

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 29.XI.1963 (P 103 097)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 5. IV. 1966

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 c 103/19

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr Wojciech Sobiechewski, prof. dr Stanisław Biniński

Właściciel patentu: Instytut Antybiotyków, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania dobrze rozpuszczalnego w wodzie fenoksymetylo- i α -aminobenzylo-penicylinianu piperazynometylotetracykliny

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania dobrze rozpuszczalnego w wodzie fenoksymetylo-penicylinianu piperazynometylotetracykliny, (wzór 1), oraz α -aminobenzylo-penicylinianu piperazynometylotetracykliny (wzór 2), antybiotyków o szerokim spektrum, obejmującym mikroorganizmy Gram + i Gram - odporne na działanie penicyliny i streptomycyny.

Znane są sposoby otrzymywania podobnego budową chemiczną antybiotyku, mianowicie fenoksymetylo-penicylinianu β -hydroksyetylodwuetylenodwu-aminometylotetracykliny (hiszpański opis patentowy nr. 252542, brytyjski opis patentowy 897826, niemiecki opis patentowy 1129494), który znalazł zastosowanie w wielu gałęziach medycyny jako lek z grupy tetracyklin złączony z penicyliną fenoksymetylową.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego, obejmującym mikroorganizmy Gram +, Gram - oraz szczepy bakteryjne odporne na działanie wielu znanych antybiotyków, między innymi tetracykliny i penicyliny. Ponieważ opisane związki odznaczają się dobrą rozpuszczalnością w wodzie, mogą być stosowane w formie iniekcji, co ma duże znaczenie w ciężkich przypadkach klinicznych.

Sposób otrzymywania fenoksymetylo i α -aminobenzylo-penicylinianu piperazynometylotetracykliny polega na tym, że piperazynometylotetracyklinę, uzyskaną w znany sposób przez reakcję tetracykliny z piperazyną w obecności formaldehydu, poddaje się reakcji z penicyliną fenoksymetylową lub α -ami-

2

nobenzylową w środowisku alkoholowym lub wodnym. Temperatura reakcji w obu przypadkach nie powinna przekraczać 30°C korzystnie 10° — 15°C. Gotowe produkty wyosabia się przez wytrącenie eterem z zagęszczonych roztworów alkoholowych lub drogą liofilizacji roztworów wodnych. Wydajność reakcji wynosi 70 — 90 %.

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśniają następujące przykłady.

Przykład I. Do metanolu ochłodzonego do temperatury 12°C dodano 0,8 ml 36% formaliny i 2, 13 g piperazyny sześciowodnej, a następnie 4,44 g zasady tetracykliny. Po całkowitym rozpuszczeniu roztwór sączono, mieszano przez 1/2 godziny i pozostawiono na kilkanaście godzin do krystalizacji w temperaturze 5°C. Otrzymaną zawiesinę zalano równą objętościowo ilością acetonu i eteru etylowego, a następnie sączono, osad przeniesiono do naczynia z niewielką ilością wody dodając równocześnie odpowiadającą molarnie ilość penicyliny fenoksymetylowej. Po kilkunastominutowym mieszaniu przefiltrowany roztwór poddano liofilizacji. Otrzymano fenoksymetylo-penicylinian piperazynometylotetracykliny z wydajnością 75 %.

Analiza: Oznaczenie wody metodą Fischer'a — 1,85% (1 cząsteczka)

Zawartość azotu — obliczono : 9.22 %
oznaczono : 8.85 %

Zawartość siarki — obliczono : 3.52 %
oznaczono : 3.82 %

Przykład II. Do metanolu ochłodzonego do temperatury 12° dodano formaldehyd, piperazynę i tetracyklinę w ilościach jak w przykładzie I, a następnie alkoholowy roztwór penicyliny fenoksymetylowej i po ogrzaniu do temperatury 25°, a następnie mieszanii w ciągu 15 minut, odparowano rozpuszczalnik do 1/3 objętości. Po wytrąceniu eterem, odsączeniu i wysuszeniu otrzymano fenoksymetylo-penicylan piperazynometylotetracykliny z wydajnością 88%.

Przykład III. Do metanolu, ochłodzonego do temperatury 12° — 15°, w ilości 100 ml dodano 0,8 ml 36 % formaliny, 2,13 g wodzianu piperazyny i 4,44 g tetracykliny, a następnie mieszało 15 minut. Po tym czasie dodano 3,5 g penicyliny α-aminobenzylowej i po uzyskaniu roztworu przesączono oraz zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości. Po wytrąceniu eterem, przemyciu i wysuszeniu otrzymanego α-amiobenzylopenicylan piperazynometylotetracykliny z wydajnością 90 %.

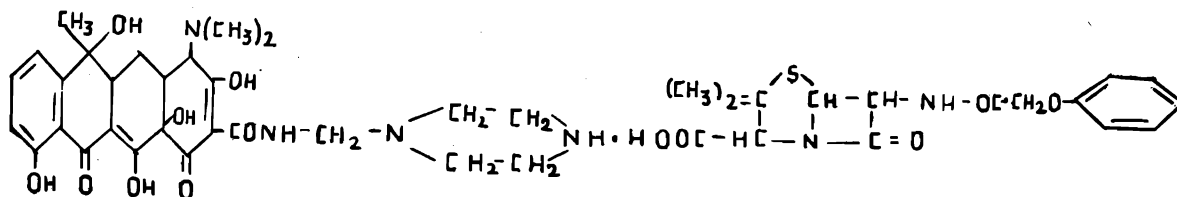
Analiza: Oznaczanie wody metodą Fischer'a — 1,81 % (1 cząsteczka)

Zawartość azotu — obliczono : 10,77 %
oznaczono : 10,34 %

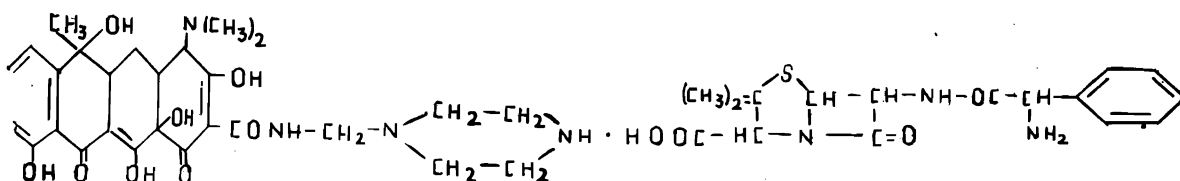
Zawartość siarki — obliczono : 3,52 %
oznaczono : 3,35 %

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania dobrze rozpuszczalnego w wodzie fenoksymetylo- i α-aminobenzylopenicylan piperazynometylotetracykliny **znamiennym** tym, że piperazynometylotetracyklinę, uzyskaną w znany sposób przez reakcję tetracykliny z piperazyną w obecności formaldehydu, poddaje się reakcji z penicyliną fenoksymetylową lub α-aminobenzylową w środowisku alkoholowym lub wodnym w temperaturze nie przekraczającej 30°C., korzystnie 10° — 15°C., po czym produkt reakcji wyodrębnia się przez wytrącenie eterem z zagęszczonych roztworów alkoholowych lub drogą liofilizacji roztworów wodnych.



Wzór 1



Wzór 2

Dokonano jednej poprawki

