

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUBOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 101520

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.03.77 (P. 196555)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 16.01.78

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1981

Int. Cl². C07C 103/19

Int. Cl³. C07C 103/19

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Warszawa

Twórcy wynalazku: Wojciech Sobiczewski, Maciej Domaradzki, Jerzy Mikołajczyk,
Adam Sikora, Alicja Wrębiak

Uprawniony z patentu : Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób izolowania i oczyszczania chlorowodorku 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny

Wynalazek dotyczy udoskonalonego sposobu izolowania i oczyszczania chlorowodorku 6-metyleno-5-dezoksytetracykliny o wzorze 1, zarówno w procesie jego wytwarzania, jak też gotowego produktu zanieczyszczonego 5-sulfosalicylanem tego antybiotyku.

Znane i stosowane sposoby izolowania i oczyszczania chlorowodorku 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny polegają na przeprowadzaniu surowej soli tego antybiotyku w postaci jodowodorku lub p-toluenosulfonianu w 5-sulfosalicylan podczas reakcji z kwasem 5-sulfosalicylowym, a następnie na przekształceniu sulfosalicylanu w chlorowodorek (patent polski nr 49803). Tak otrzymany produkt nie odpowiada jednak w pełni wymogom farmakopealnym, a mianowicie nie rozpuszcza się w odpowiedniej ilości wody, przy czym powstaje roztwór opalizujący. Opalizację tę powodują śladowe ilości 5-sulfosalicylanu, który w czasie reakcji nie przechodzi całkowicie w chlorowodorek.

Przy usuwaniu z chlorowodorku pozostałych często śladowych ilości sulfosalicylanu według sposobu z patentu polskiego nr 82055 przez zawieszanie chlorowodorku w alkoholowym roztworze chlorowodoru, ogrzewanie zawiesiny w podwyższonej temperaturze pod chłodnicą zwrotną i ponowną krystalizację, nie otrzymywano w pełni czystego produktu.

W procesie prowadzonym w skali przemysłowej związek jest jeszcze zanieczyszczony kwasem 5-sulfosalicylowym, który z bliżej nieznanymi przyczyni współkrystalizuje wraz z chlorowodorkiem 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny (patent polski nr 82055).

Opisane metody izolowania i oczyszczania następują praktycznie w skali przemysłowej dodatkową trudność związaną z koniecznością prowadzenia stałej kontroli procesu. Ponadto ogrzewanie krystalicznego chlorowodorku 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny w wysokiej temperaturze może pociągać za sobą jego rozkład.

Według wynalazku usuwa się pozostające w krystalizowanym chlorowodorku śladowe ilości 5-sulfosalicylanu 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny przez wprowadzenie do środowiska reakcji odpowiedniej ilości pochodnej mocznika lub tiomocznika. W wyniku tworzenia się soli addycyjnej tej pochodnej z kwasem 5-sulfosalicylowym wydzielającym się w reakcji pochodnej mocznika lub tiomocznika z 5-sulfosalicylanem następuje całkowite prze-

przewodzenie sulfosalicylanu w chlorowodorek tego antybiotyku, który jako związek nierozpuszczalny wydziela się ze środowiska reakcji, natomiast rozpuszczalny sulfosalicylan pochodnej mocznika lub tiomocznika pozostaje w ługach pokrystalizacyjnych.

Sposobem według wynalazku surowy sulfosalicylan 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny zawieszają się w odpowiednim dla przebiegu reakcji rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników, korzystnie w etanolu z acetonem, po czym dodaje się odpowiednią ilość stężonego kwasu solnego i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną do chwili uzyskania klarownego roztworu. Roztwór oczyszcza się za pomocą węgla aktywowanego i po jego odsączeniu i przemyciu etanolem przesącz ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Następnie dodaje się drugą porcję stężonego kwasu solnego oraz odpowiednią ilość pochodnej mocznika lub tiomocznika, chłodzi do temperatury pokojowej, w której rozpoczyna się krystalizacja czystego chlorowodoru 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. Po dalszej krystalizacji w temperaturze 2–3°C, trwającej około 48 godzin, odsącza się kryształy zupełnie czystego chlorowodoru 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. Innym sposobem według wynalazku chlorowodorek 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny zanieczyszczony 5-sulfosalicylanem zawieszają się w temperaturze około pokojowej w odpowiednim dla przebiegu reakcji rozpuszczalniku, korzystnie w etanolu, po czym dodaje się odpowiednią ilość pochodnej mocznika lub tiomocznika, miesza w temperaturze pokojowej a następnie odsącza wydzielone kryształy czystego chlorowodoru 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny.

Czysty chlorowodorek 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny otrzymuje się bądź w toku przerobu 5-sulfosalicylanu 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny w chlorowodorek bądź oczyszczając chlorowodorek tego antybiotyku zawierający małe ilości 5-sulfosalicylanu w temperaturze pokojowej i warunkach, w których nie zachodzą procesy wyraźnej degradacji antybiotyku, natomiast całkowicie zostaje usunięty niepożądany 5-sulfosalicylan tego antybiotyku. Czas prowadzenia procesu nie jest wielkością krytyczną, co ma duże znaczenie w skali przemysłowej.

Proces prowadzi się w takim rozpuszczalniku lub w mieszaninie rozpuszczalników, w których chlorowodorek 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny jest nierozpuszczalny i wydziela się w postaci kryształów, przy czym zarówno pochodna mocznika lub tiomocznika, jak i powstała w wyniku reakcji jej sól addycyjna z kwasem 5-sulfosalicylowym rozpuszczają się dobrze.

Jako rozpuszczalniki stosuje się np. niższe alkohole, korzystnie metanol lub etanol lub ich mieszaniny z odpowiednią ilością acetonu.

Określenie „pochodne mocznika lub tiomocznika” dotyczy związków o wzorze ogólnym 2 lub 3, w których to wzorach X oznacza atom tlenu lub siarki, R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, alkenylową o 2–6 atomach węgla, alkinyłową o 2–6 atomach węgla, cykloalkilową o 4–6 atomach węgla, fenyłową, podstawioną fenyłową, fenyloalkilową lub R_1 i R_2 lub R_3 i R_4 tworzą łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone 5–7 członowy pierścień heterocykliczny ewentualnie zawierający drugi heteroatom; R_5 oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, alkenylową o 2–6 atomach węgla, cykloalkilową o 4–6 atomach węgla, fenyłową, podstawioną fenyłową lub fenyloalkilową.

Przykładami grup R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mogą być następujące grupy: metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, III-rz-butyłowa, alkilowa, propargilowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa, fenyłowa, p-chlorofenyłowa, benzyłowa i podobne. W przypadku, gdy R_1 i R_2 lub R_3 i R_4 tworzą pierścień heterocykliczny może to być pierścień piroolidyny, piperidyny, sześciometylenoiminy, morfoliny i podobne.

W przypadku prowadzenia procesu oczyszczania chlorowodoru przy użyciu związków o wzorze ogólnym 2 do środowiska reakcji można również wprowadzić niewielkie ilości chlorowodoru.

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśniają następujące przykłady:

Przykład 1. 10,0 g 5-sulfosalicylanu 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny zawieszono w mieszaninie 80 ml etanolu i 30 ml acetonu, dodano 20 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną do chwili całkowitego rozpuszczenia. Następnie dodano 0,5 g węgla aktywowanego H-extra, mieszano przez kilka minut i sączono przez warstwę ziemi okrzemkowej, przemycając warstwę węgla na sączku 10 ml etanolu. Klarowny przesącz wraz z przemysłkami ogrzewano ponownie do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym dodano drugą porcję stężonego kwasu solnego w ilości 8 ml i ogrzewano w czasie 6 minut w temperaturze wrzenia. Po zakończeniu ogrzewania dodano 0,2 g chlorowodoru S-benzyloizotiomocznika i po kilkuminutowym mieszaniiu pozostawiono do ostygnięcia w temperaturze pokojowej. Dalszą krystalizację prowadzono w temperaturze 2–3°C przez 48 godzin. Wydzielone kryształy sączono, przemycano małą ilością etanolu i eteru, po czym suszono pod zmniejszonym ciśnieniem w eksykatorze nad P_2O_5 i $CaCl_2$ do stałego ciężaru. Otrzymano 4,5 g (62,5%) czystego chlorowodoru 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny, którego rozpuszczalność w wodzie odpowiada wymaganiom BPh-73.

Przykłady II–VII. Postępując jak opisano w przykładzie I, ze stosowaniem zmiennych ilości chlorowodoru S-benzylizotiomocznika otrzymano czysty chlorowodorek 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny z wydajnościami zestawionymi w tablicy 1.

Tablica 1

Przykład nr	Ilość sulfosalicylanu g	Ilość chlorowodoru S-benzylizotiomocznika g	Ilość otrzymanego produktu g	Wydajność %	Rozpuszczalność w wodzie wg BPh-73
II	10	0,1	4,5	62,5	roztwór opalizujący
III	10	0,4	4,6	63,9	+
IV	10	0,75	5,0	69,4	+
V	10	1,5	4,4	61,0	+
VI	13,2	4,0	4,85	51,0	+
VII	10	—	4,3	59,6	roztwór opalizujący

+ = próba rozpuszczalna

Przykłady VIII–XVI. Chlorowodorek 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny zawieszono w odpowiedniej ilości etanolu, dodano pochodną mocznika lub tiomocznika i mieszano przez 45 minut, po czym sączono wydzielone kryształy, przemywano małą ilością etanolu i eteru, a następnie suszono pod zmniejszonym ciśnieniem nad P_2O_5 i $CaCl_2$ do stałego ciężaru. Użyte ilości wyjściowego chlorowodoru 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny, rodzaj i ilość użytej pochodnej mocznika lub tiomocznika oraz uzyskane wydajności zestawiono w tablicy 2.

Tablica 2

Przykład nr	Ilość użytego chlorowodoru g	Ilość etanolu ml	Pochodna mocznika lub tiomocznika g	Ilość otrzymanego produktu g	Wydajność %	Rozpuszczalność w wodzie wg BPh-73
VIII	2	5	mocznik 0,05	1,8	90,0	+
IX	2	5	mocznik 0,1	1,8	90,0	+
X	2	5	mocznik 0,2	1,76	88,0	+
XI	4	10	tiomocznik 0,1	3,7	92,5	+
XII	4	10	tiomocznik 0,2	3,8	95,0	+
XIII	4	10	S-benzylizotiomocznik 0,1	3,8	95,0	+
XIV	4	10	S-benzylizotiomocznik 0,2	3,8	95,0	+
XV	4	10	S-benzylizotiomocznik 0,3	3,7	92,5	+
XVI	4	10	—	3,6	90,0	roztwór opalizujący

+ = próba rozpuszczalna

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób izolacji i oczyszczania chlorowodoru 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny o wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że surowy 5-sulfosalicylan 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny zawiesza się w mieszaninie niższego alkoholu z acetonem, korzystnie etanolu z acetonem, dodaje stężony kwas solny i ogrzewa zawiesinę w temperaturze wrzenia mieszaniny aż do uzyskania klarownego roztworu, który oczyszcza się węglem aktywowanym, następnie dodaje stężony kwas solny i pochodną mocznika lub tiomocznika o wzorze 2 lub 3, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, R_1, R_2, R_3, R_4 mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, alkenylową o 2–6 atomach węgla, alkinyłową o 2–6 atomach węgla, cykloalkilową o 4–6 atomach węgla, fenyłową, podstawioną fenyłową, fenyloalkilową lub R_1 i R_2 lub R_3 i R_4 tworzą łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone 5–7 członowy pierścień heterocykliczny ewentualnie zawierający drugi heteroatom, zaś R_5 oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, alkenylową o 2–6 atomach węgla, cykloalkilową o 4–6 atomach węgla, fenyłową, podstawioną fenyłową lub fenyloalkilową, po czym produkt krystalizuje się, sączy, przemycza i suszy.

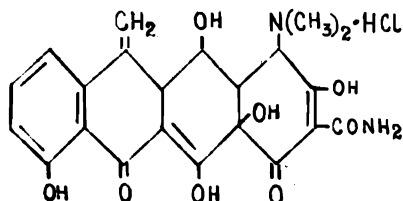
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako pochodne mocznika lub tiomocznika o wzorze 2 lub 3, w którym R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5 oraz X zostały uprzednio zdefiniowane, stosuje się takie związki jak N-cykloheksylomocznik, pięciometylenomocznik, chlorowodorek S-benzylizotiomocznika albo mocznik lub tiomocznik.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że proces krystalizacji prowadzi się początkowo w temperaturze pokojowej, a następnie w temperaturze niższej od pokojowej, korzystnie w temperaturze 2–3°C.

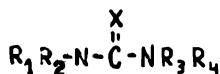
4. Sposób izolacji i oczyszczania chlorowodoru 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny o wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że chlorowodorek zanieczyszczony 5-sulfosalicylanem 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny zawiesza się w rozpuszczalniku organicznym, takim jak niższy alkohol, korzystnie etanol, dodaje pochodną mocznika lub tiomocznika o wzorze ogólnym 2 lub 3, w którym R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5 oraz X zostały uprzednio zdefiniowane, po czym wyodrębnia się czysty produkt przez krystalizację.

5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że jako pochodne mocznika lub tiomocznika o wzorze 2 lub 3, w którym R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5 oraz X zostały uprzednio zdefiniowane, stosuje się takie związki jak N-cykloheksylomocznik, pięciometylenomocznik, chlorowodorek S-benzylizotiomocznika, albo mocznik lub tiomocznik.

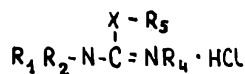
6. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że proces krystalizacji prowadzi się początkowo w temperaturze pokojowej, a następnie w temperaturze niższej od pokojowej, korzystnie w temperaturze 2–3°C.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3