

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

70412

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o, 25

Zgłoszono: 24.11.1970 (P. 144 596)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07c 35/44

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 25.05.1974

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
PRL

Twórcy wynalazku: Wojciech Sobiczewski, Maciej Domaradzki
Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Znane są sposoby otrzymywania tego antybiotyku polegające na użyciu jako produktu wyjściowego 5-hydroksytetracykliny lub 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny, przy czym w obu przypadkach redukcję prowadzi się pod wysokim ciśnieniem. W wyniku redukcji otrzymuje się mieszaninę epimerów 6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny, w której korzystny dla lecznictwa epimer alfa znajduje się w niewielkim procencie. Po przeprowadzeniu izolacji i oczyszczania uzyskuje się gotowy produkt z wydajnością całkowitą rzędu kilku procent w przeliczeniu na chlorowodorek 5-hydroksytetracykliny.

Znany jest również sposób wytwarzania 6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny drogą otrzymywania 13-tiolopochodnych 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny, a następnie ich redukcji. Wadą tych procesów jest fakt, że wymagają one tworzenia z lla-chlorowco-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny lub jej 13-tiolopochodnej jako produktów wyjściowych w procesie redukcji do 6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Sposób według wynalazku pozwala na uniknięcie tych mankamentów poprzez bezpośrednie użycie jako surowca wyjściowego lla-chlorowco-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny w postaci surowej. Dodatkową zaletą sposobu według wynalazku jest stosowanie małych ilości tiolu nie przekraczających 0,2 mola w stosunku do użytej pochodnej tetracykliny.

Istota wynalazku polega na stosowaniu w procesie redukcji w obecności katalizatora palladowego, nadmiaru α , α' -azo-izobutyronitrylu ułatwiającego tworzenie się pochodnej tiolowej przy jednoczesnej kilkakrotnie mniejszej molarnie ilości tiolu, co powoduje stopniowe tworzenie się 13-tiolopochodnej lla-chlorowco-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny, która ulegając redukcji do α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny rozkłada się uwalniając tiol, który wchodzi w reakcję z następnymi cząsteczkami 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny dając produkt pośredni, który w dalszym ciągu pod wpływem wodoru daje α -6-dezoksy-5-hydroksytetracyklinę.

Sposób według wynalazku polega na tym, że lla-chlorowcopochodną 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny zawieszają się w obojętnym rozpuszczalniku lub mieszaninie obojętnych rozpuszczalników, miesza w ciągu kilkunastu minut w temperaturze 0–60°C, następnie dodaje równą molarnie ilość α , α' -azo-izobutyronitrylu, miesza w ciągu kilku minut, dodaje związku tiolowego w ilości 0,1–0,2 mola w stosunku do użytej pochodnej

tetracykliny, a mieszaninę reakcyjną zawierającą utworzoną przejściowo α -13 tiolopochodną miesza się w ciągu około 30 minut w temperaturze 20–60°C, korzystnie 30–40°C, następnie dodaje katalizatora palladowego i poddaje redukcji do α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny przy nadciśnieniu nie przekraczającym 4 atn. Powstający równocześnie wolny tiol reaguje z nadmiarem znajdującej się w reaktorze 6-metylenopochodnej 5-hydroksytetracykliny. Gotowy produkt izoluje się w postaci soli z kwasem 5-sulfosalicylowym, a dalsze oczyszczanie prowadzi ogólnie znanymi metodami.

Jako związki tiolowe stosuje się korzystnie merkaptan etylowy i merkaptan benzylowy. α, α' -azo-izobutyronitryl stosuje się jako substancję ułatwiającą tworzenie się pochodnej tiolowej. Jako katalizator stosuje się 5%-owy pallad osadzony na węglu, zawierający około 50% wody, w ilości 1–2 g suchego katalizatora na gram zastosowanej pochodnej tetracykliny. Jako 11a-chlorowcopochodną 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny stosuje się korzystnie p-toluenosulfonian 11a-chloro-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny. Jako rozpuszczalnik stosuje się mieszaninę aceton-woda w stosunku 7 : 3.

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśnia następujący przykład:

Przykład I. 10 g p-toluenosulfonianu 11a-chloro-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny (15,4 mmola) zawieszono w 100 ml mieszaniny aceton-woda (7 : 3) i mieszało w ciągu 15 minut. Następnie dodano 2 g α, α' -azo-izobutyronitrylu (12,6 mmola) i po mieszanii trwającym około 5 minut dodano 0,1 g (1,6 mmola) etanotiolu i mieszało w ciągu 30 minut w temperaturze 35°C. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono do temperatury 20°C i przeniesiono do autoklawu ciśnieniowego. Uwodornianie prowadzono pod ciśnieniem 3,5 atn. do chwili stwierdzenia braku spadku ciśnienia. Po tym czasie katalizator odsączono, przemyto 50 ml wody i do klarownego przesączu dodano 10 g kwasu 5-sulfosalicylowego. Całość pozostawiono do krystalizacji na 12 godz. w temperaturze 0°C. Po tym czasie kryształy sączono, przemyto niewielką ilością wody i acetonu, a następnie suszono w temperaturze 40°C do stałej wagi. Otrzymano 5,46 g surowego 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Badania chromatograficzne na celicie 503 naniesionym z 0,1 molarnym EDTA przy użyciu jako fazy ruchomej octanu etylu wysyconego 0,1 molarnym EDTA wykazały istnienie w surowym 5-sulfosalicylanie niewielkich ilości zanieczyszczeń w postaci produktów niecałkowitej redukcji oraz związków będących produktami degradacji cząsteczki tetracykliny. Zanieczyszczenia te dają się stosunkowo łatwo usunąć na drodze ogólnie znanych metod oczyszczania preparatów 6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny przez redukcję 11a-chlorowcopochodnej 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny o ogólnym wzorze 1, w którym x oznacza Cl, Br, J, w obecności katalizatora palladowego, znamienny tym, że 11a-chlorowcopochodną 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny zawiesza się w obojętnym rozpuszczalniku lub mieszaninie obojętnych rozpuszczalników, miesza w ciągu kilkunastu minut w temperaturze 0–60°C, następnie dodaje równą molarnie ilość α, α' -azo-izobutyronitrylu, miesza w ciągu kilku minut, dodaje związku tiolowego, w ilości 0,1–0,2 mola w stosunku do użytej pochodnej tetracykliny, a utworzoną przejściowo α -13-tiolopochodną miesza się w ciągu około 30 minut w temperaturze 20–60°C, następnie dodaje katalizatora palladowego i poddaje redukcji do α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny przy nadciśnieniu do 4 atn i w temperaturze 0–60°C, po czym gotowy produkt izoluje się w postaci soli z kwasem 5-sulfosalicylowym, a dalsze oczyszczanie prowadzi ogólnie znanymi metodami.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako związki tiolowe stosuje się merkaptan etylowy i merkaptan benzylowy.

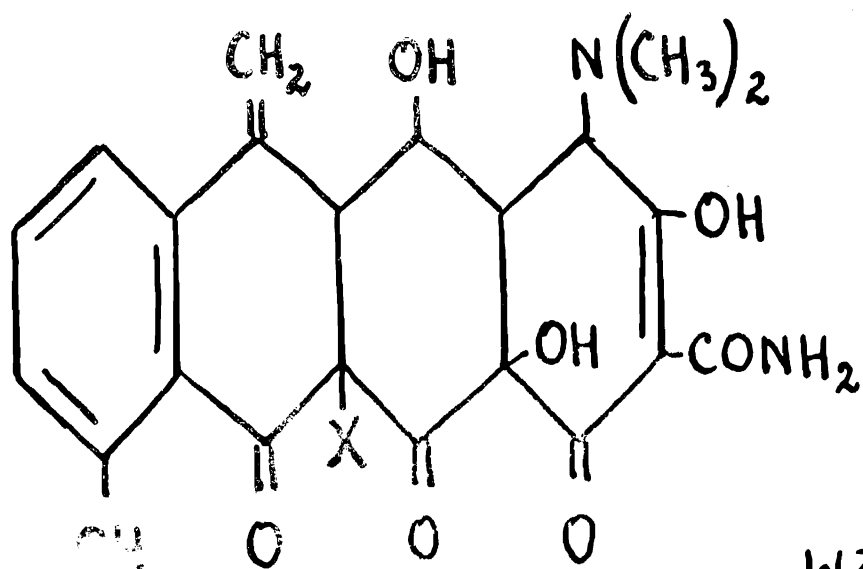
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że α -13-tiolopochodną miesza się w temperaturze 30–40°C.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako katalizator stosuje się 5%-owy pallad osadzony na węglu zawierający około 50% wody w ilości 1–2 g suchego katalizatora na gram zastosowanej pochodnej tetracykliny.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako 11a-chlorowcopochodną 6-metyleno-5-hydroksytetracykliny stosuje się p-toluenosulfonian 11a-chloro-6-metyleno-5-hydroksytetracykliny.

6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się mieszaninę aceton – woda w stosunku 7 : 3.

7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że proces uwodorniania prowadzi się w temperaturze 20–25°C.



WZOR 1