



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45140

Kl. 30 h, 6

Chinoin Gyógyszer- és Vegyészet Termékek Gyára r.t.*)

Budapeszt, Węgry

Sposób wytwarzania nowych rozpuszczalnych w wodzie antybiotyków typu tetracykliny i ewentualnie ich związków kompleksowych

Patent trwa od dnia 18 października 1960 r.

Pierwszeństwo: 19 października 1959 r. (Węgry)

Przy stosowaniu w leczeniu antybiotyku typu tetracykliny poważną wadą jest jego stosunkowo niska rozpuszczalność w wodzie. Jako pochodną rozpuszczalną w wodzie stosuje się np. pirolidynometylooksyntetracyklinę.

Stwierdzono, że można otrzymywać pochodne antybiotyki typu tetracykliny o bardzo korzystnych właściwościach farmaceutycznych, jeżeli antybiotyki typu tetracykliny (tetracyklinę, oksytetracyklinę, chlorotetracyklinę) podda się reakcji z chlorkiem heterocyklicznego kwasu karboksylowego zawierającego atom azotu, lub z sulfochlorkiem aromatycznego kwasu karboksylowego i ewentualnie przez dodanie związku zdolnego do tworzenia związków kompleksowych wytwarza obojętny związek kompleksowy pochodnej tetracykliny.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku są rozpuszczalne w wodzie, przy czym zachowują wszystkie właściwości antybiotyku, ewentualnie obojętne i mniej toksyczne aniżeli np. pirolidynometylooksyntetracyklina. Związki te można więc bardzo korzystnie stosować do wytwarzania zastrzyków podawanych dożylnie.

Jako substancję wyjściową w sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie tetracyklinę, chlorotetracyklinę, lub oksytetracyklinę w postaci wolnej zasady. Można jednak również stosować jako substancję wyjściową jakąkolwiek sól tych antybiotyków.

Jako chlorki heterocyklicznych kwasów karboksylowych korzystnie jest stosować chlorek kwasu pirydynokarboksylowego, albo chlorek kwasu piperydynokarboksylowego. Według wynalazku można stosować także dalej podstawione chlorki kwasów karboksylowych.

Jako chlorki aromatycznych kwasów karboksylowych stosuje się korzystnie chlorki kwasu

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są inż. Sandor Szöke, inż. Laszlo Feuer, inż. Peter Szentmiklossy.

sulfochlorobenzoowego jak np. chlorek kwasu o – sulfochlorobenzoowego. Pierścień aromatyczny może zawierać jeszcze dalsze podstawniki.

Podczas reakcji antybiotyku z chlorkiem kwasowym powstaje produkt rozpuszczalny w wodzie, którego kwasowość zależy od podstawników. W przypadku kiedy kwasowość odbiega od fizjologicznie pożądanego zakresu obojętnego odczynu, wówczas produkt można przeprowadzić w związek kompleksowy przez dodanie odpowiedniego związku zdolnego do tworzenia związków kompleksowych. Na przykład można korzystnie zastosować do tego celu boraks, lub glikoniany jak glikonian wapnia, magnezu itd. Wodne roztwory tych związków kompleksowych można szczególnie korzystnie stosować jako preparaty do dożylnych zastrzyków.

W sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie świeżo wytworzony chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z antybiotykiem korzystnie w temperaturze 30–60°C. W korzystnie prowadzonym procesie nie wyosabia się z mieszaniny reakcyjnej świeżo wytworzonego chlorku kwasowego lecz bezpośrednio podaje go reakcji z antybiotykiem.

Jako środowisko reakcji stosuje się rozpuszczalnik korzystnie w postaci trzyczęściowej zasady organicznej np. pirydynę. Podczas przeróbki mieszaniny reakcyjnej korzystne jest usuwanie pirydyny w znany sposób np. przez ekstrakcję eterem. Utworzony produkt reakcji krystalizuje się następnie w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w metanolu ewentualnie po uprzednim zakwaszeniu.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku podane są w przykładach.

Przykład I. 1 mol kwasu pirydynokarboksylowego ogrzewa się z 8 molami chlorku tionylu w temperaturze 40–50°C w ciągu 1–2 godzin, a następnie pozostawia do odstania na 10 godzin w temperaturze pokojowej. Z kolei nadmiar chlorku tionylu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość suszy pod zmniejszonym ciśnieniem.

2 mole chlorku pirydynokarboksylowego podaje się reakcji z 1 molem oksytetracykliny w temperaturze pokojowej w ciągu 10 godzin, w pirydynie jako rozpuszczalniku. Ilość pirydyny odpowiada czterokrotnej wagowej ilości w stosunku do zastosowanej oksytetracykliny. Mieszaninę reakcyjną na początku chłodzi się po-

nieważ reakcja jest egzotermiczna. Temperatura reakcji nie powinna przekroczyć 45–50°C.

Mieszaninę reakcyjną poddaje się następnie ekstrakcji pięciokrotną objętością eteru, w dwóch porcjach. Po usunięciu fazy eterowej pozostały roztwór rozpuszcza się w takiej samej objętości metanolu, odsącza i powoli zakwasza w temperaturze 0–15°C przy ciągłym chłodzeniu i mieszaniu za pomocą 30%-owego metanowego roztworu kwasu solnego. Po osiągnięciu wartości pH = 3,5 dodaje się około połowy zużytej ilości kwasu solnego w celu wysolenia kryształów. Po około półgodzinnym staniu odsącza się. Produkt przemywa się metanolem i acetonem i w końcu suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C.

Otrzymuje się 3,9 g soli kwasu pirydynokarboksylowego i oksytetracykliny w postaci żółtych kryształów. Temperatura topnienia 135°C, zawartość azotu 6,9%, 1 mol produktu zużywa 2 mole NaOH. Produkt jest rozpuszczalny w wodzie i alkoholu, nierozpuszczalny w acetonie. Zawartość oksytetracykliny w powstałym związku wynosi 60%. Aktywność biologiczna mianowana na *Bacterium subtilis* wynosi 595 γ/mg. Skręcalność właściwa w 1%-owym wodnym roztworze wynosi (α) = –154°. Produkt nie jest odporny na ciepło i tlen.

Wodny roztwór można zobojętnić boraksem, lub glikonianem magnezowym.

Wodny roztwór wytworzonego produktu posiada stabilność wyższą od stabilności roztworu wodnego chlorowodoru oksytetracykliny.

Przykład II. 15 g soli potasowej kwasu o – sulfonobenzoowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2–3 godzin pod chłodnicą zwrotną ze 150 ml POC₁₃. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju przez noc, po czym odparowuje do sucha w temperaturze 70°C. Pozostałość ekstrahuje się trzykrotnie dziesięciokrotną ilością wagową eteru, roztwór eterowy odparowuje się, przy czym otrzymuje się 14 g chlorku o – sulfochlorobenzoowego. 20 g oksytetracykliny zawieszają się w czterokrotnej ilości wagowej pirydyny i podczas mieszania i chłodzenia zadaje 10 g wyżej wytworzonego chlorku kwasu o – sulfochlorobenzoowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 2 godzin w temperaturze 45°C, po czym pozostawia w spokoju przez dalsze 10 godzin bez dostępu powietrza, w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną sączy się i wytrząsa z pięcio-

krotną objętością eteru, w dwóch porcjach, w celu usunięcia pirydyny. Pozostały oleisty produkt rozpuszcza się w takiej samej objętości metanolu, sączy i zadaje metanolemowym roztworem kwasu solnego, w sposób opisany w przykładzie I.

Wydzielony produkt odsąca się po 1–2-godzinnym chłodzeniu lodem, przemywa metanolem i acetonem a następnie suszy w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymuje się 15 g soli kwasu o – sulfobenzoesowego i tetracykliny w postaci żółtych kryształów. Produkt jest rozpuszczalny w wodzie i alkoholu, nie rozpuszczalny w acetonie. Temperatura topnienia 155°C, zawartość azotu 4,6% (metodą Kjeldahl'a). Skręcalność właściwa w 1% roztworze wodnym (α) – 126°.

Wodny roztwór można zobojętniać bez wytrącenia, glikonianem magnezowym lub boraksem. Podczas zobojętniania ługami lub cytrynianem sodowym powstaje osad. Aktywność biologiczna produktu wynosi 720 γ /mg oksytetracykliny, według biologicznego mianowania na *Bacterium subtilis*. Produkt nie jest odporny na ciepło i tlen. Roztwór zobojętniony boraksem jest szczególnie trwały, jednakże roztwór zobojętniony glikonianem magnezu ma również większą stabilność od wodnego roztworu chlorowodoru oksytetracykliny.

Toksyczność powyższego produktu wynosi dla myszy DL_{50} = 200 mg oksytetracykliny/kg. D'a porównania stwierdzono, że w przypadku pirolidynometylooksyntetracykliny odpowiednia wartość DL_{50} wynosi 120 mg oksytetracykliny/kg myszy.

W celach doświadczalnych podrażniono lokalnie uszy królika i skórę brzucha świnki morskiej 5%-wym roztworem produktu. Stwierdzono, że występuje tylko przejściowo hyperemia, przy czym nie zaobserwowano martwicy tkanek.

W przypadku zobojętnienia boraksem roztworu lokalna wrażliwość jest jeszcze mniejsza. 2,5%-wy roztwór produktu nie wywołuje już praktycznie wrażliwości lokalnej.

Przykład III. 2,5 chlorku kwasu o – sulfochlorobenzoesowego, który otrzymano jak w przykładzie II poddaje się reakcji z 5 g tetracykliny w czterokrotnej ilości wagowej pirydyny w ciągu 2 godzin, w temperaturze 45°C. Następnie pozostawia się na 10 godzin w temperaturze pokojowej. Pirydynę usuwa się z mieszaniny reakcyjnej za pomocą eteru; fazę zawierającą eter odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza

czy w metanolu, zakwasza kwasem solnym i przerabia jak w przykładzie II.

Otrzymuje się 3,7 g soli kwasu o – sulfobenzoesowego i tetracykliny w postaci żółtych kryształów. Temperatura topnienia 98°C. nierozpuszczalny w acetonie.

Przykład IV. 2,4 g chlorku kwasu o – sulfochlorobenzoesowego wytworzonego sposobem według przykładu II podaje się reakcji w pirydynie jako rozpuszczalniku z 4,8 g chlorotetracykliny i postępuje jak opisano w przykładzie II. Otrzymuje się 3,4 g soli kwasu o – sulfobenzoesowego i chlorotetracykliny. Produkt rozpuszcza się w wodzie i alkoholu, nie rozpuszcza w acetonie. Skręcalność właściwa w 1%-wego roztworu w n/100 kwasie solnym (α) D_D^{20} = –139°. Temperatura topnienia 139°C.

Przykład V. 0,305 g soli kwasu o – sulfobenzoesowego i oksytetracykliny (odpowiada 250 mg chlorowodoru oksytetracykliny) umieszcza się w warunkach sterylnych w ampulce do proszków. Roztwór 0,15 g boraksu w 10 ml wody destylowanej do iniekcji zatapia się w warunkach sterylnych w ampulce do cieczy. Zawartość obu ampulek miesza się przed użyciem do uzyskania klarownego roztworu. Otrzymuje się w ten sposób roztwór, który można podawać pozajelitowo dożylnie lub domięśniowo.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych rozpuszczalnych w wodzie antybiotyków typu tetracykliny i ewentualnie ich związków kompleksowych znamienny tym, że antybiotyk typu tetracykliny poddaje się reakcji z chlorkiem heterocyklicznego kwasu karboksylowego zawierającego atom azotu lub z sulfochlorkiem aromatycznego kwasu karboksylowego, po czym ewentualnie tak otrzymany związek przeprowadza się w obojętny związek kompleksowy.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się tetracyklinę, oksytetracyklinę lub chlorotetracyklinę.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że reakcji z antybiotykiem poddaje się ewentualnie podstawiony chlorek kwasu pirydynokarboksylowego albo chlorek kwasu piperidynokarboksylowego.
4. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że reakcji z antybiotykiem poddaje się ewen-

tualnie podstawiony chlorek kwasu sulfochlorobenzoowego.

5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że reakcji z antybiotykiem poddaje się chlorek kwasu o — sulfochlorobenzoowego.
6. Sposób według zastrz. 1—5, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w środowisku trzeciorzędowej zasady jako rozpuszczalnika.
7. Sposób według zastrz. 1—6, znamienny tym, że produkt otrzymany podczas reakcji chloru kwasowego i antybiotyku przeprowadza się za pomocą glikonianu albo boraksu w odpowiedni obojętny związek kompleksowy.
8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że jako związek zdolny do tworzenia związku kompleksowego stosuje się glikonian wapniowy lub magnezowy.
9. Sposób według zastrz. 1—8, w przypadku wytwarzania iniekcji znamienny tym, że chlorek kwasowy poddaje się reakcji z antybiotykiem, a otrzymany produkt przeprowadza się w 2—4%-wym roztworze wodnym z 0,2—2,5%-wym roztworem boraksu lub glikonianu wapniowego lub magnezowego w odpowiedni związek kompleksowy.

Chinoín Gyógyszer- és Vegyészeti
Termékek Gyára r. t.

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

