

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

53651

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20. II. 1965 (P 107 542)

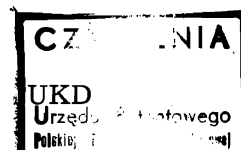
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25. VII. 1967

Kl. 12 o, 25

MKP C 07

d 51



Twórca wynalazku: inż. Jorgen Tind-Christiansen

Właściciel patentu: Chinoin Gyogyszer — es Vegyeszeti Termekek Gyara,
RT, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania dwupodstawionych pochodnych piperazyny o działaniu antybiotyku

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania dwupodstawionych pochodnych piperazyny o działaniu antybiotyku.

Wiadomo, że tetracyklinę można poddawać kondensacji metodą Mannicha z heterocyklicznymi aminami lub alkiloaminami w obecności formaldehydu (austriacki opis patentowy nr 200 574). Można również stosować w tej reakcji piperazynę, przy czym 1 mol piperazyny wiąże się z 2 molami antybiotyku (austriacki opis patentowy nr 226 713). Produkt otrzymany tym sposobem jest jednak często niedostatecznie czysty i zawiera zwykle jako zanieczyszczenie piperazynę.

Sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie pochodnych tetracykliny przez reakcję tetracykliny z formaldehydem i związkami heterocyklicznymi opisano w polskim opisie patentowym nr 48 419.

Stwierdzono, że dwupodstawione tetracykliną pochodne piperazyny o wzorze 1, w którym R-CO-NH- oznacza rodnik tetracykliny, chlorotetracykliny lub dwumetylotetracykliny, otrzymać można, jeżeli tetracyklinę, chlorotetracyklinę lub dwumetylotetracyklinę albo ich sole, poddaje się reakcji z pochodnymi piperazyny o wzorze 2, w którym X oznacza grupę sulfonamidową, grupę aromatycznego lub alifatycznego imidu kwasowego, N-alkiloamidu kwasowego lub grupę alkoksylową. W przypadku reakcji z tetracykliną celowe jest stosowanie pochodnej piperazyny podstawio-

2

nej aromatyczną grupą sulfonamidową, np. grupą p-toluenosulfonamidową.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku rozpuszczalnika organicznego, np. alkoholu, w temperaturze pokojowej lub stosując umiarkowane ogrzewanie do temperatury około 30—40°C.

Produkt pod postacią osadu wytrąca się z mieszaniny reakcyjnej przez dodanie przeciwrozpuszczalnika takiego, jak eter etylowy, lub eter nadtowy.

W porównaniu z produktem otrzymanym sposobem według opisu patentowego nr 48 419 produkt wytworzony sposobem według wynalazku jest bardziej czysty i praktycznie wolny od piperazyny. Dowodzi tego między innymi skład ustalony analitycznie, który daje wartości zgodne z wyliczonymi teoretycznie z wzoru, w ramach dopuszczalnych błędów analizy.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku podaje poniższy przykład.

Przykład. 34,2 g p-toluenosulfonamidu i 19,4 g sześciowodzianu piperazyny rozpuszcza się w 450 ml alkoholu. Roztwór filtruje się, po czym dodaje się 20 ml 37-procentowego formaldehydu. Natychmiast wytrąca się osad. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu godziny i następnie przesącza. Osad rozprowadza się w 300 ml 50% alkoholu kilkakrotnie przesącza i przemywa alkoholem. Suchy produkt ma postać białych kryształów, które rozpuszczają się słabo w wodzie. Otrzy-

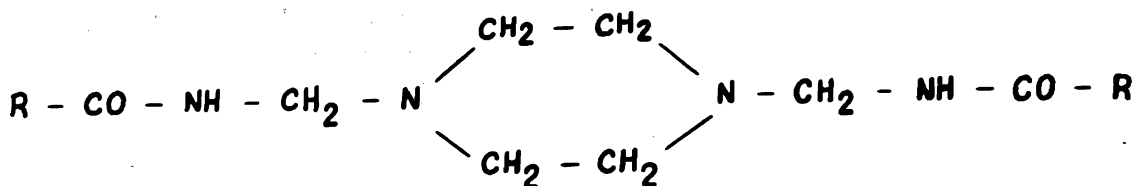
muje się 41 g N,N'-bis-(p-toluenosulfonamidometylo)-piperazynę o temperaturze topnienia 196°C.

11,30 g otrzymanego produktu, 24,5 g chlorowodoru tetracykliny, 110 ml alkoholu benzylowego i 60 ml metanolu miesza się w ciągu 2—3 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie w temperaturze 30—40°C, aż większość składników rozpuści się. Następnie roztwór przesącza się dla usunięcia stałych zanieczyszczeń, po czym dodaje się mieszając 800 ml eteru. Mieszaninę chłodzi się w ciągu 2 godzin w temperaturze 4°C, przemywa dwukrotnie na sączku mieszaniną eteru i alkoholu, a następnie eterem i odsysa się pod próżnią. Produkt natychmiast umieszcza się w eksykatorze i usuwa z niego następnie pozostałe resztki rozpuszczalnika przez ich odparowanie w próżni. Produkt suszy się na powietrzu w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 26,8 g dwuchlorowodoru N,N'-bis-(tetracyklino-metylo)-piperazyny, który zawiera jeszcze 8,1% wody. Produkt ma barwę jasnożółtą i doskonale rozpuszcza się w wodzie.

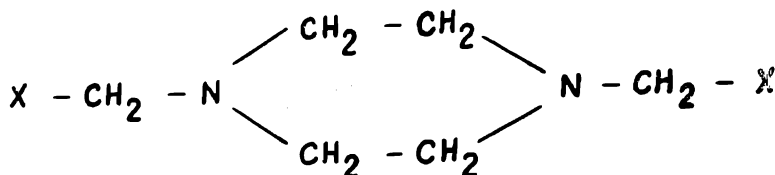
Analiza: N = 7,82%; HCL = 6,86%
Wyliczono: N = 7,84%; HCL = 6,80%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dwupodstawionych pochodnych piperazyny o działaniu antybiotyku o wzorze 1, w którym R-CO-NH- oznacza rodnik tetracykliny, chlorotetracykliny lub dwumetylotetracykliny, **znamienny tym**, że tetracyklinę, chlorotetracyklinę lub dwumetylotetracyklinę albo ich sole poddaje się reakcji z pochodną piperazyny o wzorze 2, w którym X oznacza grupę sulfonamidową, grupę aromatycznego lub alifatycznego imidu kwasowego, N-alkiloamidu kwasowego lub grupę alkoksylową.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną piperazyny stosuje się związek o wzorze 2, w którym X oznacza aromatyczną grupę sulfonamidową.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcji z tetracykliną, chlorotetracykliną lub dwumetylotetracykliną poddaje się N,N'-bis-(p-tolueno-sulfonamido-metylo)-piperazynę.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego, korzystnie alkoholu.



WZÓR 1



WZÓR 2