

NORGE



STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN

## Utlegningskrift nr. 117919

Int. Cl. C 07 d 51/70 Kl. 12p-6

Patentsøknad nr. 156.845 Inngitt 19.II 1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 13.X 1969

Prioritet begjært fra: 21.II-64 Ungarn,  
nr. CI-489

Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT,  
Tó utca 1- 5, Budapest IV, Ungarn.

Oppfinner: Jørgen Erik Find Christensen,  
Hellerup ved København, Danmark.

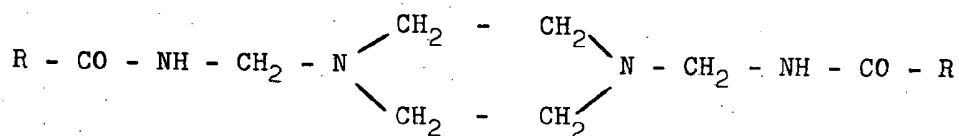
Fullmektig: Siv. ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av disubstituerte piperazinderivater  
med antibiotisk virkning.

Tillegg til patent nr. 106.689

Hovedpatentet angår en fremgangsmåte ved fremstilling av  
nye, vannoppløselige disubstituerte piperazinderivater med antibio-  
tisk virkning ved Einhorn-kondensasjon.

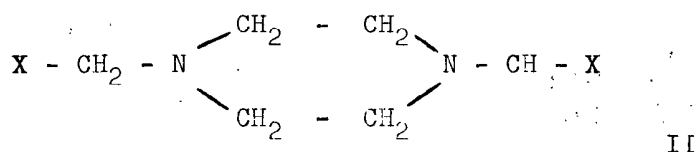
Det har vist seg at forbindelsene av formel I:



117919

2

hvor R-CO-NH- er en tetracyclin-, klortetracyclin- eller demethyl-tetracyclinrest, kan fremstilles i en særlig ren form og fri for forurensninger, når tetracyclin, klortetracyclin eller demethyl-tetracyclin, henholdsvis et salt derav, omsettes med en forbindelse av formel II:



hvor X er sulfonamido, amido, imido, N-alkylamido eller alkoxy. I tilfelle av tetracyclin er det særlig hensiktsmessig å anvende et derivat som er substituert med en aromatisk sulfonamidogruppe, f.eks. p-toluensulfonamidogruppen.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis i alkohol ved værelsetemperatur eller ved måtelig oppvarmning ved ca. 30 - 40°C.

Reaksjonsproduktet kan felles fra reaksjonsblandingen, f.eks. ved tilsetning av et passende oppløsningsmiddel, f.eks. ether eller petrolether.

Videre enkeltheter ved fremgangsmåten vil fremgå av eksemplene.

#### Eksempel 1

34,2 g p-toluen-sulfonamid og 19,4 g piperazinhexahydrat ble oppløst i 450 ml alkohol. Oppløsningen ble filtrert, hvorpå 20 ml av en 37%-ig formaldehydoppløsning ble tilsatt. Der dannet seg straks et bunnfall. Reaksjonsblandingen fikk stå noen timer og ble filtrert. Bunnfallet ble suspendert i 300 ml 50%-ig alkohol, filtrert og vasket med alkohol. Det tørre produkt forelå i form av hvite krystaller som var praktisk talt uoppløselige i vann. Man fikk 41 g N,N'-bis-(p-toluen-sulfonamido-methyl)-piperazin. Smeltepunkt 196°C.

11,30 g av dette produkt ble omrørt med 24,5 g tetracyclinhydroklorid, 110 ml benzylalkohol og 60 ml methanol i 2 - 3 timer ved værelsetemperatur og derpå ved 30 - 40°C, inntil man fikk en oppløsning. Oppløsningen ble filtrert, hvorpå 800 ml ether ble tilsatt under omrøring. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i 2 timer ved

4°C, filtrert og det faste stoff ble vasket to ganger på filteret med en blanding av ether og alkohol og tilslutt avsuget med ether. Produktet ble straks innsatt i en eksikator, hvorpå det ble befridd for vedheftende oppløsningsmiddelrester ved nedsatt trykk. Produktet ble lufttørret ved værelsetemperatur. Man fikk 26,8 g N,N'-bis-(tetracyclino-methyl)-piperazindihydroklorid ("piper-cyclin"). Produktet inneholdt 8,1% fuktighet. Det var et lysegult pulver som oppløstes utmerket i vann. Analyse: N% = 7,82, (beregnet 7,84), HCl% = 6,86 (beregnet 6,80).

#### Eksempel 2

49,5 g succinimid og 48,5 g piperazin-hexahydrat ble oppløst i 600 ml alkohol og 150 ml vann. Oppløsningen ble filtrert hvorpå 60 ml 38%-ig formaldehydoppløsning ble tilsatt under omrøring. Etter noen timers henstand ble det utfelte produkt frafiltrert, vasket med 2 x 150 ml 80%-ig ethylalkohol og med 200 ml ethylalkohol og tørret. Man fikk herved 71 g N,N'-bis-succinimido-methyl)-piperazin med smeltepunkt 253°C (spaltning).

Analyse: N = 18,14% (beregnet: N = 18,18%).

Det således erholdte produkt ble overført til pipericyclindihydroklorid ved omsetning med tetracyclin-hydroklorid ved fremgangsmåten i eksempel 1.

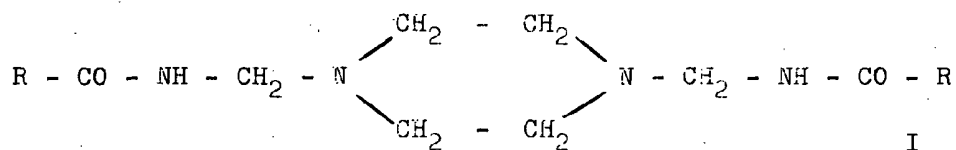
Phthalimid kan også anvendes istedenfor succinimid ved utførelse av ovenstående reaksjon.

117919

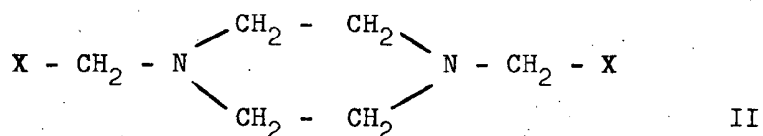
4

P a t e n t k r a v

Modifikasjon av fremgangsmåten ifølge patent nr. 106.689 ved fremstilling av forbindelser av formel I:



hvor R-CO-NH- er en tetracyclin-, klortetracyclin- eller demethyl-tetracyclinrest, k a r a k t e r i s e r t v e d a t tetracyclin, klortetracyclin eller demethyltetracyclin, henholdsvis et salt derav, omsettes med en forbindelse av formel II:



hvor X er sulfonamido, amido, imido, N-alkylamido eller alkoxy, fortrinnsvis aromatisk sulfonamido.

Anførte publikasjoner: -