

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUBOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 101521

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.03.77 (P. 196556)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 16.01.78

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1981

Int. Cl³. C07C 103/19

Int. Cl³. C07G 103/19

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
P. R. L.

Twórcy wynalazku: Wojciech Sobiczewski, Maciej Domaradzki, Jerzy Mikołajczyk,
Elżbieta Rogowska, Teresa Wicherkiewicz

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

Sposób oczyszczania chlorowodorku α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny

Wynalazek dotyczy udoskonalonego sposobu oczyszczania chlorowodorku α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny o wzorze 1.

Znane sposoby wytwarzania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny polegają na katalitycznym uwodornieniu niektórych 6-metylenotetracyklin oraz na działaniu niklem Raney'a na różne 6-dezoksytetracykliny podstawione w pozycji 13 opisano w patentach Stanów Zjednoczonych nr 3200149 i 3165531. Sposoby te chociaż prowadzą do uzyskania α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny z dobrą wydajnością dają jednak zawsze produkty zanieczyszczone różnymi produktami ubocznymi, które muszą być usunięte dla uzyskania farmakopiealnego stopnia czystości. Surowy produkt może być zanieczyszczony różnymi metalami lub ich związkami, np. niklem, glinem lub innymi pochodzącymi ze stosowanych katalizatorów. Ponadto jako zanieczyszczenia mogą występować produkty degradacji tetracykliny takie jak anhydro- i apooksy-tetracykliny, np. 5a,6-anhydro-5-hydroksytetracyklina i apo-5-hydroksytetracyklina. Występującym również zanieczyszczeniem jest β -6-dezoksy-5-hydroksytetracyklina.

Powszechnie stosowany sposób wyodrębniania chlorowodorku α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny z mieszaniny reakcyjnej polega na tworzeniu początkowo 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, np. metanolu za pomocą kwasu 5-sulfosalicylowego, a następnie na przeprowadzeniu sulfosalicylanu w chlorowodorek tego antybiotyku. Zasadnicze jednak trudności występują zarówno z właściwym oczyszczaniem 5-sulfosalicylanu, jak i z jego przemianą w farmakopiealny chlorowodorek.

Znane metody ekstrakcji przeciwwądrowej do rozpuszczalników organicznych są technicznie trudne i przebiegają z niską wydajnością nie przekraczającą 10%.

Podczas przeprowadzania surowego 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny w chlorowodorek pozbawia się go większości wymienionych we wstępie zanieczyszczeń po kilkugodzinnej krystalizacji lecz pozostaje w chlorowodorku pewna ilość 5-sulfosalicylanu, który w opisanych warunkach nie przechodzi całkowicie w chlorowodorek. Pozostała zawartość 5-sulfosalicylanu w chlorowodorku jest przyczyną jego złej rozpuszczalności w wodzie i sporządzone roztwory z chlorowodorku są opalizujące, a tym samym związek nie odpowiada wymaganiom farmakopiealnym. Otrzymane kryształy chlorowodorku wymagają dodatkowego oczyszczania, pole-

gającego na zawieszaniu ich w dwudziestokilku procentowym etanolowym roztworze chlorowodoru i dłuższym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną w celu całkowitego przeprowadzenia pozostałości 5-sulfosalicylanu w chlorowodorek. Sposób ten wprawdzie prowadzi do otrzymania chlorowodoru odpowiadającego wymaganiom farmakopealnym lecz zastosowany proces dodatkowego oczyszczania chlorowodoru w alkoholowym roztworze chlorowodoru na gorąco wymaga stałej kontroli i łatwo prowadzi do rozkładu krystalizowanego związku, co wyraźnie obniża całkowitą wydajność metody wytwarzania farmakopealnego chlorowodoru.

Stwierdzono, że pozostające w chlorowodoru małe ilości 5-sulfosalicylanu α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny można usunąć przez wprowadzenie do środowiska reakcji odpowiedniej ilości pochodnej mocznika lub tiomocznika. W wyniku utworzenia soli addycyjnej tego związku z kwasem 5-sulfosalicylowym powstającym z reakcji pochodnej mocznika lub tiomocznika i 5-sulfosalicylanu następuje całkowite przeprowadzenie sulfosalicylanu w chlorowodorek, który jako związek nierozpuszczalny wydzieli się ze środowiska reakcji, natomiast sulfosalicylan pochodnej mocznika lub tiomocznika jako sól rozpuszczalna pozostaje w ługach pokrystalizacyjnych.

Sposobem według wynalazku chlorowodorek α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny zanieczyszczony 5-sulfosalicylanem tego antybiotyku zawiesza się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w etanolu, po czym dodaje się pochodną mocznika lub tiomocznika o wzorze ogólnym 2 lub 3, miesza w temperaturze pokojowej, a następnie odsąca wydzielone kryształy czystego chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny o wzorze 1.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość prowadzenia procesu oczyszczania chlorowodoru zanieczyszczonego nawet śladowymi ilościami 5-sulfosalicylanu w temperaturze pokojowej i w warunkach, w których nie zachodzą procesy degradacji antybiotyku, natomiast niepożądany 5-sulfosalicylan zostaje całkowicie usunięty z chlorowodoru, przy czym czas prowadzenia procesu nie jest wielkością krytyczną.

Proces prowadzi się w takim rozpuszczalniku lub w mieszaninie rozpuszczalników, w których chlorowodorek α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny jest nierozpuszczalny i wydzieli się w postaci kryształów, natomiast zarówno pochodna mocznika lub tiomocznika jak i powstała w wyniku reakcji jego sól addycyjna z kwasem 5-sulfosalicylowym rozpuszczają się dobrze.

Jako rozpuszczalniki stosuje się np. niższe alkohole, korzystnie etanol.

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, alkinylową 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 pirolidyny, piperidyny, sześciometylenoiminy, morfoliny i inne.

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

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśniają następujące przykłady.

Przykład I. 2,0 g chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny zanieczyszczonego 5-sulfosalicylanem α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny zawieszono w 5 ml etanolu, dodano 0,2 g pięciometylenomocznika i mieszano w temperaturze pokojowej przez 45 minut, po czym wytrącone kryształy odsączono, przemyto małą ilością etanolu i eteru, a następnie suszono pod zmniejszonym ciśnieniem nad P_2O_5 i $CaCl_2$ do stałego ciężaru. Otrzymano 1,76 g (88,0%) czystego chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny.

Przykłady II–X. Chlorowodorek α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny zawieszono w odpowiedniej ilości etanolu i postępowano sposobem opisanym w przykładzie I z tym, że stosowano różne pochodne mocznika lub tiomocznika w zmiennych ilościach. Zastosowane ilości substratów, ich rodzaj oraz procentowe wydajności zestawiono w tablicy 1.

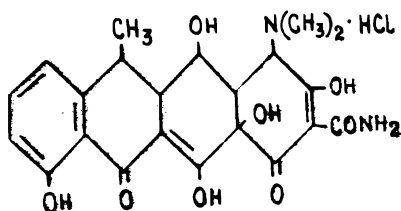
Tablica 1.

Przykład nr	Ilość chlorowodoru wyjściowego g	Ilość etanolu ml	Pochodna mocznikowa g	Ilość czystego chlorowodoru g	Wydajność %	Rozpuszczalność w wodzie wg BPh--73
II	2	10	mocznik 0,1	1,8	90,0	lekka opalizacja
III	2	7,5	mocznik 0,15	1,83	91,0	+
IV	2	5	mocznik 0,2	1,75	87,0	+
V	2	5	tiomocznik 0,15	1,8	90,0	+
VI	2	5	tiomocznik 0,2	1,68	84,0	+
VII	2	5	pięciometyleno- mocznik 0,1	1,8	90,0	+
VIII	2	5	N-cykloheksylo- mocznik 0,1	1,66	83,0	+
IX	2	5	0,2	1,7	85,0	+
X	2	5	—	1,65	82,5	opalizacja

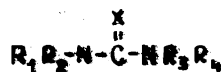
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób oczyszczania chlorowodoru α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny o wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że zanieczyszczony chlorowodorek 5-sulfosalicylanem α -6-dezoksy-5-hydroksytetracykliny zawieszają się w niższym alkoholu, korzystnie etanolu, dodaje pochodną mocznika lub tiomocznika o wzorze ogólnym 2 lub 3, w którym 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 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 miesza się w temperaturze pokojowej, sączy i otrzymane kryształy czystego związku suszy się.

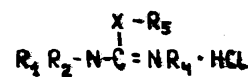
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako pochodne mocznika lub tiomocznika o wzorze ogólnym 2 lub 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 oraz X zostały uprzednio zdefiniowane, stosuje się korzystnie N-cykloheksylo-mocznik, pięciometylenomocznik, chlorowodorek S-benzyloizotiomocznika,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



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3