

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

48 419

BIBLIOTEKA

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Kl. 12 o, 25

Zgłoszono: 03. I. 1962 (P 97 994)

Pierwszeństwo: 04. I. 1961 dla zastrz. 1-4  
Węgry

MKP C 07 c 103/19

UKD

Opublikowano: 20. IX. 1964

Współtwórcy wynalazku: inż. dr Gyula Kollár, inż. Lajos Sipos, inż. Gábor Pato

Właściciel patentu: Chinoin Gyógyszer-és Vegyészeti Termékek Gyára  
RT, Budapeszt (Węgry)

## Sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie pochodnych tetracykliny

1

Wiadomo np. z austriackiego opisu patentowego nr 200574, że tetracyklinę względnie oksytetracyklinę, można poddawać kondensacji według Mannicha między innymi z heterocyklicznymi aminami lub alkiloaminami, w obecności formaldehydu, przy czym powstają produkty, których rozpuszczalność w wodzie przewyższa rozpuszczalność uprzednio znanych pochodnych tetracykliny. Produkty te zawierają zawsze jedną cząsteczkę antybiotyku obok cząsteczki związku heterocyklicznego. Przy sporządzaniu roztworów do iniekcji, można według tego sposobu doprowadzić roztwór tych produktów do wartości pH obojętnej przez dodanie związków ad-dycyjnych.

Stwierdzono, że dwupodstawione tetracykliną lub chlorotetracykliną pochodne piperazyny, dają bez dalszych dodatków obojętne biologicznie roztwory wodne, które przy szybkim osiągnięciu wysokiego poziomu we krwi i przy niezmiennym działaniu antybiotycznym, odznaczają się szczególną stabilnością i niską toksycznością. Pochodne te wytwarza się według wynalazku przez reakcję tetracykliny względnie chlorotetracykliny z formaldehydem i piperazyną, korzystnie przy wartości  $\text{pH}=4-12$ . Nowe związki posiadają wzór przedstawiony na ry-sunku.

Produkt zawiera dwie cząsteczki antybiotyku obok jednej cząsteczki piperazyny, przy czym pi-perazyna związana jest poprzez grupę karboksy-

2

amidową antybiotyku. Sposób wytwarzania odpo-wiada kondensacji według Einhorn.

Według nomenklatury genewskiej nowy związek, przy zastosowaniu tetracykliny jako substancji wyj-ściowej, jest 1,4-bis-(4-dwumetyloamino-1,4,4a,5a,6, 11, 12a-oktahydro-3, 6, 10, 12, 12a-pentahydroksy-6-  
5 metylo-1, 11-dwuoksy-2-naftaceno-karboksyamido-  
metylo)-heksahydro-dwuazyną (1, 4). Związek ten  
nazwano „Piperocykliną” i w dalszej treści jest tak  
10 nazywany.

Stosowaną jako substancję wyjściową piperazynę można używać w postaci wolnej zasady względnie soli lub wodzianu (sześciowodzian). Również tetra-  
15 cyklinę, względnie chlorotetracyklinę można stoso-  
wać w postaci wolnej zasady, wodzianu lub soli.

W czasie reakcji ważne jest, ażeby wartość pH mieszaniny reakcyjnej była wyższa od wartości od-powiadającej drugiej stałej dysocjacji piperazyny. Tę wartość pH można zapewnić przez dodanie trze-ciorzędowej aminy lub zasady nieorganicznej. Po-  
20 żadaną wartość pH można osiągnąć również przez  
dodanie nadmiaru piperazyny, ponieważ przy wartościach pH powyżej 5, dwupodstawiony pro-  
25 dukt jest stabilny również przy nadmiarze piperazyny.

Przy stosowaniu sposobu według wynalazku, ko-rzystne jest użycie 1,2—1,8 mola formaldehydu na 1 mol antybiotyku i prowadzenie procesu w tem-peraturze 30—60°C.

Jako rozpuszczalniki nadają się alkohole, zwłaszcza n-butanol. W obecności tego rozpuszczalnika można osiągnąć dobre wydajności i dobrą jakość produktu końcowego.

Sposób według wynalazku można również przeprowadzić tak, że reakcja przebiega w obecności organicznych kwasów karboksylowych, korzystnie przy wartości  $\text{pH}=4-7$ . W przypadku tym otrzymuje się sole nowych związków, które ze względu na ich stabilność, doskonale nadają się do wytwarzania roztworów do iniekcji dożylnych.

Produkt można przeprowadzić w odpowiednią sól po wyizolowaniu go z mieszaniny reakcyjnej. Produkt można korzystnie stosować do wytwarzania roztworów do iniekcji bez przeprowadzania go w sól, ponieważ roztwór wodny posiada wartość  $\text{pH}$ , która również bez dodatku substancji obcych odpowiada biologicznej wartości  $\text{pH}$ .

Przy prowadzeniu sposobu według wynalazku w obecności kwasów organicznych, można stosować kwasy mono-, dwu- lub trójkarboksylowe, korzystnie kwasy: jabłkowy, bursztynowy, winowy, glutaminowy, cytrynowy, malonowy, glutarowy lub adypinowy.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku, można dalej przerabiać w znany sposób, w celu bezpośredniego stosowania terapeutycznego. Można na przykład wytwarzać tabletki, drażetki, mieszaniny proszków, czopki itd. Szczególnie korzystnie można stosować związek do wytwarzania roztworów do iniekcji dożylnych. Iniekcje domięśniowe i podskórne są bezbolesne.

Dalsze szczegóły sposobu są opisane w przykładach:

**Przykład I.** 100 g wodzianu tetracykliny (18%  $\text{H}_2\text{O}$ ) rozpuszcza się w temperaturze  $45-50^\circ\text{C}$  w 1200 ml n-butanolu, po czym roztwór sączy się w obecności węgla zwierzęcego, a czysty roztwór mieszając zadaje 25 ml 40%-owego roztworu formaldehydu w temperaturze  $45-50^\circ\text{C}$ . Następnie dodaje się 40 g wodzianu piperazyny w roztworze 200 ml butanolu. Nierozpuszczalny w butanolu produkt wytrąca się natychmiast z mieszaniny reakcyjnej. Reakcja ukończona jest po 25 minutach mieszania w temperaturze  $45-50^\circ$ . Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do  $10-15^\circ$  i odcząca osad. Wytrącony jasno-żółty osad przemywa się butanolem a następnie powtórnie eterem, po czym suszy się go przy  $50^\circ$  pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 95 g piperocykliny o zawartości 6,5% wody. (wydajność 96%). Temperatura topnienia  $176-180^\circ$  (rozkład). Piperocyklina jest łatwo rozpuszczalna w wodzie, nierozpuszczalna w alkoholu i eterze. Wartość  $\text{pH}$  10%-owego wodnego roztworu wynosi 7,35. Rozpuszczalność w wodzie w temperaturze pokojowej wynosi powyżej 1 g/ml. Otrzymuje się całkowicie przezroczysty roztwór. Analiza:  $\text{N}\% = 8,21; 8,45$  (obliczono: 8,41);  $\text{C}\% = 55,37; 55,65$  (obliczono: 56,0). Biologiczna aktywność odpowiada 954 mcg/mg chlorowodoru tetracykliny. Toksyczność u myszy wynosi  $\text{LD}_{50} = 113 \text{ mg/kg}$  ciężaru myszy.

Produkt ten szczególnie korzystnie nadaje się do wytwarzania iniekcji dożylnych. Przy podawaniu iniekcji domięśniowo i podskórnie zapewniona jest

bezbolesność. Budowę tego związku udowodniono następującą metodą:

10 g produktu rozpuszcza się w 100 ml wody destylowanej i dodaje 3 g pirosiarczynu sodowego, po czym wartość  $\text{pH}$  roztworu nastawia do 4,4 za pomocą  $5\text{N} - \text{H}_2\text{SO}_4$ . Roztwór miesza się przez godzinę w temperaturze pokojowej, po czym odsącza się wydzielony jasno-żółty krystaliczny produkt, przemywa acetonem i eterem i suszy przez noc pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 9 g jasno-żółtej krystalicznej substancji, którą po identyfikacji znanymi metodami okazała się trójwodzianem tetracykliny. Ług macierzysty z mieszaniny reakcyjnej alkalizuje się  $\text{NaOH}$  i wielokrotnie ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy suszy się nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , po czym po wprowadzeniu kwasu solnego roztwór zagęszcza się. Otrzymuje się oleistą pozostałość, którą można wykrystalizować z mieszaniny metanolu i octanu izopropylowego, topniejącą w  $252-253^\circ$ . Ten punkt topnienia pokrywa się ze znanym z literatury punktem topnienia chlorowodoru 1,4-dwumetylopiperazyny. Budowa związku otrzymanego na drodze redukcji potwierdza słuszność budowy hipotetycznej produktów otrzymanych sposobem według wynalazku. Rozkład związku przez redukcję można również przeprowadzić w wodnym roztworze za pomocą kwasu askorbinowego.

**Przykład II.** 10 g wodzianu tetracykliny (18%  $\text{H}_2\text{O}$ ) miesza się z roztworem formaliny w warunkach podanych w przykładzie I, po czym wartość  $\text{pH}$  mieszaniny reakcyjnej doprowadza się ostrożnie do  $6,5-7,0$  za pomocą 4%-owego wodorotlenku potasowego. Następnie zadaje się roztworem 2 g sześciowodzianu piperazyny w 12 ml butanolu i miesza 25 minut przy  $45-50^\circ\text{C}$ . Po ochłodzeniu odsącza się, przemywa alkoholem i eterem i suszy. Otrzymuje się 9,2 g piperocykliny. Temperatura topnienia  $176-180^\circ\text{C}$  (rozkład). Wartość  $\text{pH}$  10%-owego roztworu wodnego wynosi 7,45.  $\text{N}\% = 8,3$ . Biologiczna aktywność odpowiada 944 mcg/mg chlorowodoru tetracykliny.

**Przykład III.** 60 g wodzianu tetracykliny rozpuszcza się w temperaturze  $50-52^\circ$  w 900 ml n-butanolu. Roztwór zadaje się przy  $50^\circ$  15 ml 37%-owej formaliny, po czym mieszając, dodaje się roztwór 24 g sześciowodzianu piperazyny w 150 ml n-butanolu i roztwór 9 g kwasu jabłkowego w 140 ml n-butanolu. Wszystkie roztwory w celu oczyszczenia, przed użyciem przesącza się przez szklane sączki G-4. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie przez 25 minut przy  $50-52^\circ$  a następnie chłodzi do  $15-20^\circ$ . Wytrącający się w czasie reakcji jasno-żółty osad odsącza się i po przemyciu n-butanolem i eterem suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 75 g soli piperocykliny z kwasem jabłkowym. Temperatura topnienia:  $152-154^\circ\text{C}$  (rozkład). Analiza:  $\text{C}\% = 55,8; 56,04$ ;  $\text{N}\% = 7,29; 7,02$ ;  $\text{H}\% = 6,54; 6,72$ . Aktywność biologiczna 806 mcg/mg. Toksyczność:  $\text{LD}_{50} = 190 \text{ mg/kg}$  ciężaru ciała myszy. Rozpuszczalność w wodzie: 1 ml wody rozpuszcza się 1,4 g substancji. Wartość  $\text{pH}$  10%-owego wodnego roztworu 6,12. Chromatografia na papierze wykazuje jednolitość produktu. Po przechowywaniu proszku w am-

pułce nawet po 3 miesiącach składowania nie zaobserwowano żadnych zmian.

**Przykład IV.** 5 g chlorowodorku chlorotetracykliny (temperatura topnienia  $205^{\circ}$  z rozkładem) zawieszają się w 100 ml metanolu, po czym dodaje się roztwór 1 g piperazyny w 10 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do  $45^{\circ}$ , odbarwia węglem zwierzęcym w temperaturze  $50^{\circ}\text{C}$  traktuje za pomocą 1,2 ml 40%-owego roztworu formaldehydu. Następnie mieszaninę miesza się przez 25 minut przy  $50^{\circ}$  i pozostawia przez noc w temperaturze  $+5^{\circ}$ . Wydzielony osad odsącza się, przemywa metanolem i eterem i w końcu suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 4 g pochodnej chlorotetracykliny. Temperatura topnienia:  $197-200^{\circ}$  (rozkład). Produkt jest rozpuszczalny w wodzie a wartość pH 5%-owego wodnego roztworu wynosi 6,9.  $N\% = 7,85$  (obliczono 8,14). Biologiczna aktywność odpowiada 880 mcg/mg chlorowodorku chlorotetracykliny.

**Przykład V.** 0,25, 0,5 względnie 0,1 g produktu otrzymanego według przykładu I wprowadza się do 5–10 ml ampułek do proszków. Do celów medycznych preparat rozpuszczony w 2–5 ml sterylnej wody destylowanej, stosuje się do iniekcji dożylnych, domięśniowych lub podskórnych.

0,1–0,5 g produktu według przykładu I wprowadza się w warunkach sterylnych do 5–20 ml ampułek do proszków i po rozpuszczeniu w 2–20 ml sterylnej wody destylowanej stosuje w okulistyce.

1,0 g produktu z przykładu I wprowadza się sterylnie do 5 ml ampułek do proszków razem z 0,4 g sterylnego, krystalicznego kwasu jabłkowego. Preparat po rozpuszczeniu w 2 ml sterylnej wody des-

tylowanej, stosuje się do iniekcji dożylnych, domięśniowych lub podskórnych. Rozpuszczenie w wodzie następuje bez potrząsania i otrzymuje się klarowne roztwory.

5

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie pochodnych tetracykliny przez reakcję z formaldehydem i związkami heterocyklicznymi, znamieny tym, że wytwarza się nowe dwupodstawione pochodne o wzorze przedstawionym na rysunku lub ich sole przez poddanie reakcji chlorotetracykliny lub tetracykliny z formaldehydem i piperazyną, przy czym we wzorze X oznacza chlor lub wodór.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję prowadzi się w roztworze alkoholowym, korzystnie w n-butanolu.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że reakcję prowadzi się przy wartości  $\text{pH} = 4-12$ .
4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że otrzymaną zasadę przeprowadza się w odpowiednie sole utworzone z odpowiednimi kwasami karboksylowymi, korzystnie z kwasami jabłkowym, bursztynowym, winowym, glutaminowym, cytrynowym, malonowym, glutarowym lub adypinowym.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że reakcję prowadzi się w obecności organicznego kwasu karboksylowego i w ten sposób otrzymuje bezpośrednio odpowiednią sól.
6. Sposób według zastrz. 5, znamieny tym, że reakcję prowadzi się przy wartości  $\text{pH} = 4-6$ .



48419

