



FEDERÁLNÍ
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264410

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 F 1/08

(22) Přihlášeno 26 02 87.

(21) PV 1306-87.M

(40) Zveřejněno 17 10 88

(45) Vydáno 15 11 89

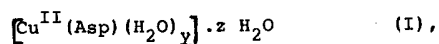
(75)

Autor vynálezu

HORSÁK IVAN ing., BALÁŽ VILIAM MUDr. CSC., KOTOUČEK MILAN RNDr. CSC.,
BRATISLAVA

(54) Komplexy dvojmocné mědi s kyselinou asparágovou a způsob jejich
přípravy

(57) Předmětem řešení jsou měďnaté komplexy kyseliny asparágové obecného vzorce I



kde Asp znamená aniont odvozený od kyseliny D-, DL- nebo L-asparágové vzorce $^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COO}^-$, index y může být 0 až 2 a index z může být 0 až 6. Zmíněné komplexy se připravují reakcí soli kyseliny asparágové s alkalickým kovem, kovem alkalických zemin nebo amonné soli s ekvimolárním množstvím anorganické měďnaté soli, přičemž reakce se uskutečňuje ve vodě při teplotě 0 až 100 °C. Vyloučený produkt se po 0,5 až 4 h odfiltruje, promyje vodou a vysuší při teplotě 40 až 140 °C. Komplexy vzorce I lze použít buď samostatně nebo ve formě směsi s účelným zastoupením ostatních složek jako účinné geriatrikum nebo k léčení nemocí vyvolaných nedostatkem měďnatých iontů v organismu.

Vynález se týká terapeuticky použitelných komplexů dvojmočné mědi s kyselinou asparágovou obecného vzorce I



kde Asp znamená aniont odvozený od kyseliny D-, DL- nebo L-asparágové vzorce $^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COO}^-$, index y může být 0 až 2 a index z může být 0 až 6. Dále vynález řeší způsob přípravy komplexů vzorce I.

Je známé, že komplexní sloučeniny kyseliny asparágové s biogenními kovy představují terapeuticky výhodné formy léčivých přípravků pro svoji fyziologickou nezávadnost a snadnou vstřebatelnost. Například hořečnato-draselná sůl kyseliny D,L-asparágové (Cardilan) je účinným kardiotonikem. Samotná kyselina asparágová je součástí polykomponentních infúzních roztoků (Nutraminy), které jsou určeny k výživě nemocných v případech, kdy potrava nemůže být podávána per os, případně k léčení insuficience jater.

Přípravou a studiem měďnatých komplexů kyseliny asparágové se zabývalo více autorů. Např. Chromík, J. a kol.: Čs. AO 211 685 popisuje přípravu L-asparagan-měďnatého-amonného komplexu. Autoři vycházeli z roztoku L-asparaganu amonného, který nechali reagovat se suspenzí hydroxidu měďnatého při teplotě 55 °C. Směs potom zahřáli na teplotu 75 °C, posléze ochladili a přefiltrovali. Po odpaření vody ve sprayové sušárně získali produkt. Jiný postup přípravy měďnatého komplexu kyseliny asparágové je uveden v literatuře: Lifschitz, I., Schouteden, F. L. M.: Rec. Trav. Chim. 58, 411 (1939), kde autoři vycházeli z roztoku kyseliny asparágové, který krátce povařili s oxidem měďnatým, roztok následně ochladili a vyloučené krystaly odsáli. Po překrystalizování z vody, promytí produktu alkoholem a éterem a po vysušení produktu získali komplex $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{Asp})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, který delším povařením ve vodě přechází na trihydrát, nerozpustný ve vodě. V poslední době se odborné práce soustředily na studium stabilit měďnatých komplexů kyseliny asparágové v roztocích. Komplexy kyseliny asparágové s dvojmočnou mědí vzorce I nebyly doposud připraveny v pevném stavu a nejsou popsány v odborné ani patentové literatuře.

Předmětem vynálezu jsou nové, terapeuticky použitelné komplexy dvojmočné mědi s kyselinou asparágovou vzorce I a způsob jejich přípravy vyznačující se tím, že sůl kyseliny asparágové s alkalickým kovem, alkalických zemin nebo amonná sůl reaguje s ekvimolárním množstvím ve vodě rozpustné anorganické měďnaté soli, přičemž reakce se uskutečňuje ve vodě při teplotě 0 až 100 °C po dobu 0,5 až 4 h a vyloučený produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší při teplotě 40 až 140 °C.

Postup podle vynálezu se uskutečňuje tak, že 1 mol asparaganu sodného, draselného, vápenatého, hořečnatého, barnatého, strontnatého nebo amonného, připravený reakcí kyseliny asparágové s odpovídajícím množstvím hydroxidu, hydrogenuhličitanu nebo uhličitanu sodného, draselného, vápenatého, hořečnatého, barnatého, strontnatého nebo amonného, reaguje ve vodním prostředí s 1 molem ve vodě rozpustné anorganické měďnaté soli, jako např. síranem, dusičnanem nebo chloridem měďnatým. Reakce se uskutečňuje při teplotě 0 až 100 °C, s výhodou 75 až 80 °C po dobu 0,5 až 4 h. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 0 až 20 °C, vyloučený produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší při teplotě 40 až 140 °C, s výhodou při teplotě 70 až 80 °C a při tlaku 1,9 až 2,7 kPa.

Získaný komplex je velmi čistý a má definované složení. Navíc je v suchém stavu stálý a lze jej bez rozkladu skladovat a posléze zpracovávat na žádanou lékovou formu. Měďnaté komplexy kyseliny asparágové, připravené podle vynálezu se dají použít buď samostatně nebo ve formě směsi s účelným zastoupením ostatních složek jako účinné geriatrikum nebo k léčení nemocí vyvolaných nedostatkem měďnatých iontů v organismu. Jejich aplikace je možná v rozličných lékových formách, jako jsou tablety, potahované tablety, dražé, čípky, granuláty, sirupy, suspenze nebo roztoky a to jak pro humánní, tak i pro veterinární praxi.

Dále je předmět vynálezu popsán na příkladech, které demonstrují některé možnosti přípravy komplexů vzorce I, aniž by rozsah vynálezu jakkoliv omezovaly.

P ř í k l a d 1

V 10litrové kádince nebo baňce se 3,0 l destilované vody obsahující 177 g (1 mol) asparaganu sodného (vzniklého reakcí 133,1 g, t.j. 1 molu kyseliny asparagové s 80 g, t.j. 2 moly hydroxidu sodného v destilované vodě a následným přefiltrováním roztoku) zahřály na teplotu 70 až 80 °C a k roztoku se potom přidal roztok vzniklý rozpuštěním 249,7 g (1 mol) síranu měďnatého pentahydrátu (modré skalice) ve 2,0 l destilované vody. Vzniklá reakční směs se potom za míchání zahřívá na teplotu 70 až 80 °C po dobu 1 h, potom se směs ochladí na teplotu 10 až 20 °C a při této teplotě se směs udržuje ještě 2 h. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje 2x 2,0 l destilované vody teplé 80 °C, dále se produkt promyl 2x 2,0 l bezvodého ethanolu a vysušil se při teplotě 80 °C a tlaku 1,9 kPa do konstantní hmotnosti. Získalo se 205 g (88,9 %) diakva-asparagan měďnatého komplexu vzorce $[\text{Cu}(\text{Asp})(\text{H}_2\text{O})_2]$. Získaný produkt je bledě modré barvy, má krystalickou strukturu a je málo rozpustný ve vodě. Sumární vzorec je $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_8\text{Cu}$ a relativní molekulová hmotnost je 230,66 g/mol. Struktura získané látky byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu mědi, obsahu vody a termogravimetricky.

Elementární analýza:

vypočítané: %C = 20,83 %H = 3,93 %N = 6,07 %O = 41,62
nalezeno: %C = 21,35 %H = 4,60 %N = 5,80 -

Stanovení obsahu mědi:

vypočítané: %Cu = 27,55
nalezeno: %Cu_{potenciometricky} = 27,67
%Cu_{polarograficky} = 27,53

Stanovení obsahu vody sušením: (T = 140 °C, tlak = 1,9 kPa)

vypočítané %H₂O = 15,62
nalezeno: 1. %H₂O = 16,04 2. %H₂O = 15,80

Výsledky termogravimetrické analýzy

Z křivek DTA vyplývá, že ke ztrátě hmotnosti, odpovídající ztrátě dvou molekul vody dochází při teplotě 90 až 140 °C za současného rozkladu původního komplexu. Jedná se tedy o dvě molekuly vody, které jsou součástí koordinačního polyedru.

P ř í k l a d 2

V 10litrové kádince nebo baňce se 3,0 l destilované vody, obsahující 155,4 g (1 mol) asparaganu hořečnatého (vzniklého reakcí 1 molu kyseliny asparagové a 1 molu oxidu hořečnatého v destilované vodě) zahřály na teplotu 40 °C a k roztoku se potom přidal roztok vzniklý rozpuštěním 241,6 g (1 mol) dusičnanu měďnatého trihydrátu ve 2,0 l destilované vody. Reakční směs se potom zahřála na teplotu 40 °C a při této teplotě se míchala 1 hod., pak se směs ochladila na teplotu 15 °C a míchala se další 2 h. Další postup byl shodný jako v příkladě 1, s tím rozdílem, že produkt se sušil při teplotě 40 °C. Získalo se 229 g (85,9 %) diakva-asparagan měďnatého komplexu dihydrátu vzorce $[\text{Cu}(\text{Asp})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Sumární vzorec je $\text{C}_4\text{H}_{13}\text{NO}_8\text{Cu}$ a relativní molekulová hmotnost je 266,70 g/mol. Struktura izolované látky byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu mědi, obsahu vody a termogravimetricky, obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 3

V 10litrové nádobě se 3,0 l destilované vody, obsahující 171,2 g (1 mol) asparaganu

vápenatého (připraveného reakcí 1 mol kyseliny asparágové s 1 mol uhličitanu vápenatého v destilované vodě) zahřály na teplotu 80 °C a k roztoku se potom přidal roztok vzniklý rozpustěním 170,4 g (1 mol) chloridu měďnatého dihydrátu ve 2,0 l destilované vody. Další postup byl shodný s postupem v příkladě 1. Získalo se 197 g (85,4 %) akva-asparagan měďnatého komplexu vzorce $[\text{Cu}(\text{Asp})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$. Sumární vzorec je $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_6\text{Cu}$ a relativní molekulová hmotnost je 230,66 g/mol. Struktura získané látky byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu mědi, obsahu vody a termogravimetricky, obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 4

V 10litrové nádobě se 3,0 l destilované vody, obsahující 209,3 g (1 mol) asparaganu draselného (připraveného reakcí 1 mol kyseliny asparágové se 2 mol hydrogenuhličitanu draselného v destilované vodě) zahřály na teplotu 30 °C a k tomu roztoku se přidal roztok vzniklý rozpustěním 249,7 g (1 mol) síranu měďnatého pentahydrátu ve 2,0 l destilované vody. Reakční směs se míchá při teplotě 20 až 30 °C po dobu 2 h. Vyloučený produkt se potom odfiltróval, promyl 2x 2,0 l destilované vody a 2x 2,0 l bezvodého ethanolu a vysušil se při teplotě 80 °C a tlaku 1,9 až 2,7 kPa. Získalo se 210 g (91 %) diakva-asparagan měďnatého komplexu vzorce $[\text{Cu}(\text{Asp})(\text{H}_2\text{O})_2]$. Sumární vzorec je $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_6\text{Cu}$ a relativní molekulová hmotnost 230,66 g/mol. Struktura získané látky byla potvrzena obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 5

V 10litrové nádobě se ve 3,0 l destilované vody rozpustilo 268,4 g (1 mol) asparaganu barnatého, který se připravil reakcí 1 mol kyseliny asparágové s 1 mol hydroxidu barnatého v destilované vodě. Roztok se zahřál na teplotu 80 °C a přidal se roztok vzniklý rozpustěním 170,4 g (1 mol) chloridu měďnatého dihydrátu ve 2,0 l destilované vody. Reakční směs se míchala při teplotě 80 °C po dobu 1 h. Další postup je shodný jako v příkladě 1. Získalo se 190 g (82,4 %) akva-asparagan měďnatého komplexu monohydrátu vzorce $[\text{Cu}(\text{Asp})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$. Sumární vzorec je $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_6\text{Cu}$ a relativní molekulová hmotnost je 230,66 g/mol. Struktura získané látky byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu mědi, obsahu vody a termogravimetricky, obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 6

V 10litrové nádobě se ve 3,0 l destilované vody rozpustilo 177 g (1 mol) asparaganu sodného, který se připravil reakcí 1 mol kyseliny asparágové s 1 mol uhličitanu sodného v destilované vodě a roztok se přefiltróval. K tomuto roztoku se přidal roztok vzniklý rozpustěním 159,6 g (1 mol) bezvodého síranu měďnatého ve 2,0 l destilované vody, reakční směs se zahřála na teplotu 90 až 95 °C a při této teplotě se míchala po dobu 4 h. Potom se směs ochladila na teplotu 15 °C a míchala se dalších 30 min. Vyloučený produkt se odfiltróval, promyl 2x 2,0 l destilované vody teplé 80 až 90 °C, dále promyl 2x 2,0 l bezvodého ethanolu a vysušil při teplotě 40 °C a tlaku cca 100 kPa (normální tlak). Získalo se 194 g (84,1 %) asparagan měďnatého komplexu dihydrátu vzorce $[\text{Cu}(\text{Asp})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Sumární vzorec je $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_6\text{Cu}$ a relativní molekulová hmotnost je 230,66 g/mol. Struktura izolované látky byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu mědi, obsahu vody a termogravimetricky, obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 7

Do navažovací ložičky Abberhaldenovy sušicí pistole se navážilo přesné 10,032 2 g (0,043 49 mol) dihydrátu asparagan měďnatého komplexu vzorce $[\text{Cu}(\text{Asp})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, který se získal podle postupu uvedeném v příkladě 6. Látka se sušila při teplotě 140 °C (refluxující xylene) a tlaku 6,67 Pa po dobu 4 h a potom se látka nechala pozvolna vychladnout v exikátoru. Získalo se 8,423 8 g (99,52 %) bezvodého asparaganměďnatého komplexu vzorce $[\text{Cu}(\text{Asp})]$.

Získaná látka je bledě modré barvy, je silně hygroskopická, ale málo rozpustná ve vodě. Sumární vzorec je $C_4H_5NO_4Cu$ a relativní molekulová hmotnost je 194,63 g/mol. Struktura získané látky byla potvrzena elementární analýzou a stanovením obsahu mědi, obdobně jako v příkladě 1.

P R Ě D M Ě T V Y N Ā L E Z U

1. Komplexy dvojmocné mědi s kyselinou asparágovou obecného vzorce I



kde Asp znamená aniont odvozený od kyseliny D-, DL- nebo L-asparágové vzorce $^-OOC-CH_2-CH(NH_2)/-COO^-$, index y může být 0 až 2 a index z může být 0 až 6.

2. Způsob přípravy komplexů vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že sůl kyseliny asparágové s alkalickým kovem, kovem alkalických zemin nebo amonná sůl reaguje s ekvimolárním množstvím ve vodě rozpustné anorganické měďnaté soli, přičemž reakce se uskutečňuje ve vodě při teplotě 0 až 100 °C po dobu 0,5 až 4 h a vyloučený produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší při teplotě 40 až 140 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že reakce probíhá s výhodou při teplotě 75 až 80 °C.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se produkt suší při teplotě 70 až 80 °C a při tlaku 1,9 až 2,7 kPa.