

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningsskrift nr. 118107

Int. Cl. C 07 c 103/19 Kl. 12 o-25

Patentsøknad nr. 168.936 Inngitt 4.VII 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 10.XI 1969

Prioritet begjært fra: 31.X-66 USA,
nr. 590.472

CHAS.PFIZER & CO., INC., (a Corporation of Delaware),
235 East 42nd Street, New York, N.Y., USA.

Oppfinner: James Joseph Korst, Old Post Road,
Old Lyme, Conn., USA.

Fullmektig: Dr. ing. Harald Aarflot.

Fremgangsmåte for fremstilling av α -6-deoksy-
tetracykliner.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny og nyttig fremgangsmåte for fremstilling av α -6-deoksy-tetracykliner.

US-patent 3 200 149 beskriver bl.a. en ny gruppe av tetracyklinforbindelser som generelt er betegnet som α -6-deoksy-tetracykliner. Betegnelsen "6-epi" og " α " anvendes vekselvis i patent-skriftet for å betegne identisk rommelig orientering av 6-metyl-substituenten. US-patent 3 165 531 anvender betegnelsen "6-epi" i den samme betydning som er anvendt i US-patent 3 200 149 og det anvendes for bekvemhets skyld "6-deoksy-tetracykliner" når det refereres til isomerer som er tidligere kjent. De sistnevnte forbindelser er nu i den videnskapelige litteratur mer nøyaktig betegnet som " β -6-deoksy-tetracykliner" og foreliggende beskrivelse anvender " α " og " β " terminologien i den samme mening.

Fremgangsmåten etter US-patent 3 200 149 for fremstilling av α -6-deoksy-tetracykliner omfatter katalytisk hydrogenering av et 6-deoksy-6-demetyl-6-metylentetracyklin for å fremstille en blanding som inneholder de tilsvarende tidligere kjente β -6-deoksy-tetracyklin og det tilsvarende α -6-deoksy-tetracyklin. Denne reaksjonsblanding fraskilles derpå for å få den ønskede α -isomer. US-patent 3 165 531 beskriver blandt annet en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av høye utbytter av α -6-deoksy-tetracykliner ved Raney-nikkel-avsvovling av visse nye 13-substituerte 6-deoksy-tetracykliner. Skjønt denne fremgangsmåte er overordentlig verdifull, krever den omfattende renseprosesser for å oppnå fraskillelse av spor av Raney-nikkel-katalysatorkomponenten fra det ønskede α -6-deoksy-tetracyklin.

I henhold til foreliggende oppfinnelse er det helt uventet blitt oppdaget at de ovennevnte vanskeligheter ved Raney-nikkel-avsvovlingen kan unngås uten å gi avkall på nedsatt utbytte ved anvendelse av visse fosfitter og fosfiner. Skjønt desulfureringen eller avsvovlingen av visse enkle merkaptaner ved anvendelse av et trialkylfosfitt er blitt beskrevet i litteraturen, f. eks. i JACS 78:6414 (1956), og denne fremgangsmåte er blitt utvidet til anvendelsen av andre fosfitter og de tilsvarende fosfiner, omfatter fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse visse kritiske og uventede avvikelser fra den kjente prosess.

I overensstemmelse med det foran anførte går fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ut på fremstilling av α -6-deoksy-tetracykliner ved reduktiv avsvovling av 6-deoksy-13-merkaptotetracyklin eller et syreaddisjonssalt herav ved hjelp av et tri-(lavere alkyl)-fosfitt, og det karakteristiske ved fremgangsmåten er at reduksjonen utføres i nærvær av 0,1 til 1,0 vektdel, basert på vekten av tetracyklinet, av en katalysator som utvikler ^{et} fritt radikal ved en temperatur av 50 til 150°C, hvorpå det dannede produkt isoleres fra reaksjonsblandingen.

Andre trekk ved fremgangsmåten vil fremgå av den følgende beskrivelse.

Skjønt reaksjonen kan utføres i fravær av tilsatt oppløsningsmiddel ved anvendelse av overskudd av tri-(lavere alkyl)-fosfitt, foretrekkes det å anvende et oppløsningsmiddel. Valget av oppløsningsmiddel er ikke av kritisk betydning. Et hvilket som helst reaksjonsinert organisk oppløsningsmiddel kan anvendes, dvs. et oppløsningsmiddel som er fritt for en skadelig innvirkning

på de reagerende stoffer og produkter under betingelsene ved fremgangsmåten. Utmerkede resultater er oppnådd med oppløsningsmidler som dioksan, tetrahydrofuran, acetonitril, formamid, dimetylformamid, dimetylacetamid og lavere alkanoler innbefattet etanol, metanol og isopropanol. Andre hensiktsmessige oppløsningsmidler omfatter glykoletere, særlig de lavere alkylmonoetere av etylen-glykol og dietylenglykol, f.eks. etylen-glykolmonoetyleter, dietylenglykolmonometyleter og lignende. Det vil i alminnelighet være ønskelig å velge et oppløsningsmiddel som koker ved eller over den valgte reaksjonstemperatur, bare for å unngå det ubekvemme arbeide under øket trykk i et lukket kar. Et foretrukket oppløsningsmiddelmedium er dioksan ved en temperatur av ca. 100-105°C

Trialkylfosfittene som anvendes ved foreliggende oppfinnelse omfatter slike av formelen $(RO)_3P$, hvor R er et hvilket som helst lavere alkylradikal, f.eks. metyl, etyl, isopropyl, butyl osv. Det er videre all grunn til å anta at triarylfosfitter, som trifenyolfosfitt, vil vise seg å være et fullverdig ekvivalentmiddel istedenfor de nevnte tri-(lavere alkyl)-fosfitter. Videre må de tilsvarende trialkyl- og triarylfosfiner ansees som ekvivalent med alkylfosfittene som anvendes ved foreliggende oppfinnelse.

Uttrykket "katalysatorer som utvikler fritt radikal" som anvendes i denne beskrivelse, refererer seg til en alminnelig kjent klasse av katalysatorer innbefattet de anorganiske peroksyder, som hydrogenperoksyd og lignende. De organiske peroksyforbindelser, som dialkylperoksyder, f.eks. dietylperoksyd, diisopropylperoksyd, dilaurylperoksyd, dioleoylperoksyd, distearylperoksyd, di(tertiært butyl)-peroksyd, di(tertiært amyl)-peroksyd, dikumylperoksyd og lignende; alkylhydrogenperoksydene som tertært butylhydroperoksyd, tertært amylhydroperoksyd, kumen(isopropylbenzen)hydroperoksyd, tetralinhydroperoksyd og diisopropylbenzenhydroperoksyd og lignende; de symmetriske diacylperoksyder, f.eks. acetylperoksyd, propionylperoksyd, lauroylperoksyd, stearylperoksyd, malonylperoksyd, succinoylperoksyd, ftaloylperoksyd, benzoylperoksyd, ketonperoksyder som f.eks. metyletylketonperoksyd, cykloheksanonperoksyd og lignende; fettoljesyreoksyder, som kokosnøttoljesyreperoksyder og lignende, de usymmetriske eller blandede diacylperoksyder, som acetylbenzoylperoksyd, propionylbenzoylperoksyd og lignende; azoforbindelsene som f.eks. α,α -azobisisobutyronitril, α,α -azobis-(2-metylbutyronitril), 1-azobis-(1-cykloheksankarbonitril og lignende og andre katalysatorer som

utvikler fritt radikal som er kjent for fagfolk på området. Fortrinnsvis er katalysatoren en azoforbindelse som α, α -azobisisobutyronitril, da det er fritt for en tendens til å oksydere merkaptaner, hvilket er typisk for peroksyder. Mengden av katalysator som anvendes, varierer fra 0,1 til 1,0 vektdel av katalysatoren for hver vektdel av merkaptanreagenset, f.eks. fra ca. 40 til ca. 450 molprosent i tilfelle av α, α -azobisisobutyronitril.

Basert på det foran anførte er det klart at foreliggende fremgangsmåte, i motsetning til tidligere kjente, omfatter reaksjon av relativt komplekse merkaptaner og krever tilstedeværelse av en overordentlig stor mengde av katalysator. Mens f.eks. så lite som 0,1 eller 0,2 vektdeler av α, α -azobisisobutyronitril resulterer i merkaptotetracyklinomdannelse, er utbyttet relativt lavt til tross for relativt høy temperatur og lange reaksjonstider når det anvendes dioksan, under tilbakeløpskaking, som reaksjonsmedium og ved anvendelse av α -6-deoksy-13-merkaptotetracyklin-sulfosalicylat som utgangsmateriale. De beste resultater oppnås med dioksan under tilbakeløp og dette utgangsmateriale med fra ca. 0,4 til ca. 0,5 vektdeler av α, α -azobisisobutyronitril.

Reaksjonstidene vil variere med valget og mengden av katalysator, temperatur og andre faktorer. Generelt gjelder at jo lenger reaksjonstiden er, særlig med høyere temperaturer, jo større er spaltningsgraden av tetracyklinreagenset og reaksjonsproduktet. Som foran nevnt er tilstedeværelsen av store mengder av frie radikaler nødvendig for å oppnå omdannelse av utgangsmaterialet til det ønskede α -6-deoksy-tetracyklin innenfor en tidsgrense og temperaturer som er slik at man unngår nevneverdig spaltning av utgangsproduktene og sluttproduktene.

Skjønt det som utgangsmaterialet ved foreliggende oppfinnelse kan anvendes den frie base av 13-merkaptotetracyklin så vel som de vanlige syre-addisjonssalter herav, er et foretrukket utgangsmateriale et 13-merkaptotetracyklinsulfosalicylat, da merkaptotetracyklinene ikke fremstilles så lett og isolerer så lett som sulfosalicylatene.

Fremstillingen av 13-merkaptotetracyklinutgangsmaterialet som anvendes ved foreliggende oppfinnelse, er vist i US-patent 3 165 531 så vel som ved de i det følgende angitte eksempler.

De følgende eksempler skal tjene til å klargjøre oppfinnelsen.

De følgende eksempler 1 og 2 vedrører fremstillingen av utgangsmaterialene, mens eksemplene 3-6 vedrører fremstillingen av sluttproduktene som fåes i henhold til fremgangsmåten.

Eksempel 1

En blanding av 30 g 6-deoksy-6-demetyl-6-metylen-5-oksy-tetracyklinhydroklorid, 105 ml metylalkohol, 105 ml vann, 135 ml tioleddiksyre og 30 g α, α -azobisisobutyronitril oppvarmes svakt under en nitrogenatmosfære for å oppnå oppløsning og avkjøles derpå til romtemperatur. Den resulterende oppløsning utsettes for en infrarød sollampe i en periode av ca. 3 timer, og oppløsningens temperatur stiger herunder til omtrent 70°C i løpet av den tid oppløsningen utsettes for den infrarøde sollampe. Deretter inndampes blandingen til tørrhet og det tilsettes omtrent 450 ml eter til det resulterende faste stoff og man lar dette henstå over natten. Produktet filtreres derpå og vaskes med ytterligere eter så at man får 39,75 g 6-deoksy-13-(acetylmerkapt)-5-oksyttetracyklin.

Eksempel 2

En blanding av 20 g tioleddiksyreaddukt i henhold til eksempel 1, 200 ml metylalkohol og 20 ml konsentrert saltsyre opphetes under tilbakeløp og under omrøring i ca. 2½ time. Produktet behandles derpå med "Darco" G-60 aktivert karbon og filtreres. Filterkaken vaskes med metanol og det forenede filtrat og vaskevæsken inndampes til tørrhet over et dampbad. Det resulterende gule produkt oppløses i 50 ml metylalkohol til hvilket var tilsett 30 g sulfosalicylsyre. Denne blanding opphetes derpå mens det langsomt tilsettes 50 ml vann. Det tilsettes smittekrystaller av 6-deoksy-13-(merkapt)-5-oksyttetracyklinsulfosalicylat idet blandingen holdes varm over et dampbad og med resulterende hurtig krystallisering. Etter krystalliseringen får blandingen anledning til å avkjøle seg til romtemperatur under omrøring. Etter 3 timer opphetes blandingen påny på dampbadet og det tilsettes langsomt 50 ml ytterligere vann. Etter krystallisering over natten ved romtemperatur filtreres det resulterende slam og vaskes med en blanding av vann og metanol i forholdet 2:1. De faste stoffer vaskes derpå med aceton etterfulgt av eter så at man får 10,8 g av 6-deoksy-13-(merkapt)-5-oksyttetracyklinsulfosalicylat.

Eksempel 3

En blanding av 0,5 g av merkaptanproduktet i henhold til eksempel 2, 100 g α, α -azobisisobutyronitril og 1,5 ml trimetylfos-

fitt omrøres ved romtemperatur i ca. $\frac{1}{2}$ time. Denne blanding overføres derpå til en 3-halset kolbe, det tilsettes 3 ml dioksan og det hele behandles under tilbakeløp under nitrogen og med omrøring ved hjelp av en magnetisk rører. Etter omtrentlig 7 minutters opphetning under tilbakeløp tilsettes 25 mg α, α -azobisisobutyronitril og tilbakeløpsopphetningen fortsetter i ca. 5 minutter. Etter tilsetningen av 3 ml vann tilsettes 0,5 g sulfasalicylsyre og blandingen får anledning til å henstå i ca. $\frac{1}{2}$ time og derpå tilsettes ytterligere 6 ml vann. Omtrentlig 40 minutter senere tilsettes ytterligere 3 ml vann. Deretter filtreres blandingen og de erholdte faste stoffer vaskes med en 10% vandig oppløsning av dioksan etterfulgt av vaskning med aceton og eter og man får 0,24 g av et gult krystallinsk α -6-deoksy-5-oksyttetracyklinsulfosalicylat.

Eksempel 4

En blanding av 27 g 6-deoksy-13-(merkapt)-5-oksyttetracyklinsulfosalicylat, 216 ml dioksan, 135 ml triisopropylfosfitt og 13,5 g α, α -azobisisobutyronitril behandles under tilbakeløp under nitrogen i ca. 35 minutter. Deretter avkjøles blandingen i et isbad og overføres til en skilletrakt til hvilken tilsettes 250 ml av 1,5N saltsyre og 150 ml eter. Etter omrøring lar man det vandige lag skille seg ut, føres bort og forenes med de ytterligere vandige lag som fåes ved ekstrahering av det opprinnelige eterlag ytterligere tre ganger med 50 ml-mengder av 1,5N saltsyre. De forenede vandige lag ekstraheres med to 150 ml-deler av eter. Det resulterende vandige ekstrakt inndampes til et volum av ca. 150 ml og overføres derpå til en Erlenmeyer-kolbe sammen med 25 ml vaskevann. Den resulterende oppløsning oppvarmes til en temperatur av ca. 50°C og det tilsettes langsomt 40,5 g sulfosalicylsyre. Etter krystallisering over natten ved romtemperatur, fjernes det utfelte krystallinske materiale ved filtrering, vaskes med vann, aceton og eter i denne rekkefølge, og man får 18,1 g (70% utbytte av teorien) av krystallinsk α -6-deoksy-5-oksyttetracyklinsulfosalicylat.

Eksempel 5

Fremgangsmåten etter eksempel 4 gjentas under anvendelse av 3,0 g benzoylperoksyd som katalysator istedenfor α, α' -azobisisobutyronitril for å få krystallinsk α -6-deoksy-5-oksyttetracyklinsulfosalicylat.

Eksempel 6

Ved erstatning av en ekvivalent mengde av 6-deoksy-13-

merkaptotetracyklinsulfosalicylat istedenfor sulfosalicylatet etter eksempel 3 får man det tilsvarende α -6-deoksy-tetracyklinsulfosalicylat.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av α -6-deoksy-tetracykliner ved reduktiv avsvovling av 6-deoksy-13-merkaptotetracyklin, 6-deoksy-13-merkaptotetracyklin eller et syreaddisjons-salt herav ved hjelp av et tri-(lavere alkyl)-fosfitt, k a r a k t e r i s e r t ved at reduksjonen utføres i nærvær av 0,1 til 1,0 vektandel, basert på vekten av tetracyklinet, av en katalysator som utvikler fritt radikal ved en temperatur av 50 til 150°C, hvorpå det dannede produkt isoleres fra reaksjonsblandingen.
2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at reaksjonen utføres i nærvær av dioksan ved en temperatur av 100 til 105°C
3. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1 og 2, k a r a k t e r i s e r t ved at katalysatorene som utvikler fritt radikal, er α, α -azobisisobutyronitril.
4. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1 - 3, k a r a k t e r i s e r t ved at 6-deoksy-13-merkaptotetracyklinsulfosalicylat anvendes som syreaddisjonssalt.

Anførte publikasjoner: -