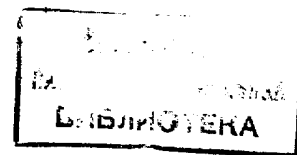




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- 1
- (21) 4203302/23-04
(22) 11.09.87
(31) P 1592/86
(32) 12.09.86
(33) YU
(46) 15.06.90. Бюл. № 22
(71) Соур Плива Фармацойтска Кемийска, Прерамбена и Козметичка Индустрия, Н. Сол.О (YU)
(72) Знатко Вайтнер, Невенка Лопотар и Слободан Дьекич (YU)
(53) 547.255.6 (088.8)
(56) J. Pharm. Pharmac., 1966, 18, с. 729.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ ПРОИЗВОДНЫХ ЭРИТРОМИЦИНА А С ДВУХВАЛЕНТНЫМИ МЕТАЛЛАМИ Cu, Zn, Co, Ni ИЛИ Ca В СООТНОШЕНИИ 2:1, ПРОЯВЛЯЮЩИХ БАКТЕРИЦИДНУЮ АКТИВНОСТЬ
(57) Изобретение относится к элементоорганическим соединениям, в част-

2

ности к N-метил-11-аза-10-диоксо-10-дигидроэритромицину А или 11-аза-10-диоксо-10-дигидроэритромицину А с двухвалентными металлами Cu, Zn, Co, Ni или Ca в соотношении 2:1, проявляющим бактерицидную активность. Цель - выявление более активных соединений. Получение ведут из соответствующего указанного соединения непосредственно или после обработки HCl, в результате которой получают соответствующий гидрохлорид, подвергают взаимодействию с галоидной солью соответствующего металла в молярном соотношении 2:1 в водной в случае использования гидрохлорида или водно-спиртовой среде при комнатной температуре и при pH 8,5-10,0, поддерживаемой добавлением щелочи, с последующим удалением спирта при пониженном давлении и выделением целевого продукта.

Изобретение относится к способу получения новых металлических комплексов производных эритромицина А с двухвалентными металлами Cu, Zn, Co, Ni или Ca в соотношении 2:1, проявляющих бактерицидную активность, и которые могут быть использованы в медицине. Структура целевых продуктов не установлена.

Цель изобретения - синтез новых соединений, проявляющих более высокую бактерицидную активность по сравнению с известными соединениями.

Комплексы металлов N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А и

11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А растворимы в метаноле, этаноле, ацетоне, хлороформе, метилхлориде, бензоле и диметилформамиде, когда в п-гексане, петролейном эфире и воде они не растворяются.

Комплексы Cu N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А и 11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А (примеры 1 и 7) имеют широкий максимум в ультрафиолетовом диапазоне около 280 нм, а в видимой области около 485 нм (этанол), в то время как комплексы Co (примеры 4 и 9) имеют слабый, широкий максимум около

655 нм в видимой области спектра (метанол). Была испытана бактерицидная активность целевых продуктов по сравнению с эритромицином А.

Бактерицидная активность целевых продуктов по отношению к *Sarcina lutea* ATCC 9341 (У/мг) по сравнению с исходным эритромицином А следующая, Е/мг (Е: эритромицин А; ΔCH_3 : N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидро-эритромицин-А; ΔHL : 11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицин А):

Е	910
Cu (ΔCH_3) ₂	834
Zn (ΔCH_3) ₂	852
Co (ΔCH_3) ₂	849
Ni (ΔCH_3) ₂	852
Ca (ΔCH_3) ₂	856
Cu (ΔHL) ₂	495
Zn (ΔHL) ₂	530
Co (ΔHL) ₂	435
Ni (ΔHL) ₂	500
Ca (ΔHL) ₂	517

LD₅₀ всех полученных продуктов более 3000 мг/кг.

Как видно из данных, целевые продукты проявляют более высокую бактерицидную активность чем исходный лиганд.

Пример 1 (способ А). 0,749 г N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидро-эритромицина А взвешивают в стеклянном стакане емкостью 100 мл и при добавке 1 н. (моль/л) HCl в 50 мл воды (0,02 моль/л раствора) при перемешивании растворяют (рН примерно 6). Затем добавляют 0,086 г CuCl₂·2H₂O (0,01 моль/л раствор, в расчете на Cu²⁺) и при перемешивании порциями смешивают с 0,1 н. (моль/л) NaOH вплоть до рН 8,5. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при поддержании постоянного значения рН (рН стационарирование), фиолетового цвета осадок отсасывают, промывают трижды по 10 мл водой, высушивают и получают 0,64 г продукта (81,8%).

Cu-анализ (полярографический метод, 0,1 н. (моль/л) HCl, E_{1/2} = -0,25 В согласно SCE (насыщенный каломельный электрод): рассчитано 4,07%, найдено 4,1%.

Активность: 834 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9841.

Пример 2 (способ Б). В 50 мл 0,02 М раствора N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромици-

на А в 60%-ном метаноле растворяют 0,086 г CuCl₂·2H₂O (0,01 М раствор в расчете на Cu²⁺) и после установления рН 8,5 с помощью 0,1 н. (моль/л) NaOH перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении примерно до половины объема, отсасывают фиолетового цвета осадок, промывают трижды по 10 мл водой, высушивают и получают 0,62 г продукта (79,3%).

Анализ продукта идентичен таковому примеру 1.

Пример 3. Поступают описанным в примере 1 образом, с единственным различием в том, что вместо CuCl₂ добавляют 0,068 г ZnCl₂ и поддерживают рН 8,6. Получают 0,61 г белого цвета продукта (77,9%).

Zn-анализ (атомно-абсорбционный спектрально-фотометрический метод): рассчитано 4,18%; найдено 4,5%.

Активность: 852 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 4. Поступают как описано в примере 1, с единственным различием в том, что вместо CuCl₂ добавляют 0,118 г CoCl₂·6H₂O и поддерживают рН 8,6. Получают 0,63 г продукта светло-зеленого цвета (80,7%).

Co-анализ (полярографический метод, 0,1 н. (моль/л) HCl - 0,1 н. (моль/л) KCl (1:25), E_{1/2} = -1,60 В согласно SCE): рассчитано, 3,79%; найдено, 4,1%.

Активность: 849 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 5. Поступают как описано в примере 1, с единственным различием в том, что вместо CuCl₂ добавляют 0,119 г NiCl₂·6H₂O и поддерживают рН 8,6. Получают 0,62 г (79,6%) продукта светло-зеленого цвета.

Ni-анализ (полярографический метод, 0,1 н. (моль/л) HCl - 0,1 н. (моль/л) KCl (1:25), E_{1/2} = 1,55 В согласно SCE (насыщенный каломельный электрод): рассчитано, 3,77%; найдено, 4,3%.

Активность: 852 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 6. Поступают как в примере 1, с единственным различием в том, что вместо CuCl₂ добавляют 0,074 г CaCl₂·2H₂O и поддерживают

pH 8,6. Получают 0,60 г (77,9%) белого цвета продукта.

Ca-анализ (атомно-абсорбционный спектрально-фотометрический метод): рассчитано, 2,60%, найдено, 3,3%.

Активность: 856 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 7. Поступают как в примере 1, с тем различием, что вместо N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А взвешивают 0,735 г 11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А и поддерживают pH 9,0. Выделяют 0,62 г фиолетового цвета продукта (80,8%).

Cu-анализ (полярографический метод, 0,1 н. (моль/л) HCl): рассчитано, 4,14%; найдено, 4,4%.

Активность: 495 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 8. Поступают как описано в примере 2, с тем различием, что вместо N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А взвешивают 0,735 г 11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А и вместо CuCl_2 используют 0,068 г ZnCl_2 и поддерживают pH 10,0 в течение 3 ч. Выделяют 0,53 г (69,0%) белого цвета продукта.

Zn-анализ (атомно-абсорбционный спектрально-фотометрический метод): рассчитано, 4,10%; найдено, 4,6%.

Активность: 530 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 9. Поступают как описано в примере 4, с тем различием, что вместо N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А взвешивают 0,735 г 11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А и поддерживают pH 10. Выделяют 0,54 г (70,6%) продукта светло-зеленого цвета.

Со-анализ (полярографический метод, 0,1 н. (моль/л) HCl - 0,1 н. (моль/л) KCl): рассчитано, 3,72%; найдено, 4,1%.

Активность: 435 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 10. Поступают как описано в примере 9, с единственным различием в том, что вместо CoCl_2 добавляют 0,118 г $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Выделяют 0,56 г (73,2%) светло-зеленого цвета продукта.

Ni-анализ (полярографический метод, 0,1 н. (моль/л) HCl - 0,1 н.

(моль/л) KCl): рассчитано, 3,70%; найдено, 4,1%.

Активность: 500 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

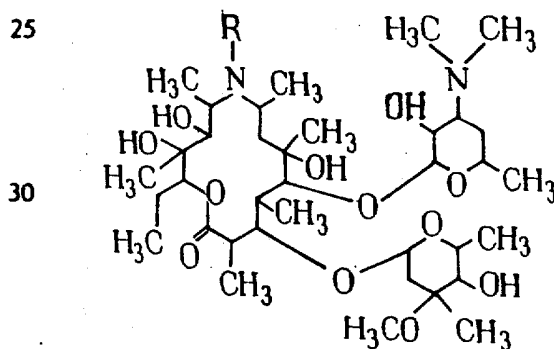
Пример 11. Поступают как описано в примере 9, с единственным различием в том, что CoCl_2 добавляют 0,074 г $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Выделяют 0,52 г (68,9%) белого цвета продукта.

Ca-анализ (атомно-абсорбционный спектрально-фотометрический метод): рассчитано, 2,55%; найдено, 3,0%.

Активность: 517 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения металлических комплексов производных эритромицина А формулы



Ia R - CH_3

Ib R - H

с двухвалентными металлами Cu, Zn, Co, Ni или Ca в соотношении 2:1, проявляющих бактерицидную активность, отличающийся тем, что N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А формулы Ia, или 11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицин

А формулы Ib непосредственно или после обработки соляной кислотой, в результате которой получают соответствующий гидрохлорид, подвергают взаимодействию с галоидной солью соответствующего металла в молярном соотношении 2:1 в водной в случае использования гидрохлорида или водно-спиртовой среде при комнатной температуре и при pH 8,5 - 10,0, поддерживаемой добавлением щелочи, с последующим удалением спирта при пониженном давлении и выделением целевого продукта фильтрованием.