

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

149 157

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 87 09 11 /P. 267709/

Pierwszeństwo: 86 09 12 Jugosławia

Zgłoszenie ogłoszono: 88 09 01

Opis patentowy opublikowano: 1990 02 28



Int. Cl.⁴ C07H 17/08

Twórcy wynalazku: Zlatko Vajtner, Nevenka Lopotar, Slobodan Djokić

Uprawniony z patentu: SOUR PLIVA, farmaceutska, kemijska, prehrambena i
kozmetička industrija, n.sol.o., Zagreb /Jugosławia/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH METALOKOMPLEKSÓW N-METYLO-11-AZA-10-DEZKETO- 10-DIHYDROERYTROMYCYNY A I 11-AZA-10-DEZKETO-10-DIHYDROERYTROMYCYNY A

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, biologicznie czynnych związków metali dwuwartościowych z półsyntetycznymi, 15-członowymi antybiotykami makrolidowymi, a mianowicie z N-metylo-11-aza-10-dezketeto-10-dihydroerytromycyną A i 11-aza-10-dezketeto-10-dihydroerytromycyną A.

Na drodze chemicznych przekształceń grupy C-9-keto erytromycyny A otrzymano 15-członowe makrolidy, wykazujące atom azotu w pierścieniu aglikonowym, a mianowicie 11-aza-10-dezketeto-10-dihydroerytromycynę A /porównaj opis patentowy St.Zjedn.Am. nr 4328334/ i N-metylo-11-aza-10-dezketeto-10-dihydroerytromycynę A /porównaj opis patentowy Belgii nr 892357 lub opis patentowy W.Brytanii nr 2094293/, przy czym ta ostatnia jest skutecznym środkiem przeciwbakteryjnym do wywierania działania na mikroorganizmy Gram-ujemne i Gram-dodatnie, wykazującym silną aktywność /europejski opis A-O 101 186/ w preliminarnych badaniach in vivo.

Wiadomo, że obecność metali lub tworzenie metalokompleksów wywiera wpływ na trwałość, rozprowadzanie, biotransformowanie, wydalenie i podobne właściwości leków, zwłaszcza antybiotyków. Według literatury / J.Pharm.Pharmac. 18 /1966/ 729 / erytromycyna A teoretycznie daje prawdopodobnie słaby kompleks z jonami Co^{+2} , lecz nie daje kompleksu z jonami Cu^{+2} , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Ni^{+2} i Zn^{+2} . W znanym i przebadanym stanie techniki nie zostały dotąd opisane metalokompleksy N-metylo-11-aza-10-dezketeto-10-dihydroerytromycyny A i 11-aza-10-dezketeto-10-dihydroerytromycyny A. Obecnie stwierdzono, że sposobem według wynalazku można łatwo i z wysoką wydajnością wytwarzać nowe metalokompleksy-2:1 wyżej omówionych antybiotyków makrolidowych z dwuwartościowymi metalami Cu^{+2} , Zn^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Ca^{+2} .

Sposób według wynalazku polega na reakcji N-metylo-11-aza-10-dezketeto-10-dihydroerytromycyny A o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik metylowy, lub

11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, albo ich soli z solami metali dwuwartościowych $/\text{Cu}^{+2}, \text{Zn}^{+2}, \text{Co}^{+2}, \text{Ni}^{+2}, \text{Ca}^{+2}/$ w stosunku molowym 2:1 w temperaturze pokojowej. Jeżeli jako substrat stosuje się sole związków o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik metylowy lub atom wodoru, to najpierw wolne zasady o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R ma poprzednio podane znaczenie, przeprowadza się za pomocą odpowiednich kwasów w ich sole rozpuszczalne w wodzie, takie jak chlorowodorki, a reakcję kompleksowania prowadzi się w roztworze wodnym dodając sól metalu i utrzymując odczyn o wartości $\text{pH}=8-11$ za pomocą ługów litowcowych $/\text{ustalenie pH}/$ i wyodrębnia się produkt drogą sączenia $/\text{metoda A}/$.

W przypadku stosowania reagenta o wzorze przedstawionym na rysunku w postaci wolnej zasady prowadzi się reakcję kompleksowania w mieszaninie alkoholowo-wodnej na drodze dodania soli metalu, utrzymywania odczynu o wartości $\text{pH}=8-11$ za pomocą ługów litowcowych, odparowania alkoholu pod zmniejszonym ciśnieniem i wyodrębnienia produktu przez odsączenie $/\text{metoda B}/$. Aktywność antybiotyczną oznaczono na testowym organizmie *Sarcina lutea* ATCC 9341. Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

P r z y k ł a d I $/\text{metoda A}/$. 0,749 g N-metylo-11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A odważa się w zlewce o pojemności 100 ml i mieszając rozpuszcza wobec dodatku $1n \text{ } [\text{mol/litr}]$ HCl w 50 ml wody $[0,02 \text{ mola/litr roztworu}]$, co odpowiada odczynowi o wartości pH około 6. Następnie dodaje się 0,086 g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $[0,01 \text{ mola/litr roztworu, odnosząc do } \text{Cu}^{+2}]$ i mieszając zadaje porcjami za pomocą $0,1 n \text{ } [\text{mol/litr}]$ NaOH aż do osiągnięcia wartości $\text{pH}=8,5$. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin utrzymując odczyn o stałej wartości pH $/\text{ustalenie pH}/$, fioletowo zabarwiony osad odsącza się, przemywa trzykrotnie porcjami po 10 ml wody i suszy, otrzymując 0,64 g produktu $/81,8\% \text{ wydajności teoretycznej}/$.

Analiza Cu: $[\text{metoda polarograficzna, } 0,1 n \text{ HCl, } E_{1/2} = -0,25 \text{ V według SCE } / \text{nasycona elektroda kalomelowa}]$

obliczono: 4,07%

znaleziono: 4,1%

Aktywność: 834 jednostki/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

P r z y k ł a d II $/\text{metoda B}/$. W 50 ml 0,02-molowego roztworu N-metylo-11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A w 60%-wym metanolu rozpuszcza się 0,086 g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $[0,01\text{-molowy roztwór, odnosząc do } \text{Cu}^{+2}]$ i po nastawieniu odczynu o wartości $\text{pH}=8,5$ za pomocą $0,1 n \text{ } [\text{mol/litr}]$ NaOH miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem zatęża się do połowy objętości, fioletowo zabarwiony osad odsącza się, trzykrotnie przemywa porcjami po 10 ml wody i suszy, otrzymując 0,62 g produktu $/79,3\% \text{ wydajności teoretycznej}/$. Wyniki analizy są identyczne jak w przykładzie I.

P r z y k ł a d III. Postępuje się analogicznie do przykładu I, lecz z tą różnicą, że zamiast CuCl_2 dodaje się 0,068 g ZnCl_2 i utrzymuje odczyn o wartości $\text{pH}=8,6$. Otrzymuje się 0,61 g białego produktu $/77,9\% \text{ wydajności teoretycznej}/$.

Analiza-Zn: $/\text{metoda spektrofotometrii absorpcyjnej atomowej}/$

obliczono: 4,18%

znaleziono: 4,5%

Aktywność: 852 jednostki/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

P r z y k ł a d IV. Postępuje się analogicznie do przykładu I, lecz z tą różnicą, że zamiast CuCl_2 dodaje się 0,118 g $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i utrzymuje odczyn o wartości $\text{pH}=8,6$. Otrzymuje się 0,63 g jasnozielono zabarwionego produktu $/80,7\% \text{ wydajności teoretycznej}/$.

Analiza-Co: $[\text{metoda polarograficzna, } 0,1 n \text{ } [\text{mol/litr}]$

HCl - $0,1n \text{ } [\text{mol/litr}]$ KCl $/1:25/, E_{1/2} = -1,60 \text{ V } / \text{według SCE} /]$

Obliczono: 3,79%

Znaleziono: 4,1%

Aktywność: 849 jednostek/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

P r z y k ł a d V. Postępuje się analogicznie do przykładu I, lecz z taką różnicą, że zamiast CuCl_2 dodaje się 0,119 g $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i utrzymuje odczyn o wartości $\text{pH}=8,6$. Otrzymuje się 0,62 g jasnozielono zabarwionego produktu /79,6% wydajności teoretycznej/.

Analiza Ni: [metoda polarograficzna, 0,1 n [mol/litr]

HCl - 0,1 n [mol/litr] KCl /1:25/, $E_{1/2}=1,55$ V według SCE /nasycona elektroda kalomelowa/].

Obliczono: 3,77%

Znaleziono: 4,3%

Aktywność: 852 jednostki/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

P r z y k ł a d VI. Postępuje się analogicznie do przykładu I, lecz z taką różnicą, że zamiast CuCl_2 dodaje się 0,074 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ i utrzymuje odczyn o wartości $\text{pH}=8,6$. Otrzymuje się 0,60 g białego produktu /77,9% wydajności teoretycznej/.

Analiza-Ca: /metoda spektrofotometrii absorpcyjnej atomowej/

Obliczono: 2,60%

Znaleziono: 3,3%

Aktywność: 856 jednostek/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

P r z y k ł a d VII. Postępuje się analogicznie do przykładu I, lecz z taką różnicą, że zamiast N-metylo-11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A odważa się 0,735 g 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A i utrzymuje odczyn o wartości $\text{pH}=9,0$. Wyodrębnia się 0,62 g fioletowo zabarwionego produktu /80,8% wydajności teoretycznej/.

Analiza-Cu: [metoda polarograficzna, 0,1n [mol/litr]

HCl]

Obliczono: 4,14%

Znaleziono: 4,4%

Aktywność: 495 jednostek/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

P r z y k ł a d VIII. Postępuje się analogicznie do przykładu II, lecz z taką różnicą, że zamiast N-metylo-11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A odważa się 0,735 g 11-aza-20-dezketo-10-dihydroerytromycyny A, a zamiast CuCl_2 dodaje się 0,068 g ZnCl_2 i utrzymuje się odczyn o wartości $\text{pH}=10,0$, w ciągu 3 godzin. Otrzymuje się 0,53 g białego produktu /69,0% wydajności teoretycznej/.

Analiza-Zn: /metoda spektrofotometrii absorpcyjnej atomowej/

Obliczono: 4,10%

Znaleziono: 4,6%

Aktywność: 530 jednostek/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

P r z y k ł a d IX. Postępuje się analogicznie do przykładu IV, lecz z taką różnicą, że zamiast N-metylo-11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A odważa się 0,735 g 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A i utrzymuje odczyn o wartości $\text{Ph}=10$. Wyodrębnia się 0,54 g jasnozielono zabarwionego produktu /70,6% wydajności teoretycznej/.

Analiza-Co: [metoda polarograficzna, 0,1n [mol/litr]

HCl - 0,1 n [mol/litr] KCl]

Obliczono: 3,72%

Znaleziono: 4,1%

Aktywność: 435 jednostek/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

P r z y k ł a d X. Postępuje się analogicznie do przykładu X, lecz z taką różnicą, że zamiast CoCl_2 dodaje się 0,118 g $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Wyodrębnia się 0,56 g jasnozielono zabarwionego produktu.

Analiza-Ni: [metoda polarograficzna, 0,1n [mol/litr]

HCl - 0,1n [mol/litr] KCl]

Obliczono: 3,7%

Znaleziono: 4,1%

Aktywność: 500 jednostek/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

P r z y k ł a d XI. Postępuje się analogicznie do przykładu IX, lecz z taką różnicą, że zamiast CoCl dodaje się 0,074 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Wyodrębnia się 0,52 g białego produktu /68,9% wydajności teoretycznej/.

Analiza-Ca: [metoda spektrofotometrii absorpcyjnej atomowej]

Obliczono: 2,55%

Znaleziono: 3,0%

Aktywność: 517 jednostek/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania nowych metalokompleksów N-metylo-11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik metylowy, lub nowych metalokompleksów 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, z dwuwartościowymi metalami Cu^{+2} , Zn^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} i Ca^{+2} w stosunku równym 2:1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik metylowy lub atom wodoru, w postaci soli rozpuszczalnej w wodzie, korzystnie w postaci chlorowodoru, poddaje się reakcji z solą wyżej podanych metali w stosunku molowym 2:1 w roztworze wodnym w temperaturze pokojowej wobec utrzymywania odczynu o wartości $\text{pH}=8-11$ i produkt wyodrębnia się drogą sączenia, albo związek o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik metylowy lub atom wodoru, poddaje się reakcji z solą wyżej podanych metali w stosunku molowym 2:1 w roztworze alkoholowo-wodnym w temperaturze pokojowej wobec utrzymywania odczynu o wartości $\text{pH}=8-11$ za pomocą ługów litowcowych, alkohol odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i produkt wyodrębnia się drogą sączenia.

