



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

265247

(11) (B2)
(13)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 H 17/08

(22) Přihlášeno 11 09 87
(21) PV 6619-87.G
(30) Právo přednosti od 12 09 86 YU (P 1592/86)

(40) Zveřejněno 12 01 89

(45) Vydáno 15 12 89

(72) Autor vynálezu VAJTNER ZLATKO dr. ing., LOPOTAR NEVENKA ing., DJOKIČ SLOBODAN dr. ing.,
ZAGREB (YU)
(73) Majitel patentu SOUR PLIVA, FARMACEUTSKA, KEMIJSKA, PREHRAMBENA I KOZMETIČKA INDUSTRIJA,
n. sol. o., ZAGREB (YU)

(54) Způsob výroby kovových komplexů
N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A nebo
11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A

(57) Řešení se týká způsobu výroby nových, biologicky účinných 2:1 komplexů polosyntetických 15členných makrolidových antibiotik N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A a 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A s dvojmocnými kovy vybranými ze skupiny, kterou tvoří Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} a Ca^{2+} . Komplexace se provádí solemi výše uvedených kovů ve vodné alkoholickém roztoku při hodnotě pH mezi 8 až 11 při teplotě místnosti, nebo se vychází ze solí N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A a 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A rozpustných ve vodě ve vodném roztoku a konečná izolace produktu se provede filtrací.

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových, biologicky aktivních sloučenin polosyntetických 15 členných makrolidových antibiotik N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A a 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A s dvojmocnými kovy.

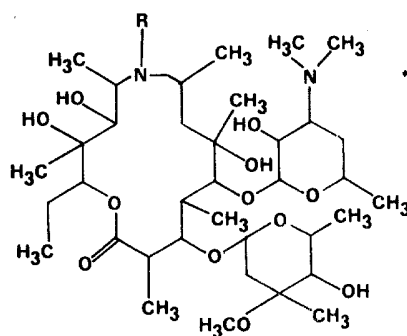
Chemickou reakcí C-9 ketoskupiny erythromycinu A se získají 15členné makrolidy, které obsahují v aglykonovém kruhu atom dusíku, jmenovitě 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycin A (US patent 4 328 334) a N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycin A (BE patent 892 357, popř. GB patent 2 094 293), přičemž poslední z uvedených je účinný antibakteriální prostředek působící na gram-pozitivní a gram-negativní mikroorganismy, který vykazuje v předběžných pokusech in vivo význačnou aktivitu (EP-A-O 0 101 186).

Je známo, že přítomnost kovů, například vznik komplexů kovů, ovlivňuje stabilitu, dělení, biotransformaci, eliminaci a jiné vlastnosti léčiv. Podle literatury (J. Pharm. Pharmac. 18 (1966) 729) vytváří erythromycin A teoreticky slabý komplex s Co^{2+} , avšak netvoří komplex s ionty Cu^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ni^{2+} a Zn^{2+} .

Ve známém a studovaném stavu techniky nebyly zjištěny zmínky o komplexech N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A a 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A s kovy.

Nyní bylo nalezeno, že se následujícím způsobem jednoduše a ve vysokém výtěžku může vyrobit komplex 2:1 výše uvedených makrolidových antibiotik s dvojmocnými kovy (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Ca^{2+}).

Způsob podle vynálezu spočívá v reakci N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A vzorce Ia nebo 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A vzorce Ib



Ia R = CH₃
Ib R = H

nebo jejich solí se solemi dvojmocných kovů (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Ca^{2+}) v molárním poměru 2:1 při teplotě místnosti.

Jestliže se vychází ze sloučenin obecného vzorce Ia popřípadě Ib ve formě solí, převedou se volné báze vzorců Ia popřípadě Ib nejprve vhodnými kyselinami na své soli, které jsou rozpustné ve vodě jako např. hydrochlorid, reakce se provádí ve vodném roztoku přidáním solí kovů a nastavením hodnoty pH na 8 až 11 pomocí hydroxidu alkalického kovu (udržování pH) a produkt se izoluje filtrací (metoda A).

Při použití výchozích látek vzorců Ia popřípadě Ib ve formě volných bází se provádí reakce ve směsi alkoholu a vody a po přidání solí kovu, nastavení hodnoty pH na 8 až 11 pomocí hydroxidu alkalického kovu, odpaření alkoholu za sníženého tlaku se produkt izoluje filtrací (metoda B).

Antibiotická účinnost byla stanovena na testovaném organismu *Sarcina Lutea* ATCC 9 341.

Způsob podle vynálezu je blíže osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1 (metoda A)

0,749 g N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A se umístí do 100 ml kádinky a za přítomnosti 1 n /mol/l) HCl v 50 ml vody (0,02 mol/l roztok) se za míchání rozpustí (hodnota pH asi 6). Pak se přidá 0,086 g dihydrátu chloridu měďnatého (0,01 mol/l roztok vztaženo na Cu^{2+}) a za míchání se po částech přidává 0,1 N (mol/l) hydroxid sodný do dosažení hodnoty pH 8,5. Reakční směs se míchá 2 hodiny za udržování konstantní hodnoty pH (udržování pH), fialová sraženina se odsaje, promyje se třikrát 10 ml vody, vysuší a poskytne 0,64 g produktu (81,8 %).

Cu-analýza: (polarografická metoda, 0,1 N (mol/l) HCl,
 $E_{1/2} = -0,25$ V podle SCE/nasycená kalomelová elektroda/)
nal.: 4,07 %
vypočt.: 4,1 %

Účinnost: 834 E/mg Sarcina lutea ATCC 9 341.

P ř í k l a d 2 (metoda B)

V 50 ml 0,02 molárního roztoku N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A v 60% methanolu se rozpustí 0,086 g dihydrátu chloridu měďnatého (0,01 molární roztok vztaženo na Cu^{2+}) a po nastavení hodnoty pH na 8,5 0,1 N (mol/l) hydroxidem sodným se reakční směs míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Objem reakční směsi se za sníženého tlaku odpaří na polovinu, fialová sraženina se odsaje, třikrát se promyje vždy 10 ml vody, suší a získá se 0,62 g produktu (79,3 %).

Analýza produktu byla stejná jako v příkladu 1.

P ř í k l a d 3

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo chloridu měďnatého přidá 0,068 g chloridu zinečnatého a hodnota pH se udržuje na 8,6. Získá se 0,61 g bílého produktu (77,9 %).

Zn-analýza: (atomová absorpční - spektrálně fotometrická metoda)
vypočteno: 4,18 %
nalezeno: 4,5 %

Účinnost: 852 E/mg Sarcina lutea ATCC 9 341.

P ř í k l a d 4

Postupuje se jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo chloridu měďnatého přidá 0,118 g hexahydrátu chloridu kobaltnatého a hodnota pH se udržuje na 8,6. Získá se 0,63 g světlezeleného produktu (80,7 %).

Co-analýza: (polarografická metoda, 0,1 N (mol/l) HCl - 0,1 N (mol/l) KCl (1:25), $E_{1/2} = -1,60$ V (podle SCE).
vypočteno: 3,79 %
nalezeno: 4,1 %

Účinnost: 849 E/mg Sarcina lutea ATCC 9 341.

P ř í k l a d 5

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo chloridu měďnatého přidá 0,119 g hexahydrátu chloridu nikelnatého a hodnota pH se udržuje na 8,6. Získá se 0,62 g (70,6 %) světlezeleného produktu.

Ni-analýza: (polarografická metoda, 0,1 N (mol/l) HCl - 0,1 N (mol/l) KCl (1:25), $E_{1/2} = 1,55$ V podle SCE (nasycená kalomelová elektroda)
vypočteno: 3,77 %
nalezeno: 4,3 %

Účinnost: 852 E/mg Sarcina lutea ATCC 9 341.

P ř í k l a d 6

Postupuje se jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo chloridu měďnatého přidá 0,074 g dihydrátu chloridu vápenatého a hodnota pH se udržuje na 8,6. Získá se 0,60 g (77,9 %) bílého produktu.

Ca-analýza: (atomová absorpční - spektrálně fotometrická metoda)

vypočteno: 2,60 %

nalezeno: 3,3 %

Účinnost: 856 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9 341.

P ř í k l a d 7

Postupuje se jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A použije 0,735 g 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A a hodnota pH se udržuje na 9,0. Izoluje se 0,62 g fialového produktu (80,8 %).

Cu-analýza: (polarografická metoda, 0,1 N (mol/l) HCl)

vypočteno: 4,14 %

nalezeno: 4,4 %

Účinnost: 495 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9 341.

P ř í k l a d 8

Postupuje se jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se místo N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A použije 0,735 g 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A a místo chloridu měďnatého 0,068 g chloridu zinečnatého a hodnota pH se během 3 hodin udržuje na 10,0. Izoluje se 0,53 g (69,0 %) bílého produktu.

Zn-analýza: (atomová absorpční - spektrálně fotometrická metoda)

vypočteno: 4,10 %

nalezeno: 4,6 %

Účinnost: 530 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9 341.

P ř í k l a d 9

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 4 s tím rozdílem, že se místo N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A použije 0,735 g 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A a hodnota pH se udržuje na 10. Izoluje se 0,54 g (70,6 %) světlezeleného produktu.

Co-analýza: (polarografická metoda, 0,1 N (mol/l) HCl - 0,1 N (mol/l) KCl)

vypočteno: 3,72 %

nalezeno: 4,1 %

Účinnost: 435 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9 341.

P ř í k l a d 10

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 9 s tím rozdílem, že se místo chloridu kobalt-natého přidá 0,118 g hexahydrátu chloridu nikelnatého. Izoluje se 0,56 g (73,2 %) světlezeleného produktu.

Ni-analýza: (polarografická metoda, 0,1 N (mol/l) HCl - 0,1 N (mol/l) KCl)

vypočteno: 3,70 %

nalezeno: 4,1 %

Účinnost: 500 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9 341.

P ř í k l a d 11

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 9 s tím rozdílem, že se místo chloridu kobalt-natého přidá 0,073 g dihydrátu chloridu vápenatého. Izoluje se 0,52 g (68,9 %) bílého produktu.

Ca-analýza: (atomová absorpční-spektrálně fotometrická metoda)

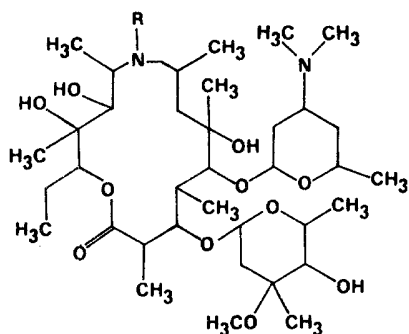
vypočteno: 2,55 %

nalezeno: 3,0 %

Účinnost. 517 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9 341.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby kovových komplexů N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A vzorce Ia nebo 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A vzorce Ib



Ia R = CH₃

Ib R = H

se dvojmocnými kovy vybranými ze skupiny, kterou tvoří Cu²⁺, Zn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺ a Ca²⁺, v poměru 2:1, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce Ia nebo Ib ve formě ve vodě rozpustné soli, výhodně hydrochloridu, nechá reagovat se solí výše uvedeného dvojmocného kovu v molárním poměru 2:1, ve vodném roztoku při teplotě místnosti a za udržování hodnoty pH mezi 8 až 11 a produkt se izoluje filtrací, nebo se sloučenina vzorce Ia nebo Ib nechá reagovat se solí výše uvedeného dvojmocného kovu v molárním poměru 2:1 ve vodně alkoholickém roztoku při teplotě místnosti a při udržování hodnoty pH mezi 8 až 11 prostřednictvím hydroxidu alkalického kovu, alkohol se odpaří za sníženého tlaku a produkt se izoluje filtrací.