



# SZABADALMI LEÍRÁS

178126

Bejelentés napja: 1978. XII. 20. (TO-1092)

Német Szövetségi Köztársaság-beli elsőbbsége:  
1977. XII. 21. (P 27 56 914.8)

Közzététel napja: 1981. VII. 28.

Megjelent: 1983. I. 31.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 493/04

Feltalálók:

dr. Maier Roland vegyész, dr. Woitun Eberhard vegyész, Biberach/Riss, dr. Reuter Wolfgang vegyész, Laupertshausen, dr. Wetzel Bernd vegyész, dr. Goeth Hanns mikrobiológus, Biberach/Riss, dr. Lechner Uwe állatorvos, Ummendorf, Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Dr. Karl Thomae GmbH,  
Biberach an der Riss,  
Német Szövetségi Köztársaság

## Eljárás 4-spektinomicilamin és fiziológiailag elviselhető sói előállítására

1

2

A találmány tárgya eljárás az I képletű új 4-spektinomicilamin és fiziológiailag elviselhető savaddíciós sói, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A spektinomicin értékes baktériumellenes hatóanyag [J. D. Mason, A. Dietz és R. M. Smith: Antibiotics and Chemotherapy, 11, 118-122 (1961), M. E. Bergy, T. E. Eble és R. R. Herr: Antibiotics and Chemotherapy 11, 661-664 (1961)].

Az I képletű 4-spektinomicilamin elnevezhető, mint dekahidro-4a,7,9-trihidroxi-4-amino-2-metil-6,8-bisz(metilamino)-pirano[2,3-b][1,4]benzodioxin. A vegyület mikrobaellenes hatása kiváló, és fiziológiailag jól elviselhető, így az ismert spektinomicinnél (amelyet korábban aktinospektacinnak neveztek) szélesebb hatásspektrumú antibiotikum.

A találmány szerint a 4-spektinomicilamin az alábbi eljárásváltozatokkal állítható elő.

a) Egy II általános képletű spektinomicin-származékot redukálunk. Ebben a képletben:

X hidrogénatomot vagy a peptidkémiából ismert, redukcióval könnyen lehasítható szerves csoportot, azaz benziloxi-karbonil-csoportot vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonilcsoportot jelent, és Y hidroxilcsoportot, 1-4 szénatomos alkoxycsoportot, összesen 7-10 szénatomos fenil-alkoxi-csoportot vagy

$-N=C \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$  általános képletű csoportot vagy

$-NH-R_3$  általános képletű csoportot jelent, és ebben a két képletben  $R_1$  és  $R_2$  egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,  $R_3$  7-10 szénatomos fenil-alkilcsoport.

Alkalmas redukció különösen a katalitikus hidrogénezés fémkatalizátorok, például finom eloszlású platina, palládium vagy platinaoxid jelenlétében. A hidrogénezést vízben, szerves oldószerekben, például alkoholokban, karbonsavakban, dioxánban, tetrahidrofuranban vagy az oldószerek elegyében, 0° és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20° és 50 °C között, 1 és 100 atm közötti nyomáson végezzük.

Előnyös a hidrogénezés közben a reakciókeverékhez szervesetlen vagy szerves savakat adni, például szósavat, hidrogénbromidot, trifluorecetsavat, metánszulfonsavat vagy trifluormetánszulfonsavat.

b) Egy III általános képletű 4-spektinomicilamin-származékról az X' jelű csoportot lehasítjuk. Ebben a képletben

X' a peptidkémiából ismert, redukció útján vagy savas vagy lúgos kezeléssel könnyen lehasítható szerves csoportot, azaz benziloxi-karbonil-csoportot, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoportot,

(1–4 szénatomos alkoxi)-benzol-szulfonil-, izoborniloxi-karbonil- vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-benziloxi-karbonilcsoportot jelent.

Az X' csoport lehasítható például katalitikus hidrogenolízissel, vizes-szerves vagy tiszta szerves oldószerekben, így alkoholokban, ecetsavban, dimetilformamidban, nemesfémkatalizátorok jelenlétében, így palládium-korom, palládium-szén vagy bárium-szulfáton palládium, szénen platina katalizátor jelenlétében, vagy cseppfolyós ammóniában nátriummal való redukatív lehasítással vagy hidrogénhalogenides acidolízissel, így hidrogénkloriddal, hidrogénbromiddal, trifluorecetsavval vagy szerves szulfonsavval oldószerekben, például jégcetben, kloroformban, vízben vagy etanolban. A szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport katalitikus hidrogénezéssel távolítható el. A 2,2,2-triklór-etoxikarbonil-csoport előnyösen ecetsavas közegben cinkpor vagy metanolos közegben cinkpor hatására hasítható le. A legtöbb X' jelű csoport például lehasítható jégcetben hidrogénbromiddal, 20° és 50 °C közötti hőmérsékleten.

Az I képletű 4-spektinomicilamin kívánt esetben szervesen vagy szerves savakkal imisert módszerek szerint, fiziológiailag elviselhető savaddíciós sókká alakítható. Alkalmas savak például a sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, maleinsav, citromsav, borkősav, vagy fumársav.

A kiindulási II általános képletű spektinomicin-származékot úgy állítjuk elő, hogy egy IV általános képletű spektinomicin-származékot – ebben a képletben X jelentése a fentiekkel megegyező – egy V általános képletű vegyülettel – ebben a képletben Y jelentése a fentiekkel megegyező – reagáltatunk. A reakciót vízben vagy szerves oldószerben, például alkoholokban, így etanolban, izopropanolban, karbonsavakban, így ecetsavban, észterekben vagy éterekben, így dioxánban vagy ezeknek az oldószereknek az elegyében 0° és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0° és 50 °C között végezzük.

A kiindulási III általános képletű 4-spektinomicilamin-származékokat is a IV általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő úgy, hogy alkálifém-cian-bórhidridek jelenlétében ammóniumsókkal reagáltatjuk. A reakciót vízben vagy szerves oldószerekben, előnyösen alkoholokban vagy ezeknek a keverékében, 0° és 100 °C, előnyösen 0° és 50 °C között végezzük. Alkalmas ammóniumsók például az ammóniumhidroxid hidrogénhalogenidekkel, kénsavval, foszforsavval és salétromsavval alkotott sói, alkalmas alkálifém-cian-bórhidrid előnyösen nátrium-cian-bórhidrid.

Azok a III általános képletű vegyületek, amelyekben X' jelentése más, mint redukcióval könnyen lehasítható csoport (a redukcióval könnyen lehasítható csoportok megfelelnek a II általános képletben szereplő X csoportok jelentésének), úgy állíthatók elő, hogy egy II általános képletű vegyületet, amelynek képletében X helyett X' csoport van, redukálunk, például katalitikus hidrogénezéssel.

Az I képletű 4-spektinomicilamin előállításánál két izomer vegyület keletkezik, nevezetesen a 65

4R-forma tengelyirányú – axiális – aminocsoporttal és a 4S-forma, ekvatoriális aminocsoporttal. A 4R-formát 4-spektinomicilamin I-nek nevezzük, R<sub>f</sub>-értéke: 0,5, a 4S-formát 4-spektinomicilamin II-nek, R<sub>f</sub>-értéke 0,4 (adszorbens: kovasavagél G, kifejlesztő: kloroform/metanol/tömény ammóniumhidroxid 40:40:20 arányú elegye). Így kromatográfiás módszerrel a két izomer könnyen elkülöníthető. Az egyes izomerek R<sub>f</sub>-értékét eltérő kémiai viselkedésük alapján sikerült megállapítani, például acetonnal vagy 2-ciano-3,3-bis(metil)-merkaptó-akrilsav-metilészterrel való eltérő reakciójuk alapján.

Mindkét spektinomicilamin-izomernek értékes mikrobiellenes hatása van, különösen jellemző ez a tulajdonság a 4R-izomerre, tehát a 4-spektinomicilamin I-re.

Az I képletű 4R-spektinomicilaminnak a *Staphylococcus aureus* SG 511-re, a *Streptococcus* Aronson-ra, az *Escherichia coli* ATCC 9637-re, a *Pseudomonas aeruginosa*-ra, a *Serratia marcescens* ATCC 13880-ra, a *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031-re, a *Proteus mirabilis*-re és a *Proteus vulgaris*-ra gyakorolt hatását, valamint akut toxicitását az ismert spektinomicinnel összehasonlítva vizsgáltuk.

A vizsgálathoz mikrotiter rendszerben a sorozathígításos módszert alkalmaztuk. A hatóanyag bakteriosztatikus hatását folyékony közegben vizsgáltuk. A bakteriosztatikus hatást az alábbi töménységű oldatoknál vizsgáltuk: 80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,6 és 0,3 µg/ml. A táptalaj 5 g peptonból és 3 g húskivonatból készített leves volt, amelyet desztillált vízzel 1000 ml-re töltöttünk fel, pH-értéke 6,7. A primer tenyészet kora 24 óra volt. A csíra-szuszenziót fotométerrel állítottuk be (Eppendorf szerint) (a kémcső átmérője: 14 mm, szűrő: 546 nm) bárium-szulfát összehasonlító szuszpenzió zavarosságának segítségével, amelyet úgy állítottunk elő, hogy 3,0 ml, 1%-os báriumklorid oldatot 97 ml 1%-os kénsavval elegyítettünk. A beállítás után a *Streptococcus* Aronson-t 1:150 arányban, a többi vizsgált baktériumot 1:1500 arányban nátriumklorid-oldattal tovább hígítottuk.

Az adott hatóanyagból 16 mg-ot 10 ml-es mérőlombikba mértünk, és oldószerekkel jelig feltöltöttük. A további hígítási sorozatokat desztillált vízzel vagy az adott oldószerekkel készítettük. A mikrotiter lemezek mélyedésébe 0,2 ml tápanyagot, az adott hatóanyag hígított oldatából 0,01 ml-t és egy csepp baktérium-szuszenziót tettünk, és 18–20 órán át 37 °C-on tartottuk. A vizsgálattal párhuzamosan ellenőriztük az oldószert is.

A leolvasás makroszkopikus volt, és mindig a koncentráció határértékét (vagyis bakteriosztatikus szempontból még hatásos legkisebb koncentrációt) határoztuk meg.

Az alábbi táblázatban foglaljuk össze a kapott koncentrációkat, illetve a két említett hatóanyag legkisebb gátlási koncentrációját.

Legkisebb gátlási koncentráció,  $\mu\text{g/ml}$

|                              | 4R-spek-<br>tinomi-<br>cilamin | Spek-<br>tino-<br>micin |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Staphylococcus aureus SG 511 | 5 (2,5)                        | 20 (10)                 |
| Streptococcus Aronson        | 5                              | 10                      |
| Escherichia coli             |                                |                         |
| ATCC 9637                    | 20 (10)                        | 40 (20)                 |
| Pseudomonas aeruginosa       | 40 (20)                        | 160 (80)                |
| Serratia marcescens          |                                |                         |
| ATCC 13 880                  | 10                             | 20                      |
| Klebsiella pneumoniae        |                                |                         |
| ATCC 10 031                  | 10 (5)                         | 20 (10)                 |
| Proteus mirabilis            | 10                             | 10                      |
| Proteus vulgaris             | 5                              | 10                      |

A zárójelben azok a töménységek szerepelnek, amelyeknél a növekedés csökkenése már felismerhető, de a növekedés még teljesen nem szűnt meg.

A két hatóanyag akut toxicitását úgy határoztuk meg, hogy laboratóriumi kísérleti fehéregereknek perorálisan és szubkután növekvő adagokban beadtuk a hatóanyagokat.  $\text{LD}_{50}$  azt az adagot jelenti, amelynek beadása után az állatok 50%-a 8 napon belül elpusztult. Ebben az esetben mindkét hatóanyag  $\text{LD}_{50}$  értéke 5 g/kg-nál nagyobb volt, 5 g/kg-nál egyik hatóanyag esetében sem pusztult el egy állat sem. Szubkután injekció után a két hatóanyag  $\text{LD}_{50}$  értéke 1000 mg/kg felett volt, így gyakorlatilag nem toxikusak.

Példák a kiindulási anyagok előállítására:

#### A) példa

##### Spektinomycin-benziloxim

6 g (0,012 mól) spektinomycin-dihidroklorid-pentahidrárt és 3 g O-benzilhidroxilamint 25 ml víz és 25 ml metanol elegyében feloldunk. Az oldatot éjszakán át keverjük, bepároljuk, a maradékot kevés vízzel etanolban feloldjuk, és annyi étert adunk hozzá, hogy az oldat zavarossá váljék. 5,0 g (83%) színtelen port kapunk, amely  $175^\circ\text{C}$ -on bomlik.  $R_f$ -értéke 0,8 (kovasavgélén, kloroform/metanol/tömény ammóniumhidroxid 20 : 20 : 3 arányú elegyével).

NMR-spektruma (oldószer:  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

ppm: 1,3 (duplett, 3H  $\cong$  2- $\text{CH}_3$ -)  
2,8 (duplett, 6H  $\cong$  -N- $\text{CH}_3$ )  
4,65 (szingulett, 1H  $\cong$  10aH)  
5,2 (szingulett, 2H,  $\cong$  benzil- $\text{CH}_2$ )  
7,4 (szingulett, 5H  $\cong$  fenil).

A szabad vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a dihidroklorid vizes-metanolos oldatát ioncserélőn [Dowex 2 x 8 (OH<sup>-</sup>)] addig reagáltatjuk, amíg a pH maradandóan 10,4.

Színtelen kristályokat kapunk, olvadáspontja  $86$ – $106^\circ\text{C}$ .

A fentiekkel analóg módon állítottuk elő az alábbi kiindulási vegyületeket:

a) 6,8-bisz(benzoiloxi-karbonil)-spektinomycin-oximot, 6,8-bisz(benziloxi-karbonil)-spektinomycin és hidroxilamin reagáltatásával,  $R_f$ -értéke: 0,38 (kovasavgélén, kloroform/metanol = 9 : 1).

A  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{11}$  (615,6) képlet alapján:

Számított: C = 58,52%, H = 6,06%,  
N = 6,82%,  
Talált: C = 58,00%, H = 6,21%,  
N = 6,65%.

A 6,8-bisz(benziloxi-karbonil)-spektinomycin kiindulási vegyület a szakirodalomból ismert [J. Amer. Chem. Soc., 85, 2657 (1963)].

b) 6,8-bisz(benziloxi-karbonil)-spektinomycin-metiloximot, 6,8-bisz(benziloxi-karbonil)-spektinomycin és O-metil-hidroxilamin reagáltatásával,  $R_f$ -értéke: 0,40 (kovasavgélén, kloroform/metanol = 9 : 1).

c) Spektinomycin-benzhidrazon-dihidrokloridot spektinomycin-dihidroklorid-pentahidrárt és benzoilhidrazin reagáltatásával.  $180^\circ\text{C}$ -on bomlik.  $R_f$ -értéke: 0,35 (cellulóz, butanol/metanol/víz = 90 : 25 : 20).

d) Spektinomycin-acethidrazon-dihidrokloridot, spektinomycin-dihidroklorid-pentahidrárt és acetilhidrazin reagáltatásával.  $160$ – $180^\circ\text{C}$ -on bomlik.  $R_f$ -értéke: 0,29 (cellulóz, butanol/metanol/víz = 20 : 40 : 20).

#### B) példa

6,8-bisz( $\beta,\beta,\beta$ -Triklór-etoxi-karbonil)-spektinomycin-benziloxim

6 g (0,008 mól) 6,8-bisz( $\beta,\beta,\beta$ -triklór-etoxi-karbonil)-spektinomycin és 1,5 g (0,01 mól) O-benzilhidroxilamin-hidrokloridot 40 ml dioxán és 40 ml víz elegyében feloldunk. 4 n nátriumhidroxid-oldat hozzáadásával a pH-értéket 3–4-re állítjuk be. 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakciókeveréket, és ezután, keverés közben, 150 ml vízbe öntjük, majd etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk, és bepároljuk. 6 g színtelen terméket kapunk (93%).

$R_f$ -értéke: 0,30 (kovasavgélén, kloroform/metanol = 9 : 1).

NMR-spektruma (oldószer: deuterokloroform):

ppm: 1,35 (duplett, 2H, 2- $\text{CH}_3$ ),  
3,15 (duplett, 6H, -N- $\text{CH}_3$ ),  
4,7 (szingulett, 1H, 10aH),  
4,8 (széles szingulett, 2H, - $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ),  
5,2 (szingulett, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ),  
7,4 (szingulett, 5H, fenil).

A 6,8-bisz( $\beta,\beta,\beta$ -triklór-etoxi-karbonil)-spektinomycin kiindulási anyag a J. Antibiotics, XXVIII. kötet, 140. oldalán (1975) a 6,8-bisz(benziloxi-karbonil)-4-dihidro-spektinomycin előállítására megadott módszer szerint előállítható spektinomycinből és klór-hangyasav- $\beta,\beta,\beta$ -triklór-etilészterből.

$R_f$ -értéke: 0,26 (kovasavgélén, kloroform/metanol = 11 : 1).

A B) példával analóg módon az alábbi vegyületeket állítottuk elő:

a) 6,8-bisz(p-metoxi-benzol-szulfonil)-spektinomicin-oximot, 6,8-bisz(p-metoxi-benzol-szulfonil)-spektinomicin és hidroxilamin reagáltatásával.

$R_f$ -értéke: 0,32 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 11 : 1).

A 6,8-bisz(p-metoxi-benzol-szulfonil)-spektinomicin kiindulási anyagot — a fentieknek megfelelően — p-metoxi-benzol-szulfoklorid és spektinomicin reagáltatásával állítottuk elő.

$R_f$ -értéke: 0,40 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 9 : 1).

b) 6,8-bisz(izoborniloxi-karbonil)-spektinomicin-benziloximot, 6,8-bisz(izoborniloxi-karbonil)-spektinomicin és O-benzil-hidroxilamin reagáltatásával.

$R_f$ -értéke: 0,55 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 10 : 1). Olvadáspontja 120 °C (bomlik).

A kiindulási anyagot — a fentieknek megfelelően — spektinomicin és izoborniloxi-karbonilklorid reagáltatásával állítottuk elő.

$R_f$ -értéke: 0,42 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 10 : 1).

#### C) példa

##### 6,8-Bisz(benziloxi-karbonil)-spektinomicilamin

1,85 g (0,003 mól) 6,8-bisz(benziloxikarbonil)-spektinomicint és 2,4 g ammóniumnitrátot feloldunk 15 ml vízmentes metanolban, és 15 percen át, 40 °C-on keverjük. Közvetlenül ezután 3 percen belül, 20 °C-on, részletekben 0,131 g nátrium-cián-bórhidridet adunk a reakciókeverékhez, 30 perc után szobahőmérsékleten a reakciókeveréket leszűrjük, a szüredéket keverés közben 70 ml telített nátriumklorid-oldatba öntjük, etilacetáttal extraháljuk, a kivonatot szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük és leszívátjuk. Ezt a maradékot (1,2 g) kovasavgéloszlopon kromatografáljuk (kloroform/metanol = 5 : 1). 0,6 g szintelen porunk kapunk, amely 110–130 °C között bomlik.

A  $C_{30}H_{39}N_3O_{10}$  (601,66) képlet alapján:

Számított: C = 58,89%, H = 6,53%,

N = 6,57%,

Talált: C = 59,10%, H = 6,99%,

N = 6,76%.

A szililezett vegyület tömegspektruma:

$M^+$ : 817 = 601 + 3 × 72 (3 szilil-csoport)

745 = 601 + 2 × 72 (2 szilil-csoport).

$R_f$ -értéke: 0,47 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 5 : 1).

A C) példával analóg módon állítottuk elő az alábbi vegyületeket:

a) 6,8-bisz(p-metoxi-benzol-szulfonil)-spektinomicilamin, 6,8-bisz(p-metoxi-benzol-szulfonil)-spektinomicin, ammóniumnitrát és nátrium-cián-bórhidrid reagáltatásával.

$R_f$ -értéke: 0,55 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 9 : 1).

b) 6,8-bisz( $\beta\beta\beta$ -triklór-etoxi-karbonil)-spektinomicilamin, 6,8-bisz( $\beta\beta\beta$ -triklór-etoxi-karbonil)-spektinomicin, ammóniumnitrát és nátrium-cián-bórhidrid reagáltatásával.

$R_f$ -értéke: 0,41 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 9 : 2).

A szililezett vegyület tömegspektruma:

$M^+$ : 969 = 681 + 4 × 72 (4 szilil-csoport).

Számított molekulásúly: 684,18.

c) 6,8-Bisz(izoborniloxi-karbonil)-spektinomicilamin, 6,8-bisz(izoborniloxi-karbonil)-spektinomicin, ammóniumnitrát és nátrium-cián-bórhidrid reagáltatásával.

A szililezett vegyület tömegspektruma:

$M^+$ : 909 = 693 + 3 × 72 (3 szilil-csoport),

837 = 693 + 2 × 72 (2 szilil-csoport).

Számított molekulásúly: 693.

Olvadáspontja: 160 °C (bomlik).

d) 6,8-Bisz(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-spektinomicilamin, 6,8-bisz(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-spektinomicin, ammóniumnitrát és nátrium-cián-bórhidrid reagáltatásával.

$R_f$ -értéke: 0,29 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 5 : 1).

A szililezett vegyület tömegspektruma:

$M^+$ : 877 = 661 + 3 × 72 (3 szilil-csoport).

Számított molekulásúly: 661,6.

#### D) példa

##### 6,8-Bisz(izoborniloxi-karbonil)-spektinomicilamin

7,98 g (0,01 mól), 150 ml, 3%-os etanosos sósavban feloldott 6,8-bisz(izobornil-oxi-karbonil)-spektinomicin-benziloximot 8 g platinaoxid jelenlétében, 25 °C-on hidrogéngázzal redukálunk (Hidrogén-nyomás: 5 atm., reakcióidő: 62 óra).

A redukció befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, és az etanolt vákuumban ledesztilláljuk.

A visszamaradó szilárd maradékot vízben feloldjuk, és az oldat pH-értékét 3,5-re állítjuk be, majd éteres extrakcióval elkülönítjük a melléktermékeket. Ezután az oldat pH-értékét 7,0-re növeljük, és újból éterrel extraháljuk. Nátriumszulfáton megszáritjuk, és az étert elpárologtatjuk, a kívánt terméket fehér por formájában kapjuk meg.

Kitermelés: 4,1 g (59%). Olvadáspontja: 160 °C (bomlik).

A  $C_{36}H_{59}N_3O_{10}$  (693,97) képlet alapján:

Számított: C = 49,41%, H = 6,12%,

N = 8,23%,

Talált: C = 49,29%, H = 6,25%,

N = 8,37%.

A cím szerinti vegyület hidroklorid-sója úgy állítható elő, hogy a szabad bázis etanosos oldatát éteres sósavval reagáltatjuk.

Olvadáspontja: 182–185 °C.

A D) példával analóg módon állítottuk elő az alábbi vegyületeket:

a) 6,8-bisz( $\beta\beta\beta$ -triklór-etoxi-karbonil)-spektinomicilamin, 6,8-bisz( $\beta\beta\beta$ -triklór-etoxi-karbonil)-spektinomicin-benziloximból és platinaoxid jelenlétében redukálva.

$R_f$ -értéke: 0,41 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 9 : 2).

A szililezett vegyület tömegspektruma:  
 $M^+$ : 969 = 681 + 4 × 72 (4 szilil-csoport),  
 897 = 681 + 3 × 72 (3 szilil-csoport),  
 825 = 681 + 2 × 72 (2 szilil-csoport).

Számított molekulásúlya: 684,18.

b) 6,8-Bisz(p-metoxi-benzol-szulfonil)-spektinomicilamin, 6,8-bisz(p-metoxi-benzol-szulfonil)-spektinomicinot platinaoxid jelenlétében redukálva.

$R_f$ -értéke: 0,55 (kovasavgélen, kloroform/metanol = 9 : 1).

Az alábbi példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik:

### 1. példa

#### 4R-Spektinomicilamin-trihidroklorid

500 mg 6,8-bisz(benziloxi-karbonil)-spektinomicilamint (R-alak) 25 ml, 3,4%-os etanosós savban, 500 mg, 20%-os palládium-szén jelenlétében két órán át, szobahőmérsékleten rázóólcsérben hidrogénezünk. A katalizátort kiszűrjük, a szüredéket 5 ml-re bepároljuk, és a maradékhoz 100 ml étert adunk. 230 mg (65%) szintelen port kapunk, amelynek olvadáspontja 189–194 °C.

$R_f$ -értéke: 0,5 (kovasavgélen, kloroform/metanol/tömény ammóniumhidroxid = 40 : 40 : 15).

A szililezett vegyület tömegspektruma:

$M^+$ : 693 = 333 + 5 × 72 (5 szilil-csoport)

621 = 333 + 4 × 72 (4 szilil-csoport)

549 = 333 + 3 × 72 (3 szilil-csoport)

477 = 333 + 2 × 72 (2 szilil-csoport).

A szabad bázis számított molekulásúlya: 333

### 2. példa

#### 4R-Spektinomicilamin-trihidroklorid

5 g spektinomicin-benziloxim-dihidrokloridot 500 ml, 3,4%-os etanosós savban, 6,25 g platina-dioxid jelenlétében, szobahőmérsékleten és 15 atm. nyomáson, 30 órán át hidrogénezünk. A katalizátort kiszűrjük, a szüredéket 100 ml-re bepároljuk. A kapott kristályokat kiszűrjük. Kitermelés: 2,5 g (59%).

A szililezett vegyület tömegspektruma:

$M^+$ : 621 = 333 + 4 × 72 (4 szilil-csoport).

A szabad bázis molekulásúlya (számított): 333.

A szabad bázis úgy állítható elő, hogy a hidrokloridsó vizes oldatát ioncserélővel (Dowex 2 × 8, OH-alak) 10,9 pH értékre állítjuk be, és a vizes oldatot nagyvákuumban bepároljuk. Olvadáspontja: 114–117 °C (bomlik).

### 3. példa

#### 4S-Spektinomicilamin-trihidrobromid

1 g (0,00145 mól) 6,8-bisz(izoborniloxi-karbonil)-spektinomicilamint (S-alak) 10 ml, 20%-os hidrogénbromid-oldattal, jégcetben, 20 °C-on reagáltatunk.

2 perc eltelte után a reakciókeverékhez 100 ml vízmentes étert adunk. A kivált kristályokat centrifugálással elkülönítjük, háromszor vízmentes éterrel mossuk, és szárítjuk.

5 A kivánt vegyületet közvetlenül, tiszta minőségben kapjuk. Kitermelés: 0,65 g (78%). Olvadáspontja: 208–212 °C (bomlik).

A  $C_{14}H_{27}N_3O_6 \cdot 3HBr$  (576,14) képlet alapján:

|               |             |              |
|---------------|-------------|--------------|
| 10 Számított: | C = 29,18%, | H = 5,24%,   |
|               | N = 7,29%,  | Br = 41,60%, |
| Talált:       | C = 29,64%, | H = 5,39%,   |
|               | N = 7,01%,  | Br = 41,35%, |

15

### 4. példa

#### 4R-Spektinomicilamin-trihidroklorid

20 6,84 g (0,01 mól) 6,8-bisz(triklór-etoxi-karbonil)-spektinomicilamin (R-alak) 200 ml 70%-os metanolal készült oldatához 14 g cinkport adunk, és visszafolyatás közben forraljuk.

25 A reakciókeveréket leszívátjuk, és a szüredéket vákuumban bepároljuk. A maradékot kevés metanolban feloldjuk, és oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk. (Adsorbens: kovasavgél G, eluálószer: kloroform/metanol/tömény ammóniumhidroxid = 20 : 20 : 5).

30 A kivánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és vákuumban kíméletesen bepároljuk.

A visszamaradó maradékot 0,1 n sósavban feloldjuk, és fagyaszttva szárítjuk. A kivánt vegyületet fehér por alakjában kapjuk.

35 Kitermelés: 2,1 g (47%). Olvadáspontja: 189–194 °C (bomlik).

A  $C_{14}H_{27}N_3O_6 \cdot 3HCl$  (442,79) képlet alapján:

|               |             |              |
|---------------|-------------|--------------|
| 40 Számított: | C = 37,98%, | H = 6,83%,   |
|               | N = 9,49%,  | Cl = 24,02%, |
| Talált:       | C = 38,12%, | H = 6,99%,   |
|               | N = 9,27%,  | Cl = 23,62%, |

### 5. példa

#### 4R-Spektinomicilamin-trihidroklorid

500 mg 6,8-bisz(p-metoxi-benzol-szulfonil)-spektinomicilamint (R-alak) feloldunk 3 ml metánszulfonsav és 0,3 ml anizol elegyében, és 3 órán át, 20 °C-on állni hagyjuk. A keveréket hozzákeverjük 20 ml éterhez, a kivált olajos terméket többször egymás után éterrel eldörzsöljük, kevés vízben feloldjuk, és oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk. (Szilíciumdioxid-oszlop, kloroform/metanol/tömény ammóniumhidroxid = 20 : 20 : 5).

60 A kapott terméket számított mennyiségű 0,01 n sósavban feloldjuk, és 0 °C-on nagyvákuumban bepároljuk. A kapott terméket éterrel mossuk, és szárítjuk.

65 Kitermelés: 50 mg (25%). Olvadáspontja: 187–190 °C.

## 6. példa

## 4R-Spektinomicilamin-trihidroklorid

2 g 6,8-Bisz(4-metoxi-benziloxi-karbonil)-spektinomicilamint feloldunk 10 ml dioxánban, és 0 °C-on 10 ml dioxánnal elegyített 4 n sósavval reagáltatjuk. A reakciókeveréket 45 percen át keverjük, és étérrel mossuk.

1,2 g színtelen port kapunk. Olvadáspontja: 186–188 °C (bomlik).

A szililezett vegyület tömegspektruma:

$M^+$ : 765/693/621 = 333 + (4–6) × 72.

Gyógyszerészeti alkalmazásra az I képletű új vegyületek a szokásos gyógyszerformákká dolgozhatók fel. Egy adag felnőttek esetében 100–2000 mg, előnyösen 500–1000 mg, a napi adag 200–6000 mg, előnyösen 1000–2000 mg.

A következő példák néhány gyógyszerkészítmény előállítását mutatják be.

## I. példa

Szárazampullák 1 g 4R-spektinomicilamin-trihidroklorid tartalommal

Összetétel:

1 szárazampulla tartalma: 1000,0 mg hatóanyag. Az oldószeres ampulla 5 ml injekcióhoz alkalmas vizet és 200 mg konyhasót tartalmaz.

Előállítás:

A hatóanyag liofilizálható vizes oldatát a szárazampullába töltjük, fagyaszttva szárítjuk, és csímentesen lezárjuk. Izotónikus konyhasóoldatot készítünk, ampullákba töltjük, és sterilizáljuk. Alkalmazáskor a szárazampulla tartalmát az oldószerben feloldva készítjük el az injekciós oldatot.

## II. példa

Ampullák 1 g 4R-spektinomicilamin-trihidroklorid-tartalommal

Összetétel:

Egy ampulla tartalma: 1 g hatóanyag, 200 mg konyhasó, injekcióhoz alkalmas vízzel feltöltve 5 ml-re.

A hatóanyagot és a konyhasót feloldjuk a vízben, az oldatot sterilizáljuk, és aseptikus körülmények között ampullákba töltjük.

## Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az I képletű új 4-spektinomicilamin és szerves savakkal alkotott savaddíciós sói előállítására azzal jellemezve, hogy

a) egy II általános képletű spektinomicin-származékot

– ebben a képletben

5 X hidrogénatomot vagy benziloxi-karbonil- vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonilcsoportot és

Y hidroxilcsoportot, 1–4 szénatomos alkoxicsop-

10 tot, 7–10 szénatomos fenil-alkoxicsop-

portot jelent, és ezekben a csoportokban  $R_1$  és  $R_2$  egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és  $R_3$  7–10 szén-

15 atomos fenil-alkilcsoport –  
fémkatalizátor jelenlétében, oldószerben, előnyösen szervesen vagy szerves sav jelenlétében 0 és 100 °C között és 1–100 atm. nyomáson hidrogénezünk, vagy

20 b) egy III általános képletű 4-spektinomicilamin-származékot – ebben a képletben X' benziloxi-karbonil-csoportot, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonilcsoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-benzol-szulfonil-,  
25 izoborniloxi-karbonil- vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-benziloxi-karbonilcsoportot jelent – vizes-szerves vagy szerves oldószer jelenlétében redukálva vagy savval vagy bázissal reagáltatva az X' csoportot eltávolítjuk, és

30 a kapott I képletű vegyületet kívánt esetben szervesen vagy szerves savval savaddíciós sójává átalakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárásváltozat foganatosítási módja azzal jellemezve, hogy fémkatalizátorként finoman eloszlatott platínát, palládiumot vagy platinaoxidot és oldószerként vizet, alkoholt, karbonsavat, dioxánt, tetrahidrofuránt vagy ezek elegyeit használjuk és a readukciót szerves vagy szervesen sav jelenlétében végezzük.

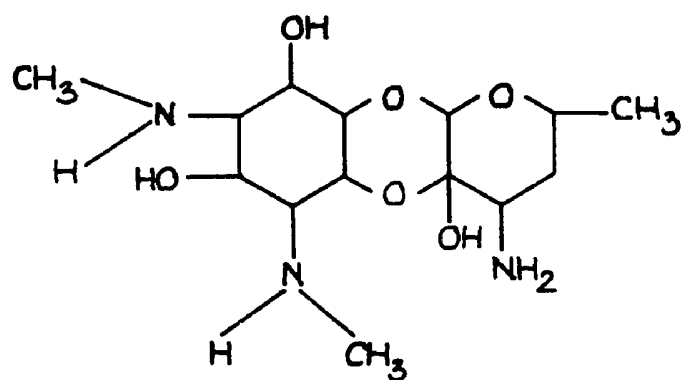
3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárásváltozat foganatosítási módja azzal jellemezve, hogy a redukálást katalitikus hidrogénezéssel vizes-szerves vagy szerves oldószerben, előnyösen alkoholban, ecetsavban vagy dimetilformamidben nemesfém katalizátor, előnyösen palládiumkorom, palládiumszén vagy bárium-szulfátra lecsapott palládium vagy platinaszén jelenlétében, az acidolízist hidrogénhalogéniddel, trifluorecetsavval vagy szerves szulfonsavval vízben, jégcetben, kloroformban, alkoholban vagy ezek elegyeiben és a reakció hőmérsékletével való lehasítást cinkkel és metanolal vagy ecetsavval végezzük.

4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárásváltozat továbbfejlesztése hatóanyagként I képletű 4-spektinomicilamint vagy savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítmények hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük.

1 ábraoldal

A kiadásért felel: a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

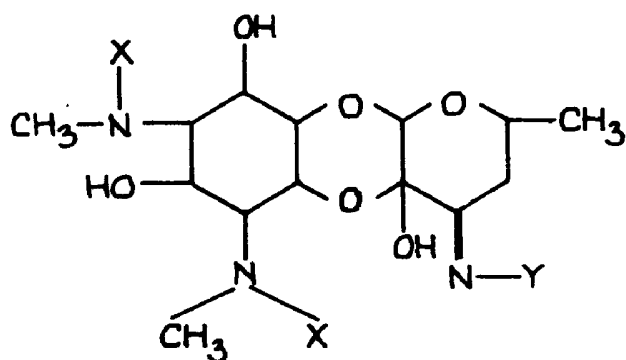
824525 – Zrínyi Nyomda, Budapest



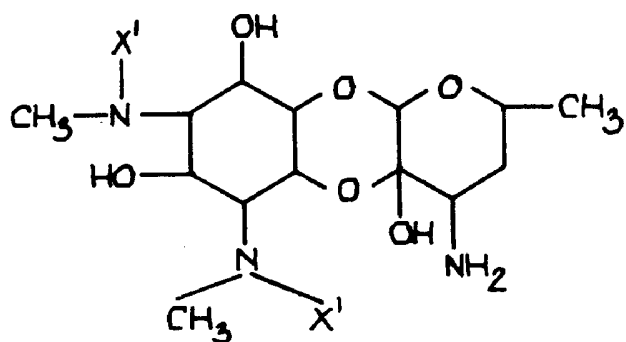
1/1

I

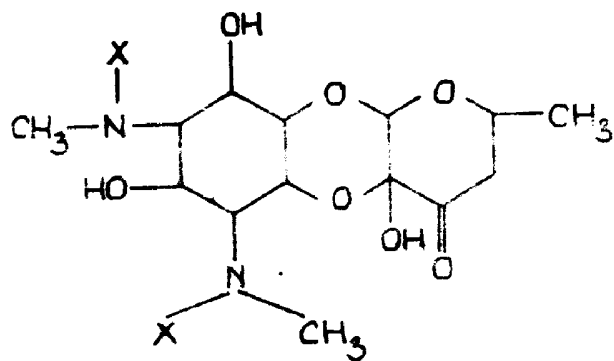
178126



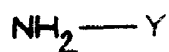
II



III



IV



V