

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

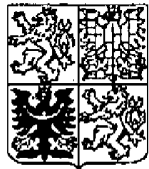
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

458-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSL OVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 02. 99**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.02.98**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **98/19805822**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 09. 99**
(Věstník č. 9/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

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

(71) Přihlášovatel:

SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH,
Hannover, DE;

(72) Původce:

Jasserand Daniel, Hannover, DE;
Preuschoff Ulf, Ahlten, DE;
Eeckhout Christian, Lindwedel, DE;

(74) Zástupce:

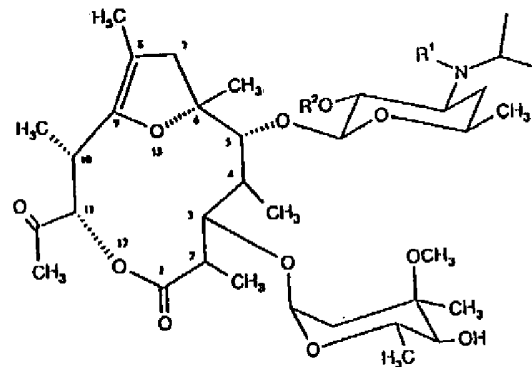
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty 11-acetyl-12,13-dioxabicyklo[8.2.1]tridekenonu, postup jejich výroby a léčiva, obsahující tyto sloučeniny

(57) Anotace:

Jsou popsány deriváty se zmenšenými kruhy N-desmetyl-N-izopropyl-erytromycinu A s modifikovaným postranním řetězcem, které mají gastrointestinálně účinné agonistické vlastnosti motilinu. Dále je popsán způsob jejich výroby.





Deriváty 11-acetyl-12,13-dioxabicyklo [8.2.1]tridekenonu, postup jejich výroby a léčiva, obsahující tyto sloučeniny

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových sloučenin (2R,3S,4S,5R,6R,10R,11R)-3-[(2,6-didesoxy-3-C-metyl-3-O-metyl- α -L-ribohexopyranozyl)-oxy]-5-[(3,4,6-tridesoxy-3-(N-metyl-N-izopropylamino)- β -D-xylohexopyranozyl)-oxy]-2,4,6,8,10-pentametyl-11-acetyl-12,13-dioxabicyklo[8.2.1]-tridec-8-en-1-onu, substituovaných na atomu dusíku, s motilinoagonistickými vlastnostmi a jejich adičních solí kyselin, jakož i farmaceutických přípravků, obsahujících tyto sloučeniny. Sloučeniny podle vynálezu, představují cyklicky zmenšené N-desmetyl-N-izopropylových derivátů erytromycinu A s modifikovaným postranním řetězcem.

Dosavadní stav techniky

Antibiotikum erytromycin A má, jak známo, vedle svých antibiotických účinků, pro antibiotika také nežádoucí gastrointestinální vedlejší účinky, mimo jiné silný vzrůst kontrakční aktivity v oblasti trávicího ústrojí se žaludečními a střevními křečemi, nevolností, zvracením a průjmem.

Existovalo ~~vícero~~ pokusů, modifikovat erytromycin A tak, aby se získaly deriváty, u nichž se prakticky nevyskytuje žádný antibiotický účinek, avšak je zachován účinek, ovlivňující motilitu gastrointestinálního traktu. Z patentové přihlášky EP 0 550 895 jsou známy deriváty N-desmetyl-N-izopropyl-erytromycinu A se zmenšenými kruhy, s gastrointestinálně účinnými agonistickými vlastnostmi motilinu.

Dále jsou známy z patentové přihlášky EP-A 382 472 podobné deriváty erytromycinu se zmenšenými kruhy, které ale ukazují antibiotické účinky.

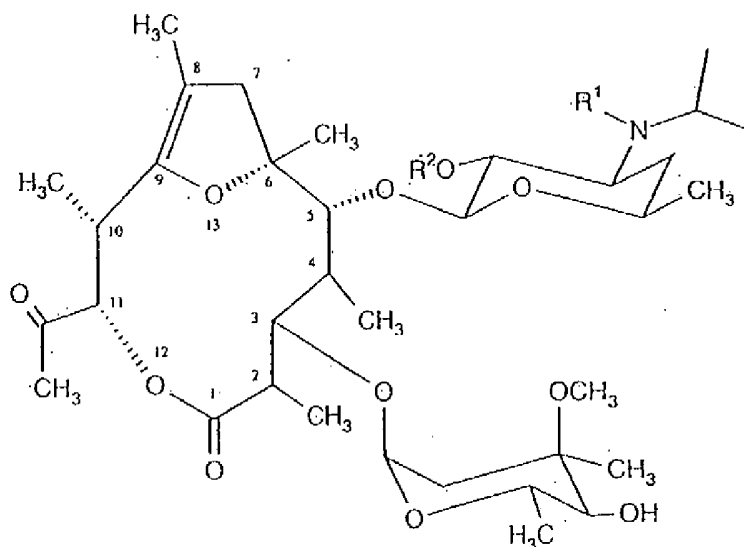
Podstata vynálezu

Předložený vynález si klade za úlohu, vyvinout nové orálně účinné deriváty erytromycinu A se zmenšenými kruhy bez antibiotického účinku a vlastnostmi se zlepšeným účinným profilem, příznivě ovlivňujícími motilitu gastrointestinálního traktu.

Bylo vynalezeno, že nové N-desmethyl-N-izopropylové deriváty erytromycinu A se zmenšenými kruhy, jejichž postranní řetězec byl oxidací modifikován v poloze 11 cyklického základního kruhu, nejsou antibioticky účinné, ale mají selektivní agonistické vlastnosti motilinu a příznivým způsobem stimulují motilitu gastrointestinálního traktu a projevují zesilující účinky na tonus spodního jícnového svěrače a na tonus žaludku.

Na základě svého účinného profilu se hodí látky podle vynálezu k léčení poruch motility v gastrointestinálním traktu a vyznačují se přitom dobrou snášenlivostí a dobrou orální účinností.

Předložený vynález se proto týká nových sloučenin (2R,3S,4S,5R,6R,10R,11R)-2,4,6,8,10-pentametyl-11-acetyl-12,13-dioxabicyklo-[8.2.1]tridec-8-en-1-onu obecného vzorce I,



kde znamenají

R¹ - vodík nebo metyl

R² - vodík nebo nižší alkanoyl

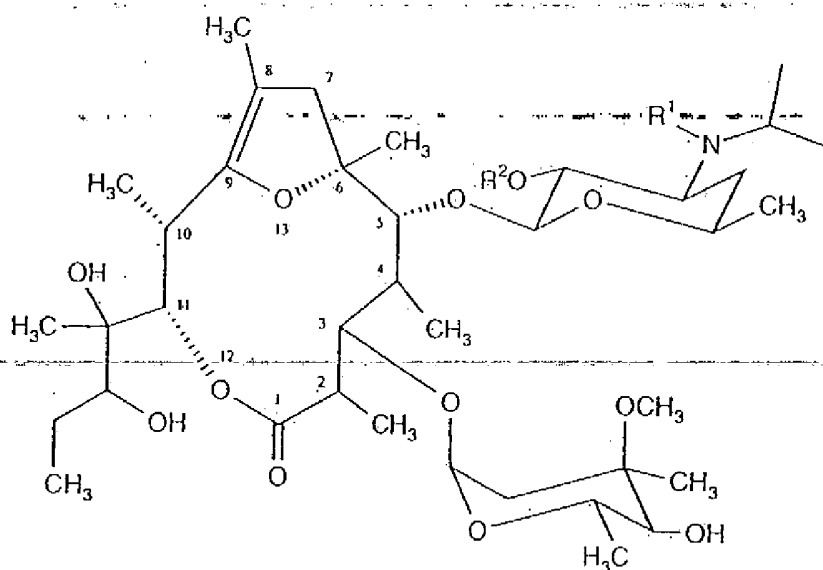
a jejich stabilních a fyziologicky únosných adičních solí kyselin.

Pokud znamená či obsahuje ve sloučeninách vzorce I substituent nižší alkyl, může tento být rozvětven nebo nerozvětven a obsahovat 1 až 4 uhlíkové atomy.

Příznivými se ukazují, zejména sloučeniny vzorce I, kde R^1 znamená metyl.

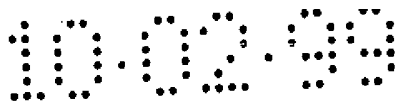
R^2 je výhodně vodík. Pokud R^2 znamená nižší alkanoyl, je upřednostňován acetyl.

Sloučeniny vzorce I lze získat tím, že se známým způsobem ve sloučenině obecného vzorce II,



kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, převede 2',3'-dihydroxypent-2'-ylový postranní řetězec v poloze 11 cyklického základního kruhu oxidačním glykolovým štěpením na acetylový postranní řetězec a v žádoucím případě se zavede, do získané sloučeniny vzorce I, kde R^1 znamená vodík, metylový zbytek nebo se ze získané sloučeniny vzorce I, kde R^1 znamená metyl, metylový zbytek odštěpí a v žádoucím případě se převedou volné sloučeniny vzorce I na své stabilní adiční soli kyselin nebo se adiční soli kyselin převedou na volné sloučeniny vzorce I.

Oxidační glykolové štěpení 2',3'-dihydroxypent-2'-ylového postranního řetězce v poloze 11 cyklického základního kruhu sloučenin vzorce II může být provedeno vhodnými oxidačními prostředky jako octanem olovičitým ve vhodných rozpouštědlech, kterými jsou například nepolární či slabě polární rozpouštědla jako benzen, toluen nebo xylen. Reakce může probíhat při teplotách mezi 0°C a 40°C, výhodně při pokojové teplotě.



Získané sloučeniny vzorce I, kde R^1 znamená vodík, mohou být v požadovaném případě dodatečně alkylovány známým způsobem na odpovídající sloučeniny s N-metylem. Alkylace může probíhat známým způsobem reakcí s metylhalogenidem nebo jako redukční alkylace reakcí s formaldehydem za redukčních podmínek a může být provedena, například v přítomnosti redukčního činidla, například komplexní borhydridové sloučeniny jako kyanoborhydridu sodného, triacetoxyborhydridu sodného nebo borhydridu sodného. V požadovaném případě může alkylace probíhat také reakcí s metylhalogenidem, zejména metyljodidem nebo esterem metylsulfonové kyseliny. Účelně se může alkylace provádět za reakčních podmínek v inertním rozpouštědle. Pro redukční alkylici se hodí jako rozpouštědla cyklické étery jako tetrahydrofuran (=THF) nebo dioxan, aromatické uhlovodíky jako toluen či nižší alkoholy. Alkylace může probíhat při teplotách mezi pokojovou teplotou a bodem varu rozpouštědla. Při alkylici s metylderivátem, příkladně metylhalogenidem jako metyljodidem, se pracuje účelně za přítomnosti zásady, jako například uhličitanem alkalického kovu nebo terciárním organickým aminem.

Ze sloučenin vzorce I, kde R^1 znamená metyl, může být v žádoucím případě dodatečně odštěpen metylový zbytek. Demetylace může probíhat známým způsobem působením halogenů, zejména jodu anebo bromu v inertním rozpouštědle za přítomnosti vhodné zásady. Jako zásady se hodí například alkoholáty alkalických kovů, hydroxidy alkalických kovů a soli alkalických kovů slabých organických kyselin.

Sloučeniny vzorce I mohou být známým způsobem z reakční směsi izolovány a čištěny. Adiční soli kyselin mohou být převedeny známým způsobem na volné zásady a tyto se mohou v žádoucím případě převést známým způsobem na farmakologicky únosné adiční soli kyselin. K zabránění hydrolyzačních reakcí je účelné, použít k tvorbě soli pouze ekvivalentní množství kyselin.

Jako farmakologicky přijatelné adiční soli kyselin sloučenin vzorce I se hodí například jejich soli anorganických kyselin, např. kyseliny uhličitě, halogenvodíkových kyselin, zejména kyseliny chlorovodíkové nebo organických kyselin, například nižších alifatických mono- nebo dikarbonových kyselin, jako kyselina maleinová, fumarová, mléčná, vinná nebo octová.

Výchozí sloučeniny vzorce II, kde R^2 znamená vodík, jsou známy



z patentové přihlášky EP-B 0550 895 a mohou být vyrobeny způsobem, který je v tomto spise popsán.

Výchozí sloučeniny vzorce II, kde R² znamená nižší alkanoyl, mohou být vyrobeny tak, že sloučeniny vzorce II, kde R² znamená vodík, reagují známým způsobem s karbonovými kyselinami obecného vzorce III

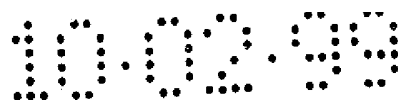


kde R³ znamená nižší alkyl nebo s reakčními deriváty těchto kyselin.

Jako reakční deriváty kyselin vzorce III přicházejí v úvahu zejména eventuálně směsné anhydridy a halogenidy kyselin. Mohou být použity například chloridy či bromidy kyselin vzorce III nebo směsné estery kyselin vzorce III s organickými sulfonovými kyselinami, příkladně s eventuálně nižšími alkansulfonovými kyselinami, substituovanými halogenem, jako metansulfonová kyselina nebo trifluormetansulfonová kyselina nebo s benzensulfonovými kyselinami, substituovanými nižším alkylem nebo halogenem, příkladně toluensulfonovými nebo brombensensulfonovými kyselinami. Reakce může probíhat jako acylace za reakčních podmínek v inertním organickém rozpouštědle při teplotách mezi -20°C a pokojovou teplotou. Jako rozpouštědla se hodí nižší dialkylketony příkladně aceton, halogenované uhlovodíky jako dichlormetan nebo aromatické uhlovodíky jako benzen či toluen nebo cyklické étery jako THF nebo dioxan či směsi těchto rozpouštědel.

Acylace může být účelně použita zejména, použije-li se jako acylační činidlo anhydrid nebo směsný anhydrid kyselin obecného vzorce III se sulfonovou kyselinou za přítomnosti kyselinotvorných reagensů. Jako kyselinotvorná činidla se hodí například anorganické báze jako uhličitany alkalického kovu jako uhličitany draselný nebo organické báze, rozpustné v reakční směsi jako terciární dusíkové báze, příkladně terc. aminy s nižším alkylem, pyridiny jako triethylamin, tripropylamin, N-metylmorfolin, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, 4-diethylaminopyridin nebo 4-pyrrolidino-pyridin.

V žádaném případě může být do získané sloučeniny vzorce II, kde R¹ znamená vodík, zaveden metylový zbytek R¹ anebo ze získané sloučeniny vzorce II, kde R¹ znamená metyl, může být tento metylový



zbytek odštěpen. Tyto metylace či demethylace mohou probíhat známým způsobem, za podmínek, popsaných například pro zavedení metylové skupiny do či její odštěpení ze sloučenin vzorce I.

Nové sloučeniny vzorce I a jejich fyziologicky únosné adiční soli kyselin mají zajímavé farmakologické vlastnosti, zejména agonistické vlastnosti motilinu, stimulující motilitu gastrointestinálního traktu. Přitom se vyznačují příznivým účinným profilem s dobrou orální účinností. Jsou zbaveny antibiotických účinků a mají vysokou selektivní afinitu k receptorům motilinu, zatímco v agonisticky účinném dávkovém pásmu motilinu neprojevují prakticky žádnou relevantní afinitu k ostatním receptorům v gastrointestinálním traktu, jako receptorům adrenalinu, acetylcholinu, histaminu, dopaminu nebo serotoninu. Sloučeniny mají překvapivě dobrou snášenlivost pro játra a hodí se proto pro použití po delší časové období.

Aby se zabezpečilo regulované trávení přijaté potravy, působí ve zdravém stavu autonomní nervový systém a hormony gastrointestinálního traktu společně, aby se vytvořila kontrakční činnost gastrointestinálního traktu, nejen přímo po požití potravy, nýbrž také při prázdném gastrointestinálním traktu. Motilin je známý gastrointestinální peptidový hormon, který stimuluje motilitu gastrointestinálního traktu a indukuje koordinovanou motilitu v celém gastrointestinálním traktu v lačném stavu, jakož i po požití potravy.

Sloučeniny vzorce I projevují fyziologické účinky motilinu tím, že se stávají účinnými, jako agonisté pro receptory motilinu. Sloučeniny vzorce I tak projevují vynikající stimulující účinky v trávicím ústrojí a na spodním jícnovém svěrači. Způsobují, především urychlení vyprázdnění žaludku, zvýšení žaludečního tonusu a dlouhotrvající zvýšení klidu tonusu jícnového svěrače. Na základě svého účinného profilu motilinu se hodí látky k léčení nemocných stavů, které jsou spojeny s poruchami motility v gastrointestinálním traktu anebo vracení kaše potravy ze žaludku do jícnu. Sloučeniny vzorce I se doporučují, například při gastroparitidě různého původu, poruchách tonusu žaludku, poruchách vyprazdňování žaludku a gastroezofagálního refluxu, dyspepsií a postoperačních poruchách motility.

Gastrointestinálně účinné vlastnosti sloučenin vzorce I se dají prokázat farmakologickými zkušebními metodami ve zkumavce i v živém těle:

Popis testovacích metod.

1. Stanovení schopnosti zkušebních látek, vázat receptory motilinu.

Afinita sloučenin vzorce I k receptorům motilinu se zkouší ve zkumavce na frakci tkáňového homogenizátu z prepyrolitické části králičího žaludku. Stanovuje se vytlačení, radioaktivně jodem označeného motilinu, z vazby motilin-receptor, zkušebními látkami.

Studie vazby receptoru se provádějí podle modifikace metody Bormana a kol. (Regulátory peptidu 15 (1986), 143-153). K přípravě motilinu, označeného jodem¹²⁵, se motilin známým způsobem enzymaticky joduje, např. analogicky metodě, popsané Bloomem a kol. (Scand.J.Gastroenterol. 11 (1976) 47-52), za použití laktoperoxi-dázy.

K získání frakce tkáňového homogenizátu z prepyrolytické části králičího žaludku, použitého v testu, se prepyrolytická část žaludku, zbavená sliznice, rozdrtí a homogenizuje v 10ti násobném objemu chladného homogenizačního ústojného roztoku (50 mM pufru tris-HCl, 250 mM sacharózy, 25 mM KCl, 10 mM MgCl₂, pH 7,4) s přidavkem inhibitorů (1 mM jodacetamidu, 1 μM pepstatinu, 0,1 mM metylsulfonylfluoridu, 0,1 g/l inhibitoru trypsinu, 0,25 g/l bacitracinu), homogenizátorem, 15 sec. při 1500 otáčkách za minutu. Homogenizát se odstřeďuje po dobu 15 minut po 1000 g, získaný zbytek se čtyřikrát promývá homogenizačním ústojným roztokem a nakonec se resuspenduje v 0,9%ním roztoku chloridu sodného (v objemu, odpovídajícím pětinasobnému váhovému množství prepyrolytické části žaludku). Takto získaná tkáňová frakce, která se označuje jako "surový membránový přípravek" se použije ke zkoušce.

K pokusu vazby se inkubuje 200 μl surové membránové frakce (0,5 - 1 mg proteinu) ve 400 μl ústojného roztoku A (50 mM pufru tris-HCl, 1,5 % BSA, 10 mM MgCl₂, pH 8,0) se 100 μl jodovaného motilinu v ústojného roztoku B (10 mM pufru tris-HCl, 1% BSA, pH 8), zředěno na konečnou koncentraci 50 pM). 60 min. při 30 °C. Reakce



se zastaví přidavkem 3,2 ml chladného ústojného roztoku B a vázaný i nevázaný motilin se od sebe oddělí odstředěním (1000 g, 15 minut) a změří ve sčítači impulsů gama. Studie sliznice jsou prováděny přidavkem, zvyšujícím se množství látky, kterou je třeba změřit, do inkubačního media. Jako zkušební roztoky látek se použijí vodné roztoky, které se připraví vhodným zředěním 60×10^{-4} molárních vodných kmenových roztoků. Zkušební látky, které jsou ve vodě těžko rozpustné, se rozpustí nejdříve v 60ti%ním etanolu a tento roztok se zředí takovým množstvím vody, aby koncentrace etanolu v roztoku, který je zapotřebí zkoušet, nepřesáhla 1,6% obj. Ze získaných naměřených dat se určí jako IC_{50} , koncentrace každé z měřených látek, která způsobí 50% inhibice specifické vazby jodovaného motilinu na receptory motilinu. Z této se pak vypočte příslušná hodnota pIC_{50} . Podle předcházející metody byly stanoveny pro látky z příkladů 1 a 2 hodnoty uvedené v tabulce 1. Uvedená čísla příkladů se vztahují na příklady, popsané v následujícím textu.

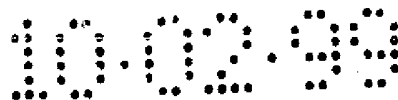
Tabulka 1

příklad č.	pIC_{50}
1	8,01
2	7,75

2. Stanovení vlivu látek na tonus žaludku v živém těle.

Tonus žaludku hraje důležitou roli při vyprazdňování žaludku. Zvýšený tonus žaludku přispívá k jeho urychlenému vyprazdňování.

Vliv látek na tonus žaludku se stanovuje na tonusu žaludku psí rasy Beagle pomocí barostatu, který je spojen s umělohmotným sáčkem v žaludku psa a umožňuje měření objemu a tlaku žaludku psa. Barostatem se stanoví objem žaludku při konstantním tlaku v žaludku nebo tlak žaludku při jeho konstantním objemu. Při zvýšení tonusu žaludku se stanoví za určitého tlaku snížený objem žaludku a zvýšený tlak při určitém objemu. V modelu, použitém ke zkoušení látek, způsobujících zvýšení tonusu žaludku, se změří při konstantním tlaku změna žaludku, způsobená látkami. Žaludek pokusného zvířete se relaxuje přijetím lipidů, t. j. tonus žaludku klesne, čímž se



příslušně zvětší objem žaludku. Jako míra pro zvyšující se působení látek na tonus žaludku se v % měří vznikající redukce objemu žaludku, zvětšeného přidávkem lipidu po přijetí látky, opětým nárůstem žaludečního tonusu.

Látka příkladu 1 ukázala v tomto zkušebním modelu v dobře snášenlivé dávce 2,15 $\mu\text{mol/kg}$, poskytnuté i.d., snížení objemu žaludku po přidávku lipidu o 59,5%. Orální podávání předešle uvedené substance v téže dávce 2,15 $\mu\text{mol/kg}$ způsobilo neobyčejně výrazné snížení objemu žaludku, přičemž bylo lipidem zcela zabráněno indukovaná relaxaci objemu žaludku. Tyto nálezy mohou být hodnoceny jako značné náznaky pro vysokou, zejména vysokou orální biologickou disponovatelnost substancí podle vynálezu.

3. Stanovení vlivu látek v živém těle na tonus spodního jícnového svěrače za klidu

Toto stanovení se provádí na bdících psích rasy Beagle na lačno, jimž byly vloženy před začátkem pokusu fistule do jícnu a jemná trubička do dvanáctníku. Tlak spodního jícnového svěrače se měří pomocí perfundovaného systému katétru s bočním otvorem, který je spojen se snímačem tlaku a záznamovým zařízením. Katétr se vede přes fistuli jícnu do žaludku a pak se pomalu manuálně stahuje zpět (= tranzitní manometrie). Při tlačení části katétru s postranním otvorem přes vysokotlaké pásmo spodního jícnového svěrače se registruje vrchol. Z tohoto vrcholu se pak stanoví tlak v mm Hg.

Tímto způsobem se nejprve určí kontrolní hodnota výchozího tlaku jícnového svěrače. Následně se aplikuje zkušební substance a po 15 minutách se měří tlak na spodním jícnovém svěrači ve 2 minutových intervalech po dobu 60 minut. Zvýšení tlaku po dávce zkušební substance se vypočte v porovnání s výchozím tlakem.

V tomto testu se zvýšil výchozí tonus jícnového svěrače dávkou 2,15 $\mu\text{mol/kg}$ substance příkladu 1 o 143%. Tento účinek se udržel během celkové doby testu 60 minut.

Na základě svých účinků v gastrointestinálním traktu jsou sloučeniny vzorce I vhodné v gastroenterologii jako léčiva pro větší savce, zejména člověka, k profylaxy a léčení poruch motility gastrointestinálního traktu



Dávky, které je zapotřebí použít, mohou být individuálně různé a mohou se přirozeně měnit podle druhu stavu, který je zapotřebí léčit a formy aplikace. Například parenterální formulace budou obsahovat všeobecně nižší množství účinné látky než orální preparáty. Všeobecně jsou však pro aplikace u větších savců, zejména člověka, vhodné lékové formy, s obsahem účinné látky od 1 do 100 mg v jednotlivé dávce.

Jako léčivé látky mohou být sloučeniny vzorce I obsaženy s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami v galenických přípravcích, jako např. tabletách, kapslích, čípcích nebo roztocích. Tyto galenické přípravky mohou být vyrobeny podle známých metod, za použití obvyklých pevných nosičů, jako např. mléčného cukru, škrobu a talku nebo kapalných ředidel, jako např. vody, kapalných tuků nebo kapalných parafinů a s použitím farmaceuticky známých pomocných látek, například rozvolňovačů tablet, látek, zprostředkujících rozpouštění, nebo konzervačních prostředků.

Následující příklady mají vynález blíže objasnit, avšak jejich rozsah není žádným způsobem omezen.

Příklad 1

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R)-3-[(2, 6-didesoxy-3-C-metyl-3-O-metyl- α -L-ribohexopyranozyl)-oxy]-5-[(3, 4, 6-tridesoxy-3-(N-metyl-N-izopropylamino)- β -D-xylohexopyranozyl)-oxy]-2, 4, 6, 8, 10-pentametyl-11-acetyl-12, 13-dioxabicyklo[8.2.1]tridec-8-en-1-onu (sloučenina vzorce I, R¹ = metyl, R² = vodík)

A) 100 g [2R(2'R, 3'R), 3S, 4S, 5R, 6R, 10R, 11R]-11-(2', 3'-dihydroxypent-2'-yl)-3-[(2, 6-didesoxy-3-C-metyl-3-O-metyl- α -L-ribohexopyranozyl)-oxy]-5-[3, 4, 6-tridesoxy-3-(N-metyl-N-izopropylamino)- β -D-xylohexopyranozyl)-oxy]-2, 4, 6, 8, 10-pentametyl-11-acetyl-12, 13-dioxabicyklo [8.2.1]tridec-8-en-1-onu (= sloučenina vzorce II, R¹ = metyl, R² = vodík) bylo pod dusíkovou atmosférou rozpuštěno ve 2 500 ml toluenu. K této předloze bylo přidáno 100 g octanu olovičitého a vzniklá suspenze byla míchána po dobu 5 hodin při pokojové teplotě. Následně byla reakční směs v uvedeném sledu promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak tak často promývána vodou až promývací voda reagovala neutrálně.

Organická fáze byla sušena síranem sodným a za sníženého tlaku odpařena. Chromatografie zbytku na silikagelu (eluent: metyl-terc. butyléter = MTBE) poskytla 81,9 g titulní sloučeniny jako bílého prášku, bod tání = 198°C - 200°C, optická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = -24,6^\circ$ ($c = 1,0$ v CH_2Cl_2).

- B) 1,1 g shora získané sloučeniny bylo rozpuštěno v 1 ml acetonitrilu. K této předloze bylo přidáno 0,17 g kyseliny malonové a zahříváno na 60°C - 70°C. Po rozpuštění pevných podílů bylo přidáno 10 ml MTBE a pod refluxem zahříváno 5 minut k varu. Následně bylo přidáno znovu 10 ml MTBE a směs byla ponechána za míchání k ochlazení na pokojovou teplotu. Vypadlé krystaly byly odfiltrovány, dvakrát promyty 10 ml MTBE a sušeny při 60°C ve vakuu. Bylo získáno 1,2 g monomalonátu titulní sloučeniny, rozsah tání 115,6-174° (neostré)

Příklad 2

(2R,3S,4S, 5R,6R,10R,11R)-3-[(2,6-didesoxy-3-C-metyl-3-O-metyl- α -L-ribohexopyranozyl)-oxy]-5-[(3,4,6-tridesoxy-2-O-acetyl-3-(N-metyl-N-izopropylamino)- β -D-xylohexopyranozyl)oxy]-2,4,6,8,10-pentametyl-11-acetyl-12,13-dioxabicyklo [8.2.1]tridec-8-en-1-onu (sloučenina vzorce I, R¹=metyl, R²=acetyl)

- A) 210 g výchozí sloučeniny z příkladu 1 (= sloučenina vzorce II, R¹=metyl, R²=vodík) bylo rozpuštěno pod dusíkovou atmosférou ve 2,4 l acetonu a založeno 85,8 g uhličitanu draselného. K této předloze bylo přidáno 63,4 g anhydridu kyseliny octové a získaná suspenze byla míchána po dobu 20 hodin při pokojové teplotě. Následně byla reakční směs zalita směsí z 2.400 g ledu a 1.000 ml vody a 30 minut míchána. Vodná fáze byla třikrát extrahována etylesterem kyseliny octové, organická fáze zahuštěna a přebytečné rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Překrystalováním získaného surového produktu z n-pentanu bylo získáno 200 g [2R(2'R,3'R),3S,4S,5R,6R,10R,11R]-11-(2',3'-dihydroxypent-2'-yl)-3-[(2,6-didesoxy-3-C-metyl-3-O-metyl- α -L-ribohexopyranozyl)oxy]-5-[3,4,6-tridesoxy-2-O-acetyl-(N-metyl-N-izopropylamino)- β -D-xylohexopyranozyl)-oxy]-2,4,6,8,10-pentametyl-11-acetyl-12,13-dioxabicyklo[8.2.1]tridec-8-en-1-onu (sloučenina vzorce II, R¹=metyl, R²= acetyl), bod tání 128°C - 130°C

R) 10 l g předěle získaného produktu bylo způsobem popsaným v

příkladu 1, zreagováno s 9,1 g octanu olovičitého. Bylo získáno 6,0 g titulní sloučeniny jako bílé pevné látky, bod tání = 164°C, optická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = -23,2^\circ$ (c = 1,0 v CH₂Cl₂).

Příklad I

Kapsle obsahující (2R,3S,4S,5R,6R,10R,11R)-3-[(2,6-didesoxy-3-C-metyl-3-O-metyl- α -L-ribohexopyranozyl)-oxy]-5-[(3,4,6-tridesoxy-3-(N-metyl-N-izopropylamino)- β -D-xylohexopyranozyl)-oxy]-2,4,6,8,10-pentametyl-11-acetyl-12,13-dioxabicyklo [8.2.1]tridec-8-en-1-onu:

Byly vyrobeny kapsle obsahující účinnou látku s použitím následujících pomocných a obsahových látek na 1 kapsli:

(2R,3S,4S,5R,6R,10R,11R)-3-[(2,6-didesoxy-3-C-metyl-3-O-metyl- α -L-ribohexopyranozyl)-oxy]-5-[(3,4,6-tridesoxy-3-(N-metyl-N-izopropylamino)- β -D-xylohexopyranozyl)-oxy]-2,4,6,8,10-pentametyl-11-acetyl-12,13-dioxabicyklo [8.2.1]-tridec-8-en-1-on	20 mg
kukuřičný škrob	60 mg
mléčný cukr	301 mg
etyléster kyseliny octové (=EE)	q.s.

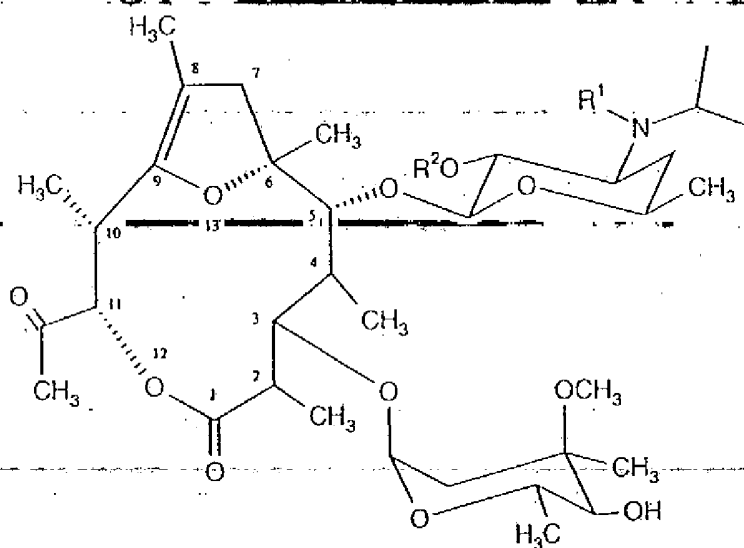
Účinná látka, kukuřičný škrob a mléčný cukr byly za pomoci EE zpracovány na homogenní pastevitou směs. Pasta byla rozetřena a vzniklý granulát byl umístěn na vhodný plech a za účelem odtážení rozpouštědla sušen při 45°C. Suchý granulát byl vnesen do drtiče a v homogenizátoru smíchán s následujícími pomocnými látkami.

talek	5 mg
stearan hořečnatý	5 mg
kukuřičný škrob	9 mg

a poté byl plněn do kapslí o obsahu 400 mg (= velikost kapsle 0).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny (2R,3S,4S, 5R,6R,10R,11R)-2,4,6,8,10-pentametyl-11-acetyl-12,13-dioxabicyklo [8.2.1]tridec-8-en-1-onu obecného vzorce I.



kde znamenají

R¹ = vodík nebo metyl

R² = vodík nebo nižší alkanoyl

a jejich fyziologicky snášenlivé adiční soli kyselin

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R¹ znamená metyl.
3. Sloučeniny podle předešlých nároků, kde R² znamená vodík.
4. Léčiva, obsahující farmakologicky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 a obvyklé farmaceutické pomocné a nosné látky.
5. Postup pro výrobu sloučenin (2R,3S,4S, 5R,6R,10R,11R)-2,4,6,8,10-pentametyl-11-acetyl-12,13-dioxabicyklo [8.2.1]tridec-8-en-1-onu obecného vzorce I,

