



Patent ~~dot~~ dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 83 03 04 (P. 240921)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 84 09 10

Opis patentowy opublikowano: 1986 07 15

Int. Cl.³ C07H 17/08

Twórcy wynalazku: Piotr Chmielnicki, Marek Biedrzycki, Edward Żukowski, Halina Dahlig, Zdzisław Ejmocki, Wiesław Drzewiński

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar”,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania 2'-estrów erytromycyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 2'-estrów erytromycyny, takich jak β -karboetoksypropionian erytromycyny zwany etylobursztynianem, etylowęgłan erytromycyny oraz propionian erytromycyny, najczęściej stosowany w leczeniu w postaci soli z kwasem laurylosiarkowym.

Znane są metody wytwarzania 2'-estrów erytromycyny z opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2967 129, 2993 833 i 3040 025 polegające na procesie acylacji erytromycyny chlorkami kwasowymi w środowisku rozpuszczalników organicznych, takich jak benzen, tetrahydrofuran lub aceton wobec stałych soli nieorganicznych np. tlenku magnezu albo węglanu sodu. Po reakcji acylowania odparowuje się rozpuszczalnik i otrzymuje 2'-ester erytromycyny, albo wytrąca się produkt końcowy z roztworu rozpuszczalnika za pomocą wody. Znane metody są jednak nieekonomiczne z powodu niskiej wydajności procesu, nieprzekraczającej 75%. Według tych metod nie uzyskuje się produktu w postaci krystalicznej zwłaszcza, jeśli izolację 2'-estru prowadzi się przez wytrącenie go wodą z roztworu acetonowego.

Niska wydajność procesu jest spowodowana rozkładem erytromycyny podczas jej estryfikacji chlorkami kwasowymi w środowisku kwaśnym, gdyż węglan sodu bądź tlenek magnezu, jako sole bardzo źle rozpuszczalne w środowisku reakcji, nie-

2

dostatecznie szybko reagują z chlorowodorem, powstającym w czasie acylacji erytromycyny.

Znana jest także z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4219 641 metoda otrzymywania etylobursztynianu erytromycyny, polegająca na estryfikacji erytromycyny chlorkiem kwasowym w układzie dwufazowym, jak tetrahydrofuran i woda, w którym roztwór erytromycyny w rozpuszczalniku stanowi warstwę organiczną, a roztwór wodorowęglanu potasu stanowi warstwę wodną. Objętości obu faz organicznej i wodnej są do siebie zbliżone.

Ta metoda jest również nieekonomiczna, wymagająca stosowania zbyt dużego nadmiaru molowego chlorku kwasowego wobec szybkości jego rozkładu, który jest wynikiem używania nadmiernej ilości wody w układzie reakcyjnym. Nadto wysoka wartość pH warstwy wodnej, wynosząca od 7,0 do 8,5, powoduje hydrolizę etylobursztynianu erytromycyny w czasie procesu acylacji.

Nieoczekiwanie okazało się, że zastosowanie trójfazowego układu w procesie estryfikacji erytromycyny zwiększa wydajność produktu końcowego, zmniejsza zużycie rozpuszczalników i powoduje uzyskiwanie postaci krystalicznej estru o wyższej jakości.

Istotę wynalazku stanowi sposób acylacji erytromycyny chlorkami kwasowymi w układzie trójfazowym: dwu faz ciekłych nie mieszających się ze sobą i trzeciej fazy stałej, zawieszzonej w dwu

fazach ciekłych, a także istotnym jest sam sposób krystalizacji produktu z mieszaniny poreakcyjnej.

Jedną fazę ciekłą stanowi roztwór erytromycyny w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w acetonie, drugą fazą układu reakcyjnego jest nasycony wodny roztwór soli nieorganicznej, a trzecią fazę stanowi zawiesina soli nieorganicznej w dwu fazach ciekłych.

Według wynalazku dzięki układowi trójfazowemu powstający podczas acylowania erytromycyny chlorowódor jest bardzo szybko absorbowany na granicy dwu faz ciekłych i na powierzchni trzeciej fazy stałej. Szybkość reakcji zobojętniania chlorowodoru reguluje się intensywnością mieszania i stałym utrzymywaniem wartości pH, która powinna wynosić na początku procesu 8,0 i utrzymywać się przez cały czas acylacji w granicach od 7,5 do 8,0.

Wprowadzenie do procesu acylacji trzeciej fazy stałej układu reakcyjnego umożliwia zmniejszenie objętości drugiej fazy wodnej, gdyż substancje zobojętniające chlorowódor rozpuszczają się w fazie wodnej podczas przebiegu procesu. Estryfikacja erytromycyny prowadzona w rozpuszczalniku organicznym mieszającym się z wodą, ułatwia dalszą izolację produktu.

Obecność fazy stałej podczas acylacji sprawia, że stosuje się tylko niewielką ilość fazy wodnej, potrzebnej wyłącznie do rozdypergowania jej w rozpuszczalniku organicznym. Faza stała powoduje także wzrost pojemności buforowej fazy wodnej i zapobiega niekorzystnej zmianie wartości pH. Zmniejszanie ilości wodnej fazy ciekłej, w porównaniu do warunków znanych z układu dwufazowego w sposobie acylacji wg amerykańskiego opisu patentowego, umożliwia znaczne zmniejszenie zużycia chlorku kwasowego jako środka acylującego, gdyż jego hydroliza zachodzi w minimalnym stopniu w warunkach stosowanej metody zgodnie z wynalazkiem.

Sposobem według wynalazku proces acylacji erytromycyny prowadzi się w roztworach stężonych, o stężeniu o 1/3 wyższym od stężeń roztworów ze znanych metod, co powoduje uzyskiwanie większej ilości produktu z takich samych objętości roztworów, zmniejszenie zużycia rozpuszczalnika organicznego i otrzymywanie wyższej jakości estru.

Zgodnie z wynalazkiem, a w przeciwieństwie do znanych i opisanych metod przed krystalizacją 2'-estru erytromycyny nie oddziela się fazy wodnej stanowiącej nasycony roztwór soli nieorganicznych od fazy organicznej, która zawiera rozpuszczony produkt końcowy. Fakt ten umożliwia znaczne uproszczenie procesu izolacji i zwiększa wydajność krystalizacji produktu.

Sposób krystalizacji ma również cechę nowości i nieoczywistości. Po usunięciu fazy stałej ze środowiska poreakcyjnego dodaje się do dwóch faz ciekłych wodny roztwór wodorowęglanu metalu alkalicznego, utrzymującego korzystną wartość pH. Uzyskuje się wówczas jednorodną fazę ciekłą, stanowiącą homogeny wodnoorganiczny roztwór o wysokim stężeniu zawartego w nim antybiotyku,

krystalizuje z roztworu podczas mieszania. Wobec znacznej zawartości soli nieorganicznych w homogeny roztworze krystalizacyjnym 2'-ester erytromycyny krystalizuje z bardzo wysoką wydajnością, gdyż jest wysalany ze środowiska krystalizacyjnego.

Otrzymany sposobem według wynalazku 2'-ester erytromycyny ma dobrze ukształtowaną postać krystaliczną, zawiera znikome ilości wolnej erytromycyny, jest dobrze rozpuszczalny w eterze i chloroformie oraz odpowiada najnowszym wymagom farmakopealnym wykazując jednocześnie wysoką aktywność biologiczną.

Sposób otrzymywania 2'-estrów erytromycyny przez acylację erytromycyny chlorkami kwasowymi polega według wynalazku na prowadzeniu procesu acylacji w układzie trójfazowym, w którym jedną fazę ciekłą stanowi wodny roztwór erytromycyny w rozpuszczalniku organicznym mieszającym się z wodą, korzystnie w acetonie, drugą fazę ciekłą stanowi nasycony wodny roztwór wodorowęglanu potasu i wodorowęglanu sodu lub nasycony wodny roztwór wodorowęglanów i chlorków, korzystnie sodu, potasu, wapnia, a fazę stałą zawieszoną w dwóch fazach ciekłych stanowi zawiesina wodorowęglanu wapnia lub wodorowęglanu sodu, następnie na oddzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej fazy stałej i dodaniu do mieszaniny dwóch faz ciekłych wodnego roztworu wodorowęglanu sodu lub wodorowęglanu potasu aż do utworzenia jednorodnej fazy ciekłej, z której krystalizuje produkt.

Wynalazek ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. W reaktorze szklanym umieszczono 100 cm³ H₂O i dodano podczas mieszania 45 g KHCO₃ oraz taką ilość stałego CaCl₂, aby wartość pH zawiesiny wynosiła 8,0. Następnie dodawano kolejno 250 cm³ acetonu i 112,5 g (0,15 mola) erytromycyny, po czym ogrzewano mieszaninę do temperatury 35°–40°C i mieszano ją przez 30 minut. Do tak sporządzonego roztworu trójfazowego wdroplono w ciągu 3 h 100 cm³ roztworu acetonowego, zawierającego 49,2 g (0,30 mola) chlorku β-karboetoksypropionowego po czym mieszano całość jeszcze przez 30 minut w temperaturze 35°C. Następnie osad soli nieorganicznych odsączono, przemywając go 75 cm³ acetonu. Do przesączu o temperaturze 35°C dodano w ciągu 30 minut przy ciągłym mieszananiu 660 cm³ H₂O z zawartością 10 g NaHCO₃ i przeprowadzono jednogodziną krystalizację w temperaturze 0–10°C, przy wartości pH 7,1–7,3, po czym krystaliczny osad odsączono i wysuszono. Otrzymano 110 g 2'-etylobursztynianu erytromycyny, co stanowi 83% wydajności teoretycznej.

Przykład II. W reaktorze szklanym umieszczono 100 cm³ H₂O i dodano w czasie mieszania 20 g NaCl i 80 g NaHCO₃, utrzymując wartość pH około 8,0. Następnie dodano 250 cm³ acetonu i 112,5 g (0,15 mola) erytromycyny. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Do tak utworzonego roztworu trójfazowego wdroplono w ciągu 2 h 100 cm³ acetonowego roztworu, zawierającego 49,2 g (0,30 mola) chlorku β-karbo-

etoksypropionowego. Po 30 minutach mieszania odsączono osad soli nieorganicznych przemywając go 75 cm³ acetonu. Przesącz schłodzone do temperatury 10°C i ciągle mieszając dodano do niego w ciągu 30 minut 660 cm³ H₂O z zawartością 10 g NaHCO₃ uprzednio rozpuszczonego. Po jednogodzinnej krystalizacji w temperaturze 0°—10°C oraz przy wartości pH 7,1—7,3 krystaliczny osad odsączono i wysuszono. Otrzymano 113 g 2'-etylobursztynianu erytromycyny co stanowi 86% wydajności teoretycznej.

Przykład III. W reaktorze szklanym umieszczono 50 cm³ H₂O i dodano 10 g KHCO₃ oraz 40 g NaHCO₃, ciągle mieszając. Następnie dodano 250 cm³ tetrahydrofuranu i 112,5 g (0,15 mola) erytromycyny. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Do tak utworzonego trójfazowego roztworu wdroplono w ciągu 2 h 80 cm³ tetrahydrofuranowego roztworu, zawierającego 33,1 g (0,30 mola) chloromrówczanu etylu. Po 30 minutach ciągłego mieszania odsączono osad soli nieorganicznych przemywając go 75 cm³ tetrahydrofuranu. Przesącz schłodzone do temperatury 10°C, po czym dodano do niego 1500 cm³ H₂O z rozpuszczonym w niej NaHCO₃ w ilości 10 g, przy ciągłym mieszanu. Po czterogodzinnej krystalizacji i przy wartości

pH przesączu 7,0—7,3 odsączono krystaliczny osad, który następnie wysuszono. Otrzymano 97 g 2'-etylowęgłanu erytromycyny, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania 2'-estrów erytromycyny przez acylację erytromycyny chlorkami kwasowymi wobec soli nieorganicznych, **znamienny tym**, że reakcję acylacji prowadzi się w układzie trójfazowym, w którym jedną fazę ciekłą stanowi roztwór erytromycyny w rozpuszczalniku organicznym mieszającym się z wodą, korzystnie w acetonie, drugą fazę ciekłą stanowi nasycony wodny roztwór wodorowęglanu potasu i wodorowęglanu sodu lub nasycony wodny roztwór wodorowęglanów i chlorków, korzystnie sodu, potasu, wapnia a fazę stałą zawieszoną w dwóch fazach ciekłych stanowi zawiesina wodorowęglanu wapnia lub wodorowęglanu sodu, po czym z mieszaniny poreakcyjnej oddziela się fazę stałą a do mieszaniny dwóch faz ciekłych dodaje się wodny roztwór wodorowęglanu sodu lub wodorowęglanu potasu aż do utworzenia jednorodnej fazy ciekłej, z której krystalizuje produkt końcowy.