

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51624

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 12.XII.1963 (P 103 238)

Pierwszeństwo: 12.II.1963 Węgierska
Republika Ludowa

Opublikowano: 15.IX.1966

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 *XC*

UKD

103/19
BIBLIOTEKA
Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: inż. Lajos Stankovics, inż. Ferenc Varga, dr
György Dóbiás, dr György Szécesey, dr László
Tardos, Ilona Erdelyi, Eva Szentirmai

Właściciel patentu: CHINOIN Gyógyszer — és Vegyészeti Termékek
Gyára RT, Budapest (Węgry)

Sposób wytwarzania związków addycyjnych antybiotyków

1

Stwierdzono, że antybiotyki zawierające grupę aminową można poddawać reakcji ze związkiem przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik alifatyczny o 8—18 atomach węgla, wskutek czego otrzymuje się nowe związki addycyjne. Związki te można stosować w farmacji jako wysokowartościowe leki.

Przy wytwarzaniu farmaceutyków korzystne jest stosowanie pochodnych teracykliny jak tetracyklina, oksytetracyklina, chlorotetracyklina albo streptomycyny lub neomycyny. Jako substraty można stosować antybiotyki w postaci wolnej lub w postaci soli.

Stwierdzono, że szczególnie wartościowymi środkami do zwalczania odpornych wobec wyjściowego antybiotyku mikroorganizmów są na przykład związki addycyjne tetracykliny, oksytetracykliny lub chlorotetracykliny z chlorkiem estru dodecyłowego kwasu pirydyniooctowego. Takie działanie posiada duże znaczenie, zwłaszcza, że zwalczanie odpornych mikroorganizmów (*Staphylococcus*, *Mycobacterium Tbc*) staje się w ostatnim okresie coraz poważniejszym problemem medycyny.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują małą toksyczność (przy użyciu doustnym), wysoki poziom we krwi i są wydzielane z organizmu stosunkowo powoli. Dzięki wybitnej rozpuszczalności w środowisku alkalicznym są pobierane przez organizm z jelita cienkiego, a tym

2

samym pożyteczne mikroorganizmy jelita grubego nie ulegają wyniszczeniu.

Można przyjąć, że nowe związki zawdzięczają swoje cenne właściwości terapeutyczne wyjątkowo dobrej rozpuszczalności w lipidach i zdolności obniżania napięcia powierzchniowego.

Sposobem według wynalazku antybiotyków poddaje się reakcji ze związkiem przedstawionym na rysunku w ilościach w przybliżeniu równocząstkowych, przy czym reakcję prowadzi się najkorzystniej w obecności uwodnionego rozpuszczalnika organicznego, na przykład acetonu lub zawierającego wodę alkoholu, jak etanol w temperaturze 0—70°C, korzystnie w temperaturze 15—30°C.

Produkty reakcji można przygotowywać w znany sposób do bezpośredniego użytku farmaceutycznego przez dodanie składników dodatkowych, środków konserwujących, barwników lub substancji smakowych. Produkty te można stosować doustnie, dojelitowo lub pozajelitowo.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku zawierają poniższe przykłady.

Przykład I. 49,8 g chlorowodorku oksytetracykliny (dalej oznaczony OTC·HCl) rozpuszczono w 1,5 litra wody destylowanej i 300 ml acetonu i zadawano w ciągu 30 minut roztworem 34 g chlorku estru dodecyłowego kwasu pirydynio-octowego w 250 ml wody. pH roztworu nastawia się wodorotlenkiem amonowym na wartość 7,5—8, po

czym osad odsącza się, przeprowadza w stan zawiesiny w wodzie destylowanej, ponownie odsącza i suszy pod próżnią w obecności pięciotlenku fosforowego w temperaturze 45–50°C. Otrzymuje się 62,0 g adduktu oksytetracykliny i chlorku estru dodecyłowego kwasu pirydyniooctowego (co odpowiada 41,5 g dwuwodnianu OTC). Ciężar cząsteczkowy 768; punkt topnienia 140–155°C (z rozkładem). $N\% = 5,3–5,5$.

Otrzymany produkt nie jest trujący nawet w dawkach 8000 mg/kg (na myszach). Wykazuje zwiększoną trwałość poziomu we krwi. Obserwowano następujące rezultaty przy podawaniu doustnie dawką 200 mg/kg na królikach.

	Ilość godzin od podania			
	1	3	6	8
Zawartość substancji czynnej w osoczu krwi γ/ml	1,12	1,22	1,15	1,17

Otrzymany produkt jest aktywny wobec szczepów *Staphylococcus aureus* i *E. coli* przy dawkach 7–10-krotnie mniejszych niż OTC·HCl, ponadto jest skuteczny wobec szczepów odpornych.

Przykład II. 46,2 g wodnianu tetracykliny zadaje się 34 g chlorku estru dodecyłowego kwasu pirydyniooctowego postępując w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się 68 g adduktu (co odpowiada 40,5 g tetracykliny). Ciężar cząsteczkowy 749; punkt topnienia 145–150°C. $N\% = 4,9$.

Produkt wykazuje działanie obniżające odporność szczepów. Wobec szczepów *Staphylococcus aureus* i *E. coli* jest skuteczny przy dawkach 7–10-krotnie mniejszych niż tetracyklina.

Przykład III. Na 51,4 g chlorowodoru chlorotetracykliny działa się 34 g chlorku estru dodecyłowego kwasu pirydyniooctowego postępując jak w przykładzie I. Otrzymuje się 77,7 g adduktu chlorotetracykliny i chlorku estru dodecyłowego kwasu pirydyniooctowego (co odpowiada 43,2 g chlorotetracykliny). Ciężar cząsteczkowy 784; punkt topnienia 155–160°C. $N\% = 5,4$.

Przykład IV. 49,8 g chlorowodoru oksytetracykliny rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 2,5 litra wody destylowanej i 300 ml acetonu i oczyszcza węglem aktywowanym w ilości 2% wa-

gowo. Następnie dodaje się w ciągu 30 minut roztwór 32 g chlorku estru oktyłowego kwasu pirydyniooctowego w 250 ml wody destylowanej. pH roztworu nastawia się wodorotlenkiem amonowym na wartość 7,5–8, po czym osad odsącza się, przeprowadza w stan zawiesiny w wodzie destylowanej, ponownie odsącza i suszy pod próżnią w obecności pięciotlenku fosforu w temperaturze 45–50°C. Otrzymuje się 63,5 g adduktu oksytetracykliny i chlorku estru oktyłowego kwasu pirydyniooctowego (co odpowiada 40,2 g dwuwodnianu OTC). Ciężar cząsteczkowy 736; punkt topnienia 150–158°C (z rozkładem). $N\% = 5,5–5,8$.

Przykład V. 49,8 g chlorowodoru oksytetracykliny rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 2,5 litra wody destylowanej i 500 ml etanolu i oczyszcza węglem aktywowanym w ilości 2% wagowo. Następnie dodaje się 39,5 g chlorku estru cetyłowego kwasu pirydyniooctowego w 250 ml wody. pH roztworu nastawia się wodorotlenkiem amonowym na wartość 7,5–8, po czym wytrącony osad odsącza się, przeprowadza w stan zawiesiny w wodzie destylowanej, ponownie odsącza i suszy pod próżnią nad pięciotlenkiem fosforu w temperaturze 45–50°C. Otrzymuje się 70,0 g adduktu oksytetracykliny i chlorku estru cetyłowego kwasu pirydyniooctowego, (zawartość składnika czynnego odpowiada 42,0 g oksytetracykliny). Ciężar cząsteczkowy 824; temperatura rozkładu 162–170°C; $N\% = 5,0–5,2$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków addycyjnych antybiotyków zawierających grupę aminową, **znamienny tym**, że antybiotyki zawierające grupę aminową poddaje się w środowisku rozpuszczalników organicznych reakcji ze związkami o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik alifatyczny o 8–18 atomach węgla.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze przedstawionym na rysunku poddaje się reakcji z tetracykliną, oksytetracykliną, chlorotetracykliną, streptomycyną lub neomycyną.
3. Sposób według zastrz. 1–2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0–70°C, najkorzystniej w temperaturze 15–30°C.

