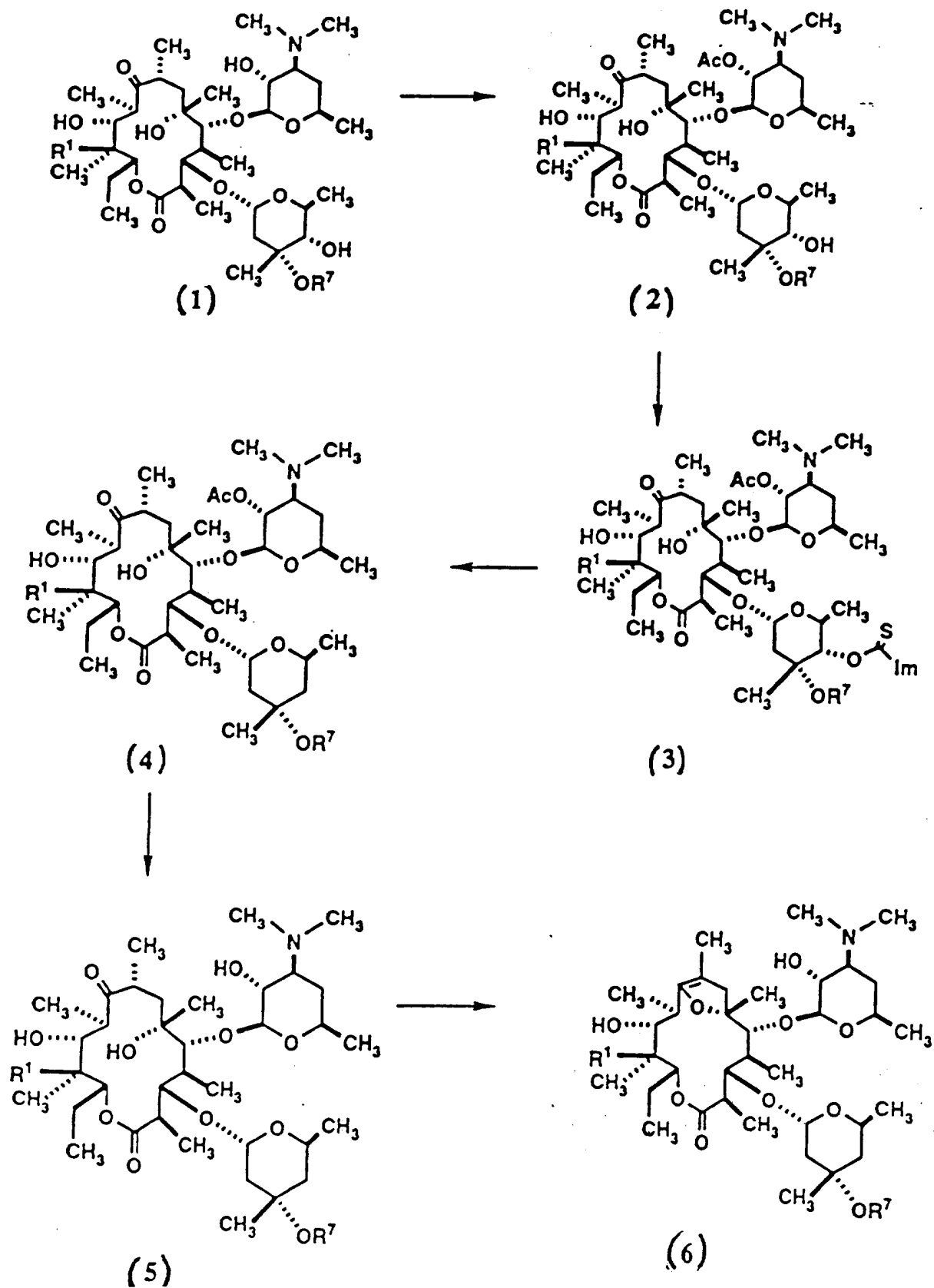
17. Eljárás a 2. igénypont szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy eritromicin 3'-(N-dezmetil)-hemiketál-származékát egy alkil-halogeniddel és egy térbelileg gátolt bázissal a megfelelő 3'-(N-dezmetil)-3'-(N-etil)-hemiketál-eritromicin-származék kialakulására alkalmas körülmények között reagáltatjuk.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alkil-halogenidként etil-jodidot és térbelileg gátolt bázisként diizopropil-etil-amint használunk.

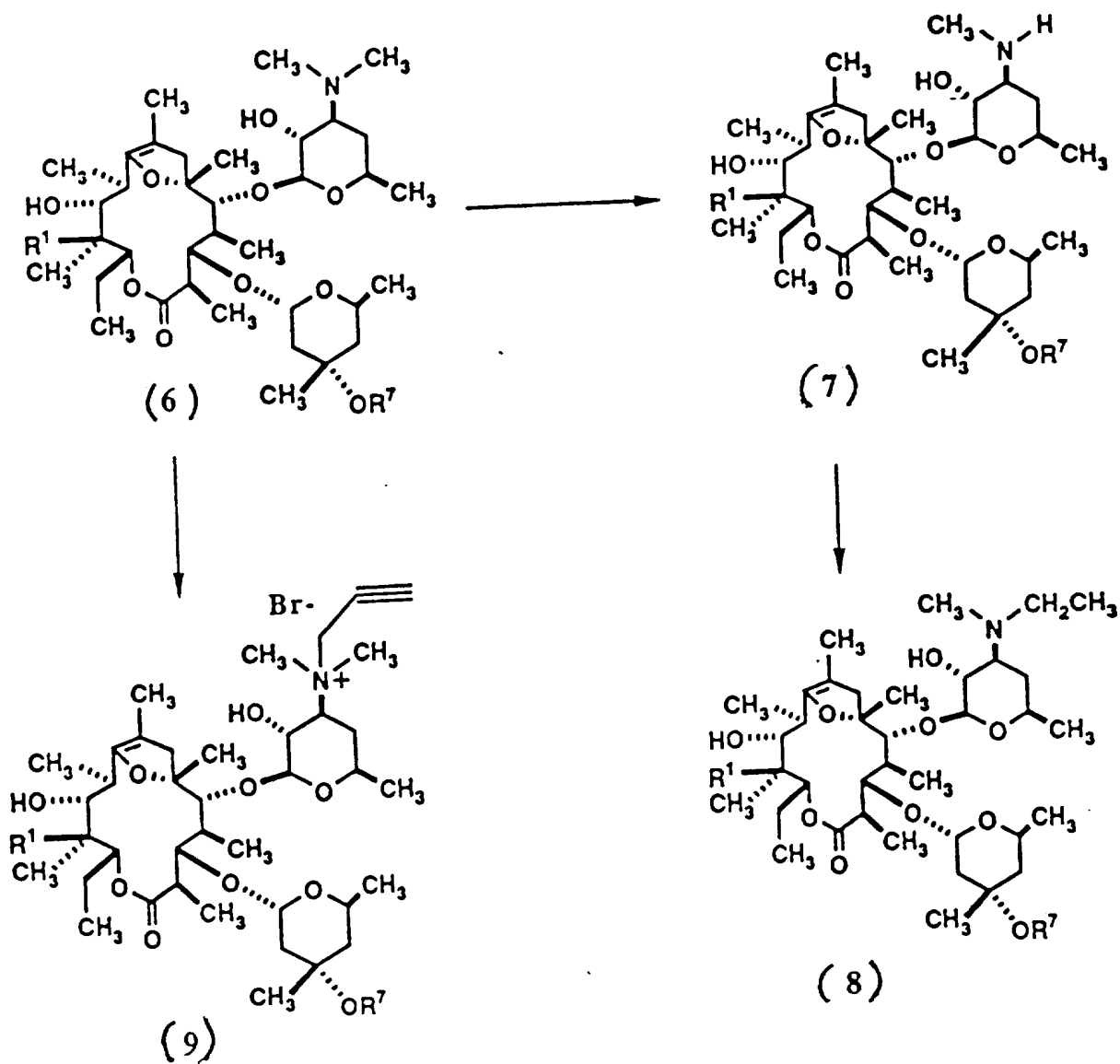


(I)

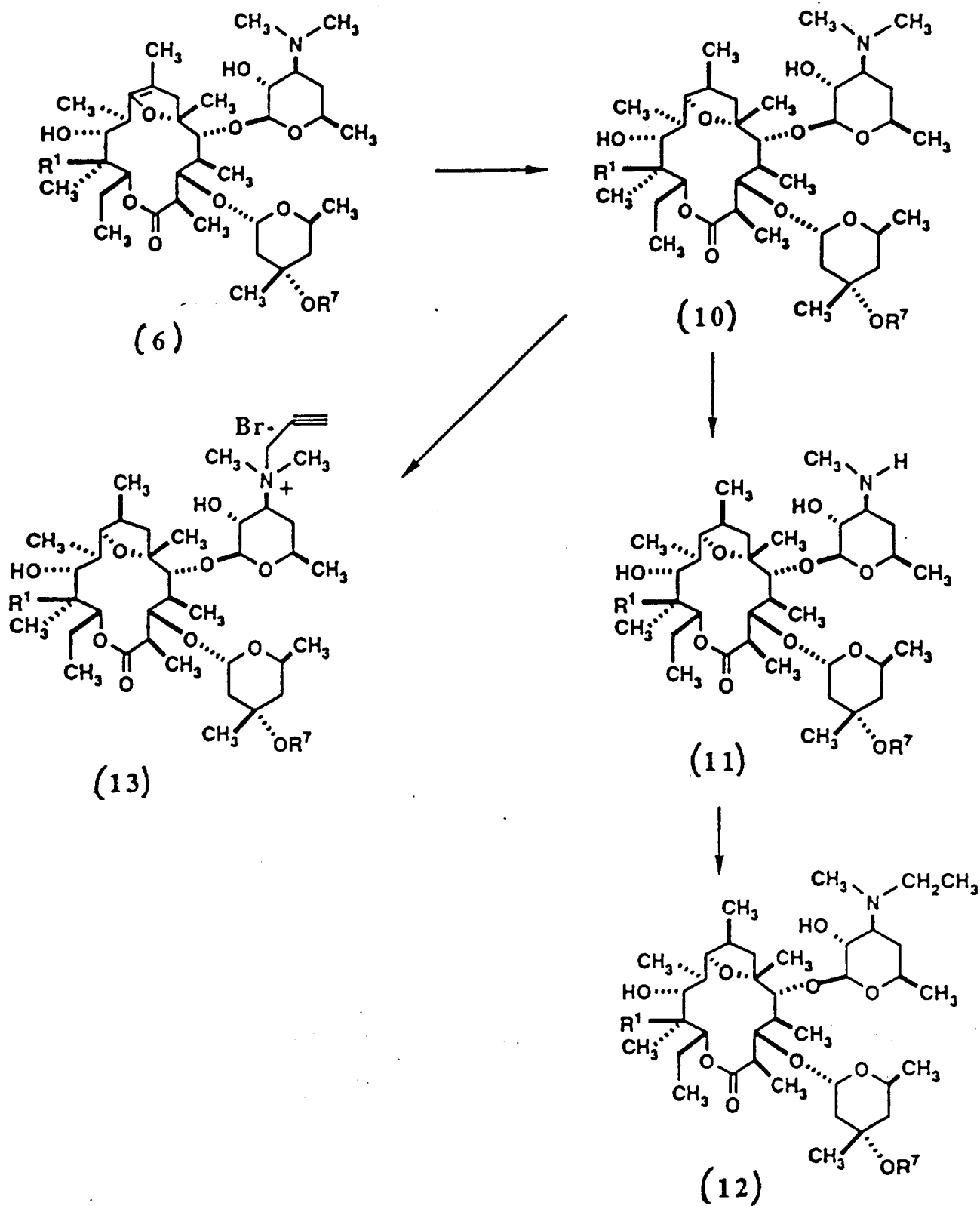
1. reakcióvázlat



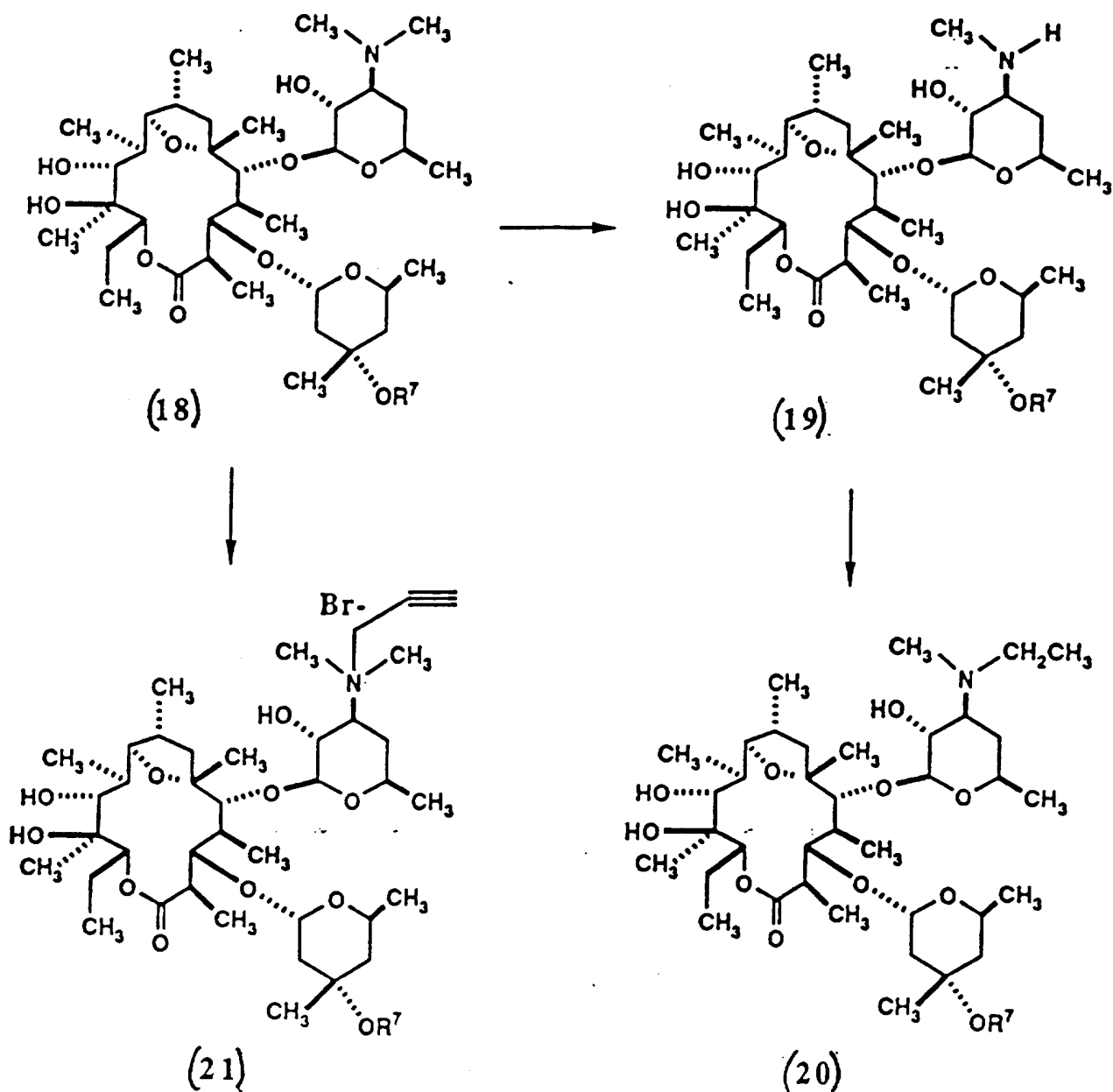
2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat

