



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 204 565**⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **С 07 Н 21/00, А 61 К 31/702,**
31/7135, А 61 Р 1/04

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98104701/14 , 10.03.1998
(24) Дата начала действия патента: 10.03.1998
(30) Приоритет: 11.03.1997 DE 197 09 897.5
(43) Дата публикации заявки: 10.01.2000
(46) Дата публикации: 20.05.2003
(56) Ссылки: RU 2013448 С1, 30.05.1994. WO 86/05981 С1, 23.10.1986. WO 93/17679 С1, 16.09.1993. GB 1196648 С2, 01.07.1970. EP 0655249 А1, 31.05.1995.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г. Лебедевой, рег.№ 0112

(71) Заявитель:
ХЕХСТ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)
(72) Изобретатель: ВЕРТЕШИ Ласло (DE),
КУРЦ Михель (DE), МАРКУС Астрид (DE),
ЗАЙБЕРТ Герхард (DE)
(73) Патентообладатель:
ХЕХСТ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) СОЛИ ВИСМУТА АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ МОЕНОМИЦИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ И СОДЕРЖАЩИЕ ТАКИЕ СОЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

(57) Изобретение относится к органической химии, к солям висмута моюномицина А, пригодным для борьбы с *Helicobacter pylori* и

лечения заболеваний желудка. Описываемые соли обладают повышенной активностью. 2 с. и 6 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 204 565 C2

RU 2 204 565 C2



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 204 565**⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 H 21/00, A 61 K 31/702,**
31/7135, A 61 P 1/04

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98104701/14 , 10.03.1998
(24) Effective date for property rights: 10.03.1998
(30) Priority: 11.03.1997 DE 197 09 897.5
(43) Application published: 10.01.2000
(46) Date of publication: 20.05.2003
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G. Lebedevoj, reg.№ 0112

(71) Applicant:
KhEKhST AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)
(72) Inventor: VERTEShI Laslo (DE),
KURT's Mikhel' (DE), MARKUS Astrid
(DE) , ZAJBERT Gerkhard (DE)
(73) Proprietor:
KhEKhST AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) BISMUTH SALTS OF ANTIBIOTICS OF GROUP MOENOMYCIN, METHOD OF THEIR PREPARING, THEIR USING AND MEDICINAL AGENTS CONTAINING SUCH SALTS

(57) Abstract:
FIELD: medicine, gastroenterology,
organic chemistry, antibiotics. SUBSTANCE:
invention relates to moenomycin A bismuth
salts used for control of Helicobacter

pylori and for treatment of stomach
diseases. EFFECT: enhanced curative
activity, valuable medicinal properties of
salts described. 8 cl, 1 ex

RU 2 204 565 C 2

RU 2 204 565 C 2

Настоящее изобретение относится к солям висмута антибиотиков группы моеномицина, способу их получения, их применению и содержащим такие соли лекарственным средствам. Предлагаемые согласно изобретению соли содержат отдельные или находящиеся в виде смеси антибиотики из группы моеномицина, представляющие собой так называемые фосфогликолипидные антибиотики, или их производные и висмут в определенных стехиометрических соотношениях. Они исключительно пригодны в особенности для борьбы с *Helicobacter pylori* и вместе с тем, например, для лечения и профилактики заболеваний желудка.

Для лечения и профилактики язв желудка или гастрита, а также для профилактики рака желудка до сих пор используют прежде всего так называемые антацидные средства и с особым успехом ингибиторы H_2 -рецептора. Между тем известно, что частые инфекции, вызванные микроорганизмом *Helicobacter pylori*, способствуют заболеваниям желудка, как, например, язва желудка (см., например, A. T. R. Axon "Helicobacter pylori Infection", J. Antimicrob. Chemother. 32, дополнение A, 61, 1993). Инфекция желудка человека патогенными грамотрицательными бактериями *Helicobacter pylori* вызывает временные диспептические жалобы, однако микроорганизм обладает высокой персистенцией. *H. pylori* к тому же является основным возбудителем хронически-активного гастрита типа b и представляет собой значительный фактор риска для появления рака желудка. Патологические механизмы, благодаря которым *H. pylori* вызывает заболевания желудка, еще относительно неясны. Известно, что микроорганизм продуцирует ряд потенциально токсических ферментов и химических веществ (уреаза, аммиак, вакуолизирующий цитотоксин). Персистенция вызывающей повреждение бактерии и длительный антигенный стимул вероятно являются причиной происходящего продолжительного разрушения слизистой оболочки желудка.

Целью лечения является полное уничтожение *H. pylori* в желудке. Применяемой в настоящее время терапией является тройная комбинация, состоящая из так называемого ингибитора кислоты, например, ингибитора доноров протонов, как омепразол, и двух антибиотиков, как, например, кларитромицин и амоксициллин. Эта тройная терапия, однако, связана с недостатками. Три различных вещества, которые должны действовать совместно, из-за различных диффузионных свойств неравномерно достигают вызванного *H. pylori* очага воспаления. Для достижения хороших результатов излечения требуются очень высокие дозировки, которые сопровождаются серьезными побочными действиями. Очевидно, что тройная терапия в общем обычно также обладает большими недостатками по сравнению с введением двух лекарственных средств или даже только одного лекарственного средства.

В заявке на европейский патент EP-A-655249 описаны моеномициновые антибиотики, также пригодные в качестве эффективных антибиотиков для борьбы с

вызываемыми *H. pylori* инфекциями и таким образом для лечения заболеваний желудка, как, например, язвы желудка. Также моеномициновые антибиотики проявляют свое действие против *H. pylori* особенно предпочтительно при введении в комбинации с другими антибиотиками или другими обычными терапевтическими средствами для лечения язвы или гастрита, например, с антацидными средствами, ингибиторами H_2 -рецептора, ингибиторами доноров протонов, блокаторами мускаринового рецептора или, например, также с солями висмута, как, например, нитрат висмута, карбонат висмута, салицилат висмута или цитрат висмута.

О применении солей висмута для лечения язв желудка часто сообщается в литературе (см., например, J.H. Walsh и W.L. Peterson, N. Eng. J. Med., 333 (15) 984-991, 1995). В качестве соединений висмута для этого используют в особенности основные соединения висмута, в частности, например, основной салицилат висмута, или также трикалийевую соль дицитратовисмутата. Активность висмута, с одной стороны, объясняется его вяжущим свойством, с другой стороны, однако описывается также непосредственное воздействие висмута на *Helicobacter pylori*, как, например, ингибирование F 1 - АТФазы из *H. pylori* (W. Beil и C. Birkholz, Arch. Pharmacol. 350, дополнение R 1, 1994). Поэтому стремятся к использованию солей висмута в особенности при лечении заболеваний желудка, инфицированных *Helicobacter pylori*.

К сожалению, использованию висмута в существовавшей до сих пор форме препятствуют некоторые недостатки, вызванные химическим поведением солей висмута. Соли висмута очень часто мало растворимы в водной среде. Из иона Bi^{3+} в водной среде образуются так называемые основные соли, которые содержат ион BiO^{1+} и которые называют также субсолями висмута. Такие основные соли висмута осаждаются из водного раствора, то есть они образуют труднорастворимые осадки, и таким образом недоступны или только ограниченно доступны для биологического воздействия. Растворенные части образуют коллоиды. На основании этих физико-химических свойств соли висмута имеют часто только приблизительно указываемые составы (см. R ömpfs Chemie Lexicon, 9 издание, изд. Georg Thieme, Штутгарт, Нью-Йорк, 1989, с. 439; DAB (фармакопея Германии) 8, 526-530) и обладают плохой дозируемостью, которая дополнительно затрудняет оценку их действия.

Целевое введение солей висмута в комбинации, например, с ингибиторами кислоты и антибиотиками для лечения заболеваний желудка, как язвы и инфекции *H. pylori*, таким образом оказывается очень проблематичным вследствие растворимости отличающейся от ингибиторов кислоты и антибиотиков и фармакодинамики солей висмута. Поэтому нет недостатка в попытках упростить соответствующие тройные терапии до двойных терапий или монотерапий. Исследовано большое число комбинаций из ингибиторов доноров протонов, антибиотиков и солей висмута, однако в конце концов не смогли превзойти тройную терапию. Таким

образом, далее, существует необходимость в эффективных, просто применяемых и хорошо приемлемых лекарственных средствах для лечения заболеваний желудка, как язвы желудка, или для профилактики рака желудка.

В настоящее время неожиданно найдено, что из антибиотиков группы моеномицина и их производных, которые за счет своих кислотных групп, как группировки фосфорной кислоты (соответственно, группировки эфиров фосфорной кислоты) и/или группировки карбоновой кислоты, способны к солеобразованию, получают стабильные, определенные соли висмута, которые содержат компонент антибиотиков, находящийся в форме отдельных соединений или смесей, и висмут в стехиометрических соотношениях. Действие этих солей при борьбе с *Helicobacter pylori*, соответственно, для лечения и профилактики заболеваний желудка отчетливо превосходит действие чистых антибиотиков из группы моеномицина, и их можно использовать в форме двойной терапии или даже монотерапии. Нахождение такого рода хорошо определенных солей висмута антибиотиков группы моеномицина является тем более неожиданным, когда обычные способы получения таких солей, как осаждение из водного раствора, диализ или использование ионообменника вследствие уже указанной незначительной растворимости исходных солей висмута также приводят к неудаче, как и нейтрализация свободных кислотных групп антибиотиков группы моеномицина с помощью основного висмута, например гидроксида висмута.

Предметом настоящего изобретения являются соли висмута отдельных или находящихся в виде смеси антибиотиков группы моеномицина и их производных и их физиологически приемлемые соли. Предлагаемые согласно изобретению соли висмута являются стехиометрическими соединениями, следовательно, определенными химическими соединениями с солеобразующим характером, которые содержат один или несколько кислых антибиотиков, находящихся в анионной форме в виде предлагаемых согласно изобретению солей или их производные и висмут в определенных стехиометрических соотношениях. Они представляют собой соли висмута (III), однако они не являются основными солями висмута и не обладают их вышеуказанными недостатками.

Стехиометрическое соотношение, в котором висмут и антибиотик или антибиотики или их производные находятся в предлагаемых согласно изобретению солях, зависит, например, от числа кислотных групп в молекуле или молекулах антибиотиков и может устанавливаться благодаря используемым условиям получения, например, за счет используемого при получении молярного соотношения исходных соединений. Характерным структурным звеном в антибиотиках группы моеномицина является группировка фосфоглицериновой кислоты или, как ее часть, двукратно этерифицированная до сложного эфира группировка фосфорной кислоты, по свободной кислотной функции которой может происходить солеобразование и которая тогда представляет собой место связывания

висмута. Указание стехиометрического соотношения в предлагаемых согласно изобретению солях можно осуществлять, например, путем указания числа молей или числа атомов висмута, приходящегося на моль антибиотика или антибиотиков, или его можно осуществлять простым образом, например, путем указания легко определяемого молярного, соответственно, атомного соотношения фосфор/висмут. Это соотношение может составлять, например, 1:1 или 1:2 (в последнем случае это означает, что на два атома фосфора или две группировки фосфорной кислоты в предлагаемой согласно изобретению соли приходится один атом висмута). Соотношение, однако, также может принимать другие значения, также и не в виде целых чисел, например, если предлагаемая согласно изобретению соль является производным смеси двух или более различных антибиотиков. Если такое соотношение, например соотношение 1:1, указывают для характеристики предлагаемой согласно изобретению соли, то, естественно, в макроскопических образцах, полученных при промышленном производстве предлагаемых согласно изобретению солей, экспериментально определенное значение, например, из-за колеблющихся соотношений антибиотиков или содержащихся побочных компонентов может незначительно отличаться и давать разброс от целевого идеального значения (например, 1: 1), следовательно, указание такого стехиометрического соотношения для предлагаемого согласно изобретению вещества, разумеется, включает также незначительно отличающееся от него соотношение.

Многочисленные антибиотики из группы моеномицина или их производные наряду с указанной группировкой фосфорной кислоты содержат одну или, например, в случае производных, при необходимости также несколько группировок карбоновой кислоты, по которым также может происходить солеобразование с висмутом. Если антибиотики содержат, например, в целом две кислотные функции в молекуле, как, например, часто встречающиеся представители с кислотной HO-группой в звене фосфорной кислоты и с COOH-группой, то они могут связывать два эквивалента висмута, соответственно, образовывать две (солевые) связи с висмутом. Третья валентность трехвалентного висмута затем может насыщаться, например, путем (солевого) связывания с дополнительными анионами (соответственно, эквивалентами анионов), которые тогда наряду с антибиотиками и висмутом содержатся в предлагаемых согласно изобретению солях и которые, например, могут образовываться из исходных солей висмута, используемых при получении предлагаемых согласно изобретению солей. Третья валентность висмута, однако, может насыщаться путем (солевого) связывания с группировкой фосфорной кислоты или группировкой карбоновой кислоты во второй молекуле антибиотика, причем в результате получают предлагаемую согласно изобретению соль, которая содержит два атома висмута на три молекулы указанных антибиотиков или на три атома фосфора. Соответственно, также в

случае других антибиотиков и вообще в случае предлагаемых согласно изобретению соединений валентности висмута могут быть насыщены дополнительными анионами. В качестве таких дополнительных анионов используют в особенности физиологически приемлемые анионы, например хлорид, бромид, нитрат, сульфат, фосфат и другие, используемые в лекарственных средствах неорганические и органические анионы, как ацетат, бензоат, цитрат, тартрат, метансульфонат и т.д. В предлагаемых согласно изобретению солях также несколько таких дополнительных анионов могут находиться в смеси.

Предпочтительными являются предлагаемые согласно изобретению соли висмута, которые на основании своего стехиометрического соотношения висмут : антибиотик для насыщения висмута содержат дополнительный физиологически приемлемый анион, в особенности один из вышеуказанных анионов. Эти соли можно рассматривать как катионный комплекс из висмута и антибиотика или антибиотиков, по отношению к которому физиологически приемлемый анион представляет собой отрицательный противоион. Особенно предпочтительны предлагаемые согласно изобретению соли висмута, в которых висмут и отдельный или находящийся в виде смеси антибиотик (соответственно, висмут и фосфор в частично этерифицированных до сложного эфира группировках фосфорной кислоты) находятся в молярном соотношении, соответственно атомном соотношении, 1:1 (или приблизительно 1: 1) и содержат дополнительный физиологически приемлемый анион, причем этот анион может представлять собой однократно заряженный анион или эквивалент многократно заряженного аниона. Эти особенно предпочтительные соли можно представить формулой $[A \text{ bi}]^+X^-$, в которой А означает отдельный или находящийся в виде смеси антибиотик из группы моюномицина или его производное, которое содержит две кислотные находящиеся в анионной форме группы, и X^- означает физиологически приемлемый однократно заряженный анион или эквивалент физиологически приемлемого, многократно заряженного аниона.

Антибиотики группы моюномицина представляют собой фосфогликолипидные антибиотики. Вместо используемого в настоящем случае понятия антибиотики группы моюномицина для этих соединений отчасти также употребляют понятие фосфогликолипидные антибиотики. Настоящее изобретение включает соли висмута всех антибиотиков этой группы. В особенности под антибиотиками группы моюномицина нужно понимать собственно моюномицины, то есть сам моюномицин и, например, празиномицин, диумицин (макарбомицин), 11837 R. P. , 8036 R.P. (квебемицин), 19402 R.P., энзахомицин, преномицин, тейхомицин, фолипомицин и другие, которые все являются родственными фосфорсодержащими кислыми гликолипидами. Предпочтительны соли висмута моюномицина. Отдельные антибиотики группы моюномицина, с другой стороны, часто представляют собой комплексы из нескольких, структурно

различающихся отдельных компонентов. В качестве отдельных компонентов моюномицина следует, например, назвать моюномицины А, А_{1.1}, А_{1.2}, В₁, В₂, С₁, С₂, С₃, С₄ и другие, при этом отчасти также употребляют другие обозначения, например А_{1/2}. Предпочтительными отдельными компонентами моюномицина согласно настоящему изобретению являются моюномицин А (формула I) и моюномицин С₃ (формула II) (в формулах Ас означает ацетил). Формулы I, Ia, и II см. в конце описания. Особенно предпочтительным отдельным компонентом является моюномицин А. В отношении других сведений об антибиотиках группы моюномицина и особенно самого моюномицина и его отдельных компонентов, а также других структурных формул рекомендуется литература, например статья G. Huber в "Antibiotics, изд. F. Hann, Springer-Verlag, Берлин, 1979, том V/1, с. 135 и последующие; или европейская заявка EP-A-655249 и соответствующие этому патентные заявки, которые в этом отношении являются полностью составной частью настоящих публикаций.

Под производными антибиотиков группы моюномицина следует понимать, например, структурно модифицированные антибиотики, которые пригодны для солеобразования, осуществляемого согласно настоящему изобретению, и которые получают, например, путем химической, биохимической или микробной модификации функциональных групп, например, путем гидролиза, ацилирования или алкилирования, однако пригодны также, например, продукты распада антибиотиков. Предпочтительны соли висмута, собственно антибиотиков группы моюномицина, следовательно, соединений, которые не были подвергнуты дополнительной дериватизации.

Антибиотики группы моюномицина и также собственно моюномицины в общем получают путем ферментации микроорганизмов и последующей очистки. Используемыми микроорганизмами являются, например, *Streptomyces bambergensis*, *S. ghanaensis*, *S. ederensis*, *S. geysirensis*, *S. prasinus*, *S. lividoclavatus* и другие (см. указанную выше литературу). При этом антибиотики получают часто в виде смесей или в виде комплексов отдельных компонентов изменяемого при необходимости состава и часто также их используют в форме таких смесей. В желательном случае смеси можно разделять обычными способами на чистые или в значительной степени чистые отдельные антибиотики, соответственно, отдельные компоненты, которые обладают определенными активностями и предпочтительно выпускаются. Соответственно, предлагаемые согласно изобретению соли висмута могут быть получены из смесей антибиотиков группы моюномицина, или из индивидуальных антибиотиков, или из отдельных компонентов комплекса. Настоящее изобретение относится к солям висмута всех отдельных антибиотиков из группы моюномицина и всем возможным сочетаниям нескольких антибиотиков группы моюномицина. Можно получать смеси из двух или более отдельных антибиотиков, причем при этом речь может идти об отдельных

компонентах определенного антибиотика, например самого моеномицина, и/или они могут относиться к различным антибиотикам из группы моеномицина. Содержащиеся в предлагаемых согласно изобретению солей смеси антибиотиков могут иметь состав, полученный при их синтезе или очистке, или также, например для обеспечения определенного профиля действия, его получают путем целенаправленного смешения двух или более отдельных антибиотиков или исходных смесей.

Предметом настоящего изобретения являются также физиологически приемлемые соли висмута антибиотиков группы моеномицина. В качестве солей можно рассматривать уже вышеуказанные предлагаемые согласно изобретению соединения, которые содержат дополнительные анионы, как хлорид, бромид, нитрат и т. д. Если предлагаемая согласно изобретению соль висмута в качестве дополнительного аниона содержит анион многоосновной кислоты, например серной кислоты или лимонной кислоты, то висмутом может быть насыщена только эта кислотная функция, а вторая или другие функции полностью или частично могут находиться, например, в виде солей металлов или аммония. Также имеющиеся в молекуле антибиотика или полученные путем дериватизации кислотные группы, которые ненасыщены висмутом путем солеобразования, могут находиться в виде солей металлов, или аммония, или имеющиеся в антибиотиках, или полученные путем дериватизации, например, путем гидролиза амидных групп до аминогрупп, основные группы могут находиться в виде аддитивных солей кислот. В качестве солей металлов в особенности принимают во внимание соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли натрия, калия, кальция или магния. Аммониевые соли могут быть производными аммиака и органических аминов. Аддитивные соли кислот могут быть солями, например, соляной кислоты, бромоводородной кислоты, азотной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты или других, используемых в лекарственных средствах неорганических и органических кислот, таких как уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, метансульфокислота и другие. Соли можно получать обычными известными специалисту способами. К изобретению также относятся внутренние соли (бетаины). Предметом настоящего изобретения, далее, являются сольваты солей висмута антибиотиков группы моеномицина, например с водой или спиртами, и другие производные, например сложные эфиры, и активные метаболиты предлагаемых согласно изобретению соединений.

Предлагаемые согласно изобретению соли висмута антибиотиков группы моеномицина получают, например, тем, что антибиотик, или антибиотики группы моеномицина, или в особенности их обычно используемые соли вводят во взаимодействие с солью висмута в растворителе или диспергаторе. Этот способ получения также составляет предмет настоящего изобретения. При этом антибиотики обычно используют в форме

солей щелочных металлов или аммониевых солей, предпочтительно в виде солей натрия, калия или аммония, которые достаточно растворимы в органических растворителях. В качестве растворителей для взаимодействия предпочтительно используют органические растворители, однако также можно применять органические растворители с добавлением воды. Антибиотики (соответственно, их исходные соли) и исходную соль висмута предпочтительно используют в виде растворов, особенно предпочтительно исходную соль висмута применяют в особенности в форме раствора в органическом растворителе. При взаимодействии образуются определенные со стехиометрическим составом соли висмута антибиотиков группы моеномицина, которые часто труднорастворимы в органических растворителях и уже в значительной степени в чистой форме осаждаются из реакционной смеси и могут быть отделены простым способом или которые обычно можно выделять обычными способами и в желательном случае очищать дополнительно.

Определить состав таким образом полученных согласно изобретению продуктов и доказать, что речь идет не о физических смесях соединений висмута с антибиотиками, а об однородных со стехиометрическим составом химических соединениях, которые содержат висмут, антибиотики и при необходимости, например, дополнительный анион, можно путем обычных, известных специалисту методов анализа. Содержание висмута и других элементов, например, можно определять известным образом путем элементного анализа. Содержание в предлагаемой согласно изобретению соли антибиотиков можно обнаруживать и идентифицировать, например, путем снятия ЯМР-спектров.

ЯМР-спектроскопия также позволяет однозначно показать, что определенное образование соли висмута происходит по определенным кислотным группам антибиотика. Например, сравнение сигналов в ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектрах предлагаемой согласно изобретению соли висмута с таковыми соответствующей натриевой соли антибиотика, используемой в качестве исходного вещества для ее синтеза, показывает, что характерным образом определенные сигналы сдвигаются, в особенности сигналы атомов, соседних с кислотными центрами, по которым происходит образование соли висмута (см. ЯМР-данные примера 1). Это подтверждает тот факт, что предлагаемые согласно изобретению вещества представляют собой новые, хорошо определенные соединения, и подтверждает их структуру.

Хорошо пригодны также рентгеноспектрометрические способы, как рентгенофлуоресцентный анализ и, сверх того, растровая трансмиссионная электронная микроскопия, которые можно сочетать с рентгеновскими микроанализами, основанными на рассеянии энергии. Эти методы анализа, наряду с обнаружением элементов, например висмута или фосфора, позволяют определять соотношение имеющихся элементов в различных, крайне маленьких образцах, как, например, соотношение висмута к фосфору или,

например, к хлору, натрию и другим элементам. Предлагаемые согласно изобретению продукты также согласно рентгеновскому микроанализу, основанному на рассеянии энергии, являются однородными, концентрационное соотношение, например, висмута к фосфору всегда постоянное, следовательно, имеет место соединение стехиометрического состава.

Предпочтительными растворителями при получении предлагаемых согласно изобретению солей висмута, как уже говорилось, являются органические растворители. Однако также можно использовать водно-органические растворители, причем содержание воды должно быть настолько незначительным, чтобы при реакционных условиях не происходило никакого заметного гидролиза соли висмута, используемой в качестве исходного вещества. Какое содержание воды допустимо зависит от конкретного случая. Пригодными органическими растворителями являются, например, низшие спирты, в особенности метанол и этанол, монометилловый эфир этиленгликоля, гликоли, как, например, этиленгликоль или 1,2-пропиленгликоль, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид, простые эфиры, как диоксан, тетрагидрофуран, этиленгликолевый простой эфир, а также смеси этих растворителей и другие растворители. В особенности предпочтительны низшие спирты, в которых хорошо растворяются антибиотики группы моеномицина, соответственно, их соли, как метанол или этанол.

Для получения предлагаемых согласно изобретению соединений антибиотиков группы моеномицина предпочтительно используют в виде раствора, например в метаноле, с концентрацией обычно 0,1 - 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 5 мас.%. Как уже говорилось, для получения соли висмута антибиотиков можно использовать в виде смесей нескольких антибиотиков или в виде комплексов одного антибиотика, например моеномицина, или в виде отдельных компонентов, например, как моеномицин А или С₃, причем, как уже говорилось, обычно используют соли, как, например, соли натрия или аммония. Пригодными солями висмута-(III) являются в особенности соли иона Bi^{3+} , которые хорошо растворяются в органических растворителях, как, например, хлорид висмута (BiCl_3), нитрат висмута [$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$], бромид висмута (BiBr_3) и другие. Используемый раствор соли висмута-(III) в органическом растворителе обычно имеет концентрацию 0,01-1 моль на литр, предпочтительно 0,1-0,5 моль на литр. Раствор висмута предпочтительно добавляют к раствору антибиотика, причем часто, однако в зависимости от конкретного случая, уже осаждается предлагаемая согласно изобретению соль. Молярное соотношение реагентов может изменяться в широких пределах. Предпочтительно используют эквимольные соотношения, в особенности, когда нужно получить предпочтительные соли висмута, которые содержат антибиотик (соответственно, фосфор) и висмут в молярном, соответственно, атомном соотношении 1:1. Как уже говорилось, в

зависимости от используемых условий можно получать различные соли висмута.

В общем взаимодействие солей висмута с антибиотиками происходит в температурном интервале от -20°C до 80°C , предпочтительно в диапазоне 10 - 30°C . Взаимодействие предпочтительнее осуществляют путем медленного добавления в течение в общем от 20 минут до двух часов. При более быстром способе обработки, когда продукт осаждается, можно ухудшать чистоту продукта за счет так называемых включений. Если продукт трудно растворим в используемом растворителе, то для выделения продукта осадок, выпадающий при получении, можно отделять путем центрифугирования или фильтрации и, если желательнее, очищать, например, путем суспендирования в пригодном органическом растворителе и нового центрифугирования или фильтрации. Если продукт легко растворим, так что он полностью или большей частью остается в растворе, то по обычным методикам сначала частично или полностью можно удалять растворитель, например, путем отгонки в вакууме и/или сушки вымораживанием, и/или добавлением растворителя, в котором продукт трудно растворим, и затем отделением осадившегося продукта. Для выделения, однако, можно использовать также хроматографические способы. После высушивания получают продукт в виде белого или светлого порошка, который в общем хорошо растворим в воде и растворим в диметилсульфоксиде, однако трудно растворим во многих других органических растворителях. В желательном случае продукт можно еще очищать обычными способами, например путем переосаждения или хроматографии.

Далее, в особенности соли висмута согласно изобретению, которые содержат дополнительный анион, можно получать, например, по ионообменному способу. Так, например, предлагаемую согласно изобретению соль висмута, которая содержит определенный анион, путем анионного обмена по обычным методикам, например, путем введения во взаимодействие с солью или кислотой в растворителе или путем хроматографии, можно переводить в другую соль согласно изобретению, которая содержит другой физиологически приемлемый анион в качестве дополнительного аниона.

Биологическое и терапевтическое действие антибиотиков группы моеномицина, в особенности самого моеномицина, а также преимущества использования этих антибиотиков для лечения и профилактики заболеваний желудка подробно описываются в заявке EP-A-655249. Предлагаемые согласно изобретению соли висмута в значительной степени превосходят предпочтительные антибактериальные и способствующие лечению свойства моеномицина. Это показано при испытаниях как *in vitro*, так и также *in vivo*. Как указывается далее, например, действие соли висмута моеномицина А уже при экспериментах *in vitro* превосходит действие моеномицина А (в виде натриевой соли). Моеномицин и висмут действуют синергически. В форме предлагаемых согласно изобретению солей оба компонента вместе за счет диффузии могут попадать в очаг воспаления и там проявлять свое

действие, что в случае обычного введения антибиотика и отдельной соли висмута невозможно или возможно только в намного меньшей степени.

Решающим преимуществом предлагаемых согласно изобретению соединений является то, что из-за их более высокой эффективности можно вводить меньшие дозы, чтобы достичь, например, уничтожения *H. pylori*, и с этим связаны меньшие побочные действия. Широкая и высокая эффективность предлагаемых согласно изобретению солей висмута позволяет исключительно использовать их в качестве антимикробного агента вместо двух антибиотиков в обычной терапии. Тем самым можно упростить тройную терапию до двойной терапии, при которой наряду с предлагаемой согласно изобретению солью висмута вводят, например, только еще ингибитор кислоты (например, омепразол, лансопразол, пантопразол или другие). Благодаря этому удаётся пациенту и снижают стоимость. Удаётся уничтожить *H. pylori* даже с помощью одних предлагаемых согласно изобретению солей висмута без всякого дополнительного медикаментозного лечения. Эта монотерапия по простоте, приемлемости и меньшим затратам намного превосходит другие терапевтические средства для лечения язвы.

Предлагаемые согласно изобретению соли висмута антибиотиков группы моеномицина и их физиологически приемлемые соли таким образом можно применять для животного, предпочтительно млекопитающего, и в особенности для человека в качестве лекарственного средства индивидуально, в смесях друг с другом или в виде фармацевтических препаратов. Предметом настоящего изобретения являются также предлагаемые согласно изобретению соли висмута и их физиологически приемлемые соли для применения в качестве лекарственного средства, их использование для лечения и профилактики язв вообще, как, например, *Ulcus duodeni* или *Ulcus pepticum*, заболеваний желудка, в особенности язв желудка или гастрита, для профилактики рака желудка, а также вообще при борьбе с *Helicobacter pylori*, и их использование с целью получения лекарственных средств для указанных применений. Далее, предметом настоящего изобретения являются фармацевтические препараты, которые в качестве активного компонента содержат эффективную дозу по крайней мере одной предлагаемой согласно изобретению соли висмута и/или ее физиологически приемлемой соли наряду с обычными, фармацевтически применимыми носителями и/или вспомогательными веществами. Фармацевтические препараты обычно содержат 0,5-95 мас.%, предлагаемых согласно изобретению солей висмута и/или их физиологически приемлемых солей. Фармацевтические препараты можно получать само по себе известным образом. Для этой цели предлагаемые согласно изобретению соли висмута и/или их физиологически приемлемые соли вместе с одним или несколькими, твердыми или жидкими галеновыми носителями и/или вспомогательными веществами и, если желательно, в комбинации с другими активными веществами лекарственных

средств доводят до пригодной формы применения, соответственно, лекарственной формы, которую затем можно использовать в качестве лекарственного средства в медицине человека или ветеринарии. Эти лекарственные средства предназначены предпочтительно для перорального введения.

Предлагаемые согласно изобретению соли висмута и их физиологически приемлемые соли для достижения предпочтительного терапевтического действия также можно комбинировать с другими лекарственными активными веществами, в особенности с одним или несколькими другими активными лекарственными веществами для лечения заболеваний желудка или язв. Пригодные для указанных терапевтических и профилактических применений дополнительные активные вещества могут быть производными, например, группы антацидных средств, как, например, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, гидроксид магния, трисиликат магния, алюминий-магниевый-силикат-гидрат, алюминий-натрий-карбонат-дигидроксид, карбонат магния, карбонат кальция или гидроталькит. Другие пригодные дополнительные активные вещества происходят из группы блокаторов H_2 -рецептора, как, например, фамотидин, низатидин, роксатидин-ацетат, ранитидин или циметидин.

Другими пригодными дополнительными активными веществами являются блокаторы мускаринового рецептора, как пропантелинбромид, пиренципин, или другие средства для лечения язвенной болезни, как омепразол, лансопразол, пантопразол, мизопропрост, или также дополнительные соли висмута, как нитрат висмута, карбонат висмута, салицилат висмута или цитрат висмута. Другие пригодные для предлагаемого согласно изобретению лечения дополнительные активные вещества относятся к группе антибиотиков, как, например, тетрациклин, метронидазол, амоксициллин, низин, кларитромицин, имипенем или амикацин. Предпочтительная комбинация содержит предлагаемые согласно изобретению соли висмута вместе с ингибитором доноров протонов, как, например, омепразол, лансопразол, пантопразол или другие. Также может быть предпочтительным сочетание предлагаемых согласно изобретению солей висмута с некоторыми из вышеуказанных дополнительных активных веществ или с другими активными веществами для других показаний. Введение компонентов указанных комбинаций можно осуществлять вместе или в отдельной форме, и их можно вводить в виде разового приема или также последовательно во времени.

В качестве галеновых форм для введения предлагаемых согласно изобретению солей висмута используют, например, капсулы, например, твердые или мягкие капсулы, таблетки, пастилки, леденцы для сосания, Rollkuren, диспергируемые порошки и грануляты, микрогранулы, растворы или суспензии, в особенности водные растворы или суспензии, эмульсии, сиропы и эликсиры, и подобные известные в уровне техники формы. Предпочтительными являются твердые формы введения, в особенности

такие, которые высвобождают действующее начало в желудке.

Фармацевтические препараты можно получать по соответствующим известным из уровня техники способам приготовления фармацевтических препаратов с использованием фармацевтически приемлемых, нетоксичных вспомогательных веществ и носителей. Таблетки для орального введения в качестве носителей могут содержать, например, инертные разбавители (как, например, хлорид натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия), используемые для гранулирования средства или средства для перевода в удобную для переработки форму (например, картофельный крахмал, альгиновая кислота), связующие (как, например, крахмал, желатина или гуммиарабик) и смазки (как, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк). Таблетки могут быть без покрытия или на них с помощью известных способов может быть нанесено покрытие, чтобы замедлить растворение и резорбцию в желудке и таким образом оказывать продолжительное действие в течение более длительного периода времени. Так, например, можно использовать вещество, вызывающее пролонгирование действия, как, например, глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. В твердых желатиновых капсулах для орального введения активное вещество может быть смешано, например, с инертным твердым разбавителем, как, например, фосфат кальция или каолин; в мягких желатиновых капсулах активное вещество может быть смешано, например, с водной средой, как, например, вода, или масляной средой, как, например, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло. Используемые для получения желатинных лекарственных форм носители и/или вспомогательные вещества известны специалисту на основании его специального знания. В качестве вспомогательных веществ следует называть, например, антиоксиданты, диспергаторы, эмульгаторы, агенты растворения, стабилизаторы, корректирующие неприятный вкус лекарства вещества, подслащивающие вещества, красители, консерванты, средства для достижения депо-эффекта, буферные вещества и т.д.

Вводимая дозировка предлагаемых согласно изобретению солей висмута, соответственно, их физиологически приемлемых солей, зависит от конкретного случая и должна быть приспособлена как обычно для оптимального действия в данных условиях конкретного случая. Так, естественно, она зависит от частоты введения и от эффективности и длительности действия соединений, используемых соответственно для лечения или профилактики, однако также от рода и тяжести излечиваемого заболевания, а также от пола, возраста, массы, состояния здоровья, питания, индивидуальной чувствительности человека или животного, которого нужно лечить, от взаимодействия с другими лекарственными средствами и от того, лечат ли острое заболевание или осуществляют профилактику.

Обычно суточная доза при оральном введении фармацевтического препарата человеку массой примерно 75 кг составляет

от 5 мг до 5 г на субъекта в сутки, предпочтительно от 50 мг до 2 г на субъекта в сутки. Дозу можно вводить в виде разовой дозы или разделять на несколько, например две, три или четыре, разовых дозы.

Кроме использования в качестве активных веществ лекарственных средств предлагаемые согласно изобретению соли висмута также, как уже упоминалось выше, можно применять в качестве промежуточных продуктов для получения других активных веществ лекарственных средств. Далее, их можно использовать в качестве вспомогательных средств при биохимических или микробиологических исследованиях или в диагностике, например при диагностике *in vitro*.

Примеры

Пример 1:

Соль висмута моеномицина А в форме хлорида (формула $[C_{69}H_{106}BiN_5O_{34}P]^+$; противоион: Cl^- ; молекулярная масса 1825)

50 г Натриевой соли моеномицина А растворяют в 2 л метанола и в течение двух часов при комнатной температуре и при перемешивании смешивают с 9,6 г $BiCl_3$ в 100 мл метанола. После дальнейшего умеренного перемешивания в течение 15 минут образовавшийся белый осадок многократно промывают с помощью 2 л метанола, каждый раз размешивая стеклянной палочкой осадок, и нерастворимую соль висмута моеномицина А отделяют путем центрифугирования. После высушивания в вакууме получают 28 г продукта, который после измельчения в ступке и просеивания используют для биологических исследований. Полученный продукт характеризуют, в частности, с помощью следующих анализов:

а) 1H - и ^{13}C - ЯМР-спектры:

Химические сдвиги (в м.д.) полученной согласно примеру 1 соли висмута моеномицина А в форме хлорида и - в качестве сравнения - используемой натриевой соли моеномицина А (в полностью дейтерированном диметилсульфоксиде): (см. табл.А).

Формула Ia (моеномицин А) приведена в конце текста.

б) Электронорассеивающий рентгеновский микроанализ (EDX)

Десять агломератов порошка исследуют с помощью EDX. Диаметр исследуемых участков образцов составляет в каждом случае около 50 нм. На каждом участке обнаруживают висмут. Атомное соотношение висмут: фосфор всегда составляет 1: 1, то есть висмут однородно и стехиометрически встроен в органические частицы порошка. Наряду с висмутом и фосфором (а также хлором, углеродом и кислородом) в локально различных концентрациях обнаруживают незначительные количества натрия.

Надосадочную жидкость после осаждения моеномицина А/хлорида висмута смешивают со 100 мл диметилсульфоксида, концентрируют в вакууме до объема 200 мл и вносят в колонку, заполненную 20 л Fractogel TSK HW-40. Элюируют фракционно с помощью смеси диметилсульфоксида с метанолом в соотношении 1:1. Содержащие соль висмута моеномицина А элюированные фракции объединяют и удаляют из них растворитель путем отгонки в вакууме, а

также путем сушки вымораживанием. Получают 21 г соли висмута моеномицина А в форме хлорида, которая идентична первоначально полученному продукту.

Пример 2:

Соль висмута моеномицина А в форме нитрата (формула: $[C_{69}H_{106}BiN_5O_{34}P]^+$; противоион: NO_3^- ; молекулярная масса: 1851,5)

163 мг Натриевой соли моеномицина А растворяют в 4 мл метанола и при перемешивании смешивают с раствором 48,5 мг пентагидрата нитрата висмута-(III) в 200 мкл диметилсульфоксида. Образуется осадок, который очищают путем трехкратного суспендирования в метаноле, центрифугирования и отделения надосадочной жидкости. После высушивания осадка в вакууме получают 112 мг соли висмута моеномицина А в форме нитрата. Электронорассеивающий рентгеновский микроанализ осуществляют, как в примере 1, и получают соответствующие результаты, однако никаких количеств хлора не обнаруживают.

Соответственно методикам вышеприведенных примеров можно получать также следующие соли висмута антибиотиков группы моеномицина:

Соль висмута моеномицина $A_{1,2}$ в форме хлорида

(формула: $[C_{68}H_{104}BiN_5O_{34}P]^+$;

противоион: Cl^- ; молекулярная масса: 1811)

Соль висмута моеномицина C_1 в форме хлорида

(формула: $[C_{62}H_{94}BiN_5O_{28}P]^+$;

противоион: Cl^- ; молекулярная масса: 1632,8)

Соль висмута моеномицина C_3 в форме хлорида

(формула: $[C_{63}H_{96}BiN_5O_{28}P]^+$;

противоион: Cl^- ; молекулярная масса: 1646,9)

Соль висмута моеномицина C_4 в форме хлорида

(формула: $[C_{63}H_{96}BiO_{29}P]^+$; противоион:

Cl^- ; молекулярная масса; 1662,9)

Биологические исследования

Антибактериальная активность солей висмута антибиотиков группы моеномицина против *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori предварительно культивируют в течение 5 дней при температуре 35°C на Tryptic Soy-агаре (+ 5% дефибринированной овечьей крови, +500 мкг/мл актидиона) при микроаэрофильных условиях (Anaerocult, Merck) в атмосфере диоксида углерода (8-10% CO_2). Для непосредственного опыта выращенные

культуры полностью отбирают с планшета для предварительного культивирования с помощью ватного тампона, суспендируют в 0,9%-ном растворе хлорида натрия и с помощью McFarland-стандарта устанавливают плотность микроорганизмов 3×10^8 КОЕ/мл. Активность *in vitro* испытуемых веществ определяют по методу агарового разбавления с помощью Colombia-агара (+5% дефибринированной овечьей крови, + 500 мкг/мл актидиона) в качестве тест-среды. Агаровые пластинки, которые содержат различные концентрации испытуемого вещества (от 0/002 до 128 мкг/мл), инфицируют точечнообразно (многоочечный инокулятор, Denley) с помощью полученных суспензий микроорганизмов. Инкубацию осуществляют в микроаэрофильных условиях (см. выше). После выдерживания в течение 5 дней при температуре 35°C определяют минимальную концентрацию вещества, при которой визуально нельзя обнаружить никакого образования колоний, и обозначают ее как минимальную ингибирующую концентрацию (МИК). Как и соли висмута, для сравнения исследуют соответствующие натриевые соли. Результаты см. в табл.Б.

Формула изобретения:

1. Соли висмута моеномицина А и их физиологически приемлемые соли.

2. Соли висмута по п. 1, содержащие висмут и антибиотик в молярном соотношении приблизительно 1: 1, или их физиологически приемлемые соли.

3. Способ получения солей висмута по п. 1 или 2, отличающийся тем, что моеномицин А или его соли в растворителе или диспергирующем средстве вводят во взаимодействие с солью висмута.

4. Соли висмута по п. 1 или 2 для применения в качестве лекарственного средства.

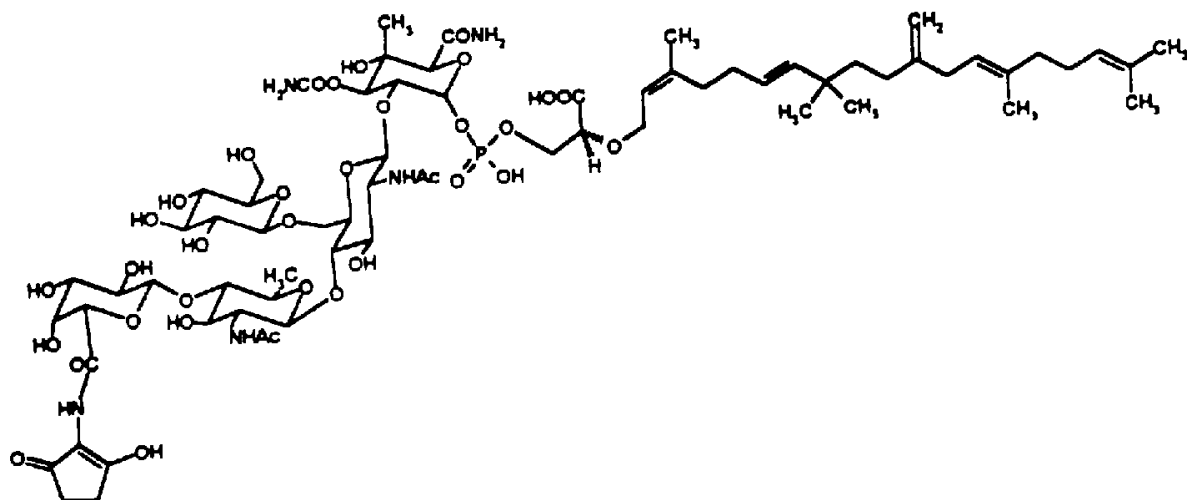
5. Соли висмута по п. 1 или 2 и/или их физиологически приемлемые соли для получения лекарственного средства в целях лечения или профилактики язв, заболеваний желудка, язв желудка, гастрита или для профилактики рака желудка.

6. Соли висмута по п. 1 или 2 и/или их физиологически приемлемые соли для получения лекарственного средства в целях борьбы с *Helicobacter pylori*.

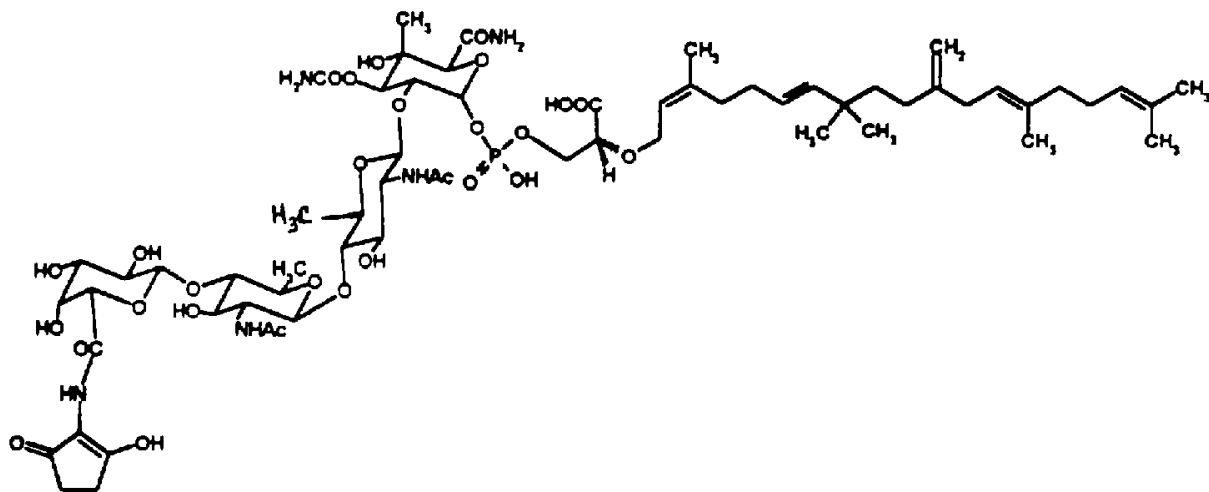
7. Соли висмута по п. 1 или 2 и/или их физиологически приемлемые соли для лечения или профилактики язв, заболеваний желудка, язв желудка, гастрита или для профилактики рака желудка.

8. Соли висмута по п. 1 или 2 и/или их физиологически приемлемые соли для борьбы с *Helicobacter pylori*.

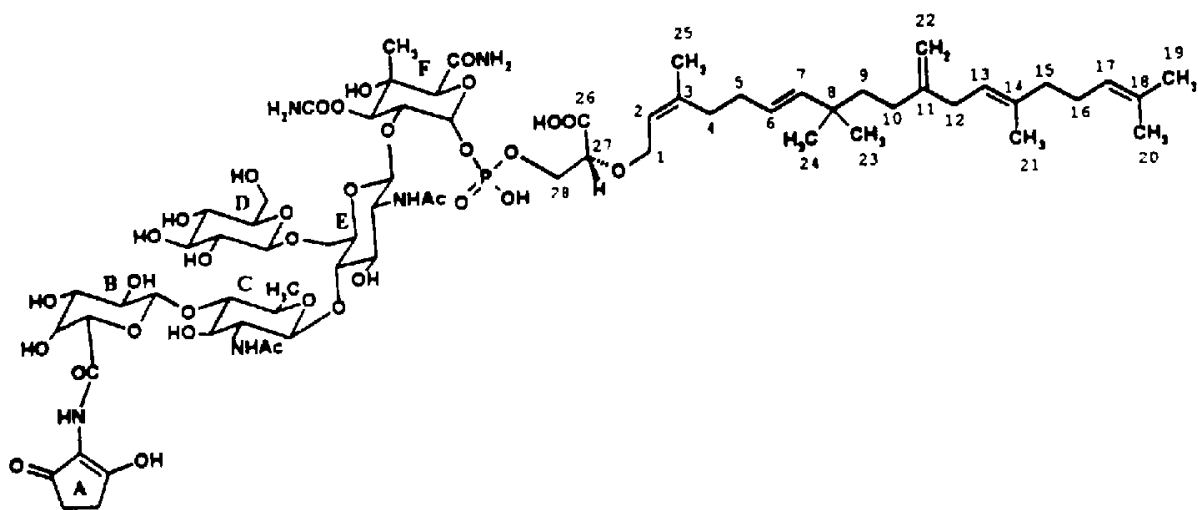
Формула I (моеномицин А)



Формула II (моеномицин C₃)



Формула Ia (моеномицин А)



RU 2204565 C2

RU 2204565 C2

Таблица А

Положение молекулы (см. формулу 1a ниже)	Соль Vi,	Соль Na	Соль Vi,	Соль Na
	форма хлорида		форма хлорида	
	¹ H	¹ H	¹³ C	¹³ C
1	4.07/3.94	4.07/3.83	65.42	64.78
2	5.33	5.32	121.66	123.51
3	-	-	138.73	136.84
4	2.06	2.03	31.80	31.96
5	2.05	2.02	30.70	30.88

RU 2204565 C2

RU 2204565 C2

Продолжение таблицы А

	¹ H	¹ H	¹³ C	¹³ C
6	5.25	5.24	125.23	125.43
7	5.36	5.35	139.80	139.79
8	-	-	35.07	35.19
9	1.33	1.33	40.86	40.91
10	1.86	1.85	30.61	30.68
11	-	-	149.15	149.21
12	2.66	2.65	34.39	34.47
13	5.12	5.11	121.66	121.75
14	-	-	135.69	135.81
15	1.98	1.98	39.08	39.22
16	2.05	2.05	26.01	26.08
17	5.07	5.06	123.96	124.05
18	-	-	130.56	130.70
19	1.63	1.63	25.34	25.48
20	1.55	1.55	17.37	17.53
21	1.57	1.57	15.62	15.71
22	4.66	4.65	108.58	108.70
23	0.94	0.93	27.02	27.11
24	0.94	0.93	27.02	27.11
25	1.70	1.67	23.20	23.28
26	-	-	*)	173.68
27	4.03	3.64	77.69	80.89
28	3.85	3.99/3.75	65.23	67.25
A-NH	8.66	7.47	-	-
A1	-	-	широк.	193.37
A2	-	-	*)	109.67

RU 2204565 C2

RU 2204565 C2

Продолжение таблицы А

	¹ H	¹ H	¹³ C	¹³ C
A3	-	-	широк.	193.37
A4	breit	2.00	γ)	30.88
A5	breit	2.00	γ)	30.88
B1'	4.41	4.33	102.87	103.24
B2'	3.41	3.38	69.79	70.24
B3'	3.41	3.37	72.48	72.98
B4'	3.93	3.92	69.08	69.46
B5'	4.26	3.94	74.31	75.36
B5'-C'	-	-	169.37	167.03
C1'	4.51	4.66	101.09	100.98
C2'	3.52	3.52	55.50	55.63
C2'-NH	7.81	8.08	-	-
C2'-C'	-	-	169.44	170.03
C2'-Ac	1.88	1.90	22.94	22.97
C3'	3.54	3.48	71.66	72.89
C4'	3.21	3.15	83.71	84.02
C5'	3.52	3.48	70.32	70.73
C5'-Me	1.33	1.31	17.37	17.53
D1'	4.35	4.37	102.64	102.88
D2'	2.97	2.96	73.41	73.49
D3'	3.25	3.26	76.67	76.69
D4'	3.04	3.01	70.33	70.24
D5'	3.21	3.21	76.67	77.21
D6'	3.70/3.44	3.71/3.44	61.24	61.52
E1'	4.51	4.46	101.09	101.53
E2'	3.37	3.55	55.02	55.01

RU 2 2 0 4 5 6 5 C 2

RU ? 2 0 4 5 6 5 C 2

Продолжение таблицы А

	¹ H	¹ H	¹³ C	¹³ C
E2'-NH	7.41	7.61	-	-
E2'-C'	-	-	169.03	169.81
E2'-Ac	1.82	1.82	23.10	23.03
E3'	3.59	3.53	71.83	72.79
E4'	3.35	3.35	80.27	79.67
E5'	3.41	3.38	73.83	72.03
E6'	3.97/3.54	3.99/3.44	67.39	68.28
F1'	5.67	5.75	93.60	93.69
F2'	3.43	3.38	76.63	77.21
F3'	4.91	4.90	73.85	74.15
F3'-NH ₂	6.25	6.36	-	-
F3'-C'	-	-	156.15	156.53
F4'	-	-	72.60	72.53
F4'-Me	1.10	1.06	16.21	16.04
F5'	4.21	4.28	71.61	71.71
F5'-NH ₂	7.42/7.02	7.49/7.29	-	-
F5'-C'	-	-	171.79	171.80

*) Эти сигналы могут быть идентифицированы неоднозначно

Таблица Б

Результаты : Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)

Микроорганизм Натриевая соль моеномицина А Соль висмута моеномицина А

(сравнение)

форма хлорида (пример 1)

H. pylori P 42

2

0,5