

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11)

199389 A



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1987.03.31. (21) 1378/87

(51) Int.Cl.₅
C 07 C 233/58

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.

(72) Feltalálók:
BAKONYI Mária 30%,
KÁLLAY U. Tamás 28%,
HIMA Istvánné 15%,
HOFFMANN György 11%,
MONTAI Tibor 11%, Budapest
LUGOSI György 5%, Göd (HU)

(73) Szabadalmaz:
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Ter-
mékek Gyára Rt., Budapest (HU)

(54) ELJÁRÁS KLÓR-OXITETRACIKLIN-HEMIKETÁL-HIDROBROMID SÓ ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS DEHIDRATÁLÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új 11a-klór-5-oxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromid, annak hidrátja és/vagy szerves oldószer szolvátja, és abból kívánt esetben 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-oxitetraciklin és sói előállítására, oly módon, hogy 5-oxitetraciklinből vizes sósavval vagy előnyösen hidrogén-bromiddal acetonban hidrohálid sót, elő-

nyösen hidrobromidot képeznek, amelyet izolálás nélkül klóroznak, a kapott 11a-klór-5-oxi-tetraciklin-6,12-hemiketált tömény, vizes hidrogén-bromiddal kezelve a kristályosan leváló hidrobromid só hidrátját és/vagy szerves oldószer szolvátját izolálják, és kívánt esetben 1-2 mól dehidratáló eleggyel dehidratálják.

A leírás terjedelme: 8 oldal, 4 képlet

HU 199389 A

Találmányunk tárgya eljárás (III) képletű 11a-klór-5-oxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromid, annak hidrátja és/vagy szerves oldószer szolvátja, valamint abból, kivánt esetben (IV) képletű 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-6-oxitetraciklin és sói előállítására (I) képletű 5-oxitetraciklinből, vagy hidrátjából savaddíciós só képzéssel, majd annak víz és vízzel elegyedő szerves oldószer jelenlétében pH=6—8 értéken benzolszulfon-klór-amid nátriummal (neomagnol) vagy N-klór-szukcinimiddel való klórozásával, majd a kapott (II) képletű 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál, illetve hidrátja hidrogén-halogén-savval való reagáltatásával, és a kapott sónak adott esetben klór-szulfonsavból és hangyasavból képezett dehidratáló eleggyel történő dehidratálásával, oly módon, hogy (I) képletű 5-oxi-tetraciklinből vagy hidrátjából vizes sósavval vagy hidrogén-bromiddal acetonban hidrohálid só, előnyösen hidrobromidot képezünk, amelyet izolálás nélkül klórozunk — hidrobromid esetében metanol jelenlétében, — a kapott (II) képletű 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketált — előnyösen a reakcióelegyből való izolálás nélkül — tömény, vizes hidrogén-bromiddal kezeljük (—20)—(+60)°C-on és a kristályosan leváló (III) képletű 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromid hidrátját és/vagy szerves oldószer szolvátját izoláljuk, a kapott termékről — kivánt esetben — a kristályvizet és/vagy az oldószer szolvátot eltávolítjuk, majd — kivánt esetben — a (III) képletű hemiketál hidrobromidra számított 1—2 mól dehidratáló eleggyel dehidratáljuk és a (IV) képletű 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-oxitetraciklin sója formájában izoláljuk. A hemiketál-sóképzéshez oldószerként 0—10 tf% vizet tartalmazó acetont alkalmazhatunk előnyösen. Az acetont részben vagy egészben metanollal helyettesíthetjük.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy a (III) képletű, értékes tulajdonságokkal rendelkező új só előnyösen felhasználható a tetraciklin vázas antibiotikumok szintézisében.

A (II) képletű vegyületet általánosan ismert módon a fermentációval nyert (I) képletű oxitetraciklinből alkalmas halogénező szerrel kezelve állítják elő (150.507 sz. magyar szabadalmi leírás). Így az oxitetraciklint vízzel elegyedő, a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben (—25)°C és 50°C közötti hőmérsékleten, az oxitetraciklin izoelektromos pontjához közel eső pH értéken klórozószerrel reagáltatják, majd a terméket vizes hígítással leválasztva izolálják (2.984.686 és 3.200.149 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Ismert továbbá, hogy az előzőkhöz hasonlóan eljárva a (II) képletű hemiketál bázist elkülönítés után hidrokloriddá alakítják vízmentes sósavas alkohollal (777 356. sz. belga szabadalmi leírás, 2.131.944. sz. NSZK-beli közzétett szabadalmi leírás).

2

Az előbbieket továbbfejlesztett változatát kínálja a 170.051 sz. magyar szabadalmi leírás, amely szerint 5-oxi-tetraciklint vizet tartalmazó acetonos rendszerben klórozzák —40°C-on, majd néhány percnyi reakcióidő után vízmentes, sósavas aceton hozzáadásával alakítják ki a (II) képletű hemiketál bázis sósavas sóját.

A (II) képletű 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál bázist vagy sósavas sóját a Doxiciklin szintézisében való felhasználás esetén vízelvonásnak vetik alá, ahol leggyakrabban hidrogénfluoriddal vagy kénsavval vagy klórszulfonsavval kezelve a 11a-klór-6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-oxi-tetraciklint vagy ennek savaddíciós sóit nyerik.

Ismeretes, hogy a (II) képletű hemiketál bázis szerkezetéből adódóan meglehetősen instabil vegyület. Az előállítására kidolgozott módszerek ezt messzemenően figyelembe veszik, amennyiben általában alacsony hőmérsékleten dolgoznak, és a gyorsan lezajló klórozási reakció után olyan körülményeket igyekeznek biztosítani, amelyek között a termék rövid időn belül kristályosan kiválik az oldatból, ezzel elkerülve az oldott állapotban nyomban meginduló bomlási folyamatokat.

Ugyancsak a termék nagyfokú érzékenysége miatt fontos a reakcióelegyből való gyors kiszűrés, és az anyalúg maradványok gyors és tökéletes eltávolítása. Ebből a szempontból nézve a (II) képletű hemiketál bázis igen kellemetlen tulajdonsága a közismerten rossz szűrhetőség. A visszamaradó szennyezések kedvező helyzetet teremtenek a kiperarált terméknel bekövetkező utólagos bomlási folyamatoknak, amelyek üzemi tapasztalatok szerint az anyag teljes elbomlásához is vezethetnek. Továbbá, mivel a molekula rendkívüli érzékenysége miatt tisztítására alkalmas eljárás nem ismeretes, a (II) képletű hemiketál bázis minőségi problémái a szintézis következő kényes vízelvonási lépésében is áttevődnek, és az ott preparált termék kitermelésének és minőségének ingadozását okozzák. További probléma, hogy a (II) képletű hemiketál bázis általában 10%-nyi vizet tartalmaz, amely molekulánként három „kristályvíz”-nek felel meg. Ez a magas víztartalom nagy mértékben hozzájárul a vegyület instabilitásához.

Az előbbieken említett dehidratálási reakciót, amelynek kiindulási anyaga a (II) képletű hemiketál bázis, meglehetősen drasztikus körülmények között, egészségre igen ártalmas, biztonságtechnikai szempontból veszélyes savak, mint pl. a hidrogénfluorid, a klórszulfonsav vagy a kénsav válthatják ki, vagy más dehidratáló ágens, mint például a hangyasavból és klórszulfonsavból előállított vízelvonó szer. (188.367 sz. magyar szabadalmi leírás).

Nem közömbös tehát, hogy a dehidratáláshoz milyen mennyiségű vízelvonó szert

65

kell felhasználni. 10%-nyi vizet eleve tartalmazó kiindulási anyag esetében ez, az elméletileg szükséges dehidratáló ágens mennyiségének legalább a négyszerese.

Mindezen tények ismeretében érthető, hogy miért jelentett fejlődést az a megoldás, amely szerint a (II) képletű hemiketálbázisból 2 mól vízzel kristályosodó sósavszót képezve tisztább, stabilabb terméket nyernek.

A sósavszó képzés azonban általában nehezen kapcsolható össze a klórozással oldékony-sági okok miatt. Ezért a (II) képletű hemiketál bázist előbb el kell különíteni, és ezután vízmentes körülmények között lehet a sóképzést megvalósítani.

A már említett 170.051 sz. magyar szabadalom összekapcsolja a klórozást a sóképzéssel.

Ez az eljárás ipari méretekben azonban nehezen megvalósítható, extrém körülmények között zajló folyamat. Az egyik probléma az, hogy a klórozás víz jelenlétében történik, az ezt követő sóképzés során keletkező hemiketál sósavszó azonban vízben igen jól oldódik. Hátrány az is, hogy a pillanatszerű lezajló klórozáskor elsődlegesen keletkező, és az adott körülmények között oldatban lévő (II) képletű hemiketál bázis bomlása a keletkezés pillanatában szinte azonnal megindul. Ennek megállítására alapvető feltétel, hogy a sóképzéshez szükséges sósav egész tömege késelem nélkül a reakcióelegybe jusson, mivel a bomlás savas közegben megáll. Mint-hogy az oldékony-sági viszonyok miatt vizes vagy alkoholos sósavat használni nem lehet, ez csak úgy lehetséges, ha a száraz sósavszót előre elnyeletik acetonnal, és az így nyert sósavas acetont adják a reakcióelegyhez.

Ez a módszer azonban ipari szempontból szokatlan, kémiai pedig nem ajánlott, hiszen közismert dolog, hogy a ketonok erős ásványi savak hatására autokondenzációs reakciókat mutatnak. Ha pl. hűtött acetonnal sósavszót vezetünk, akkor mezitiloxid, majd foron keletkezik.

Egy másik megoldás szerint (219021 sz. NDK-beli szabadalmi leírás) 5-oxitetraciklin-sósavszót benzol-szulfon-klór-amidnátriummal (Neomagnol) klóroznak vizes acetonnal, majd a reakcióelegyet sósav és acetonelegyével kezelve a (III) képletű 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál sósavszóját nyerik, amely azonban a kedvezőtlen oldékony-sági viszonyok miatt, a szabadalmi leírás által deklaráltan 14 tf% nátriumkloridot tartalmaz.

Az előzőekben vázolt problémakör olyan megoldását kerestük, amely nagyüzemi gyártás esetén is jól alkalmazható.

Másképp kerestük a (II) képletű 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketálnak egy olyan sóját, esetleg származékát, amely stabil, könnyen preparálható, a metaciklin ill. a doxiciklin szintézisébe jól beilleszthető, és segítségével olyan technológia alakítható

ki, amely elkerüli a túlérzékeny (II) képletű hemiketál bázis preparálását.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy ha (II) képletű hemiketál bázist vízzel elegy-dő szerves oldószerben, célszerűen etanolban vagy acetonnal tömény, vizes hidrogénbromid oldattal kezelünk, akkor közel kvantitatív mennyiségben nyerjük a (III) képletű 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál hidrobromidot.

A találmányunk szerinti (III) képletű hidrobromid rendelkezik mindazon tulajdonságokkal, amelyek alkalmassá teszik arra, hogy a fent vázolt problémakör megoldásának alapjál szolgáljon.

Stabil, kedvező oldékony-sági tulajdonságai miatt könnyen preparálható, tiszta anyag. Külön előnyként jelentkezik, hogy legfeljebb egy mólnyi kristályvízzel kristályosodik, szemben a (II) képletű hemiketál bázissal, amely általában három, és ennek sósavszójával, amely két kristályvizet tartalmaz. Az alacsony víztartalom valószínűleg összefügg az új só jó stabilitási és szűrési tulajdonságai-val.

Felhasználása a doxiciklin (vagy metaciklin) szintézis dehidratáló lépésében erőteljesen lecsökkenti a szükséges veszélyes dehidratáló szer mennyiségét, amely körülmény komolyan növeli a reakció biztonságos kivitelezhetőségét, és kedvező helyzetet teremt a 11a-klór-6-demetil-6-dezoxi-6-metilén-5-hidroxi-tetraciklin vagy savaddíciós sóinak kipreparálásánál.

A (III) képletű új só különösen előnyösen használható a metaciklin, hidrogénbromid só és/vagy a doxiciklin hidrogénbromid só előállítását célzó szintézisekben, amely termékek gyógyászati szempontból azonos értékűek a megfelelő sósavszókkal.

A (III) képletű vegyület előállítására (II) képletű hemiketál bázisból egyszerűbben és olcsóbban valósítható meg, mint az általánosan ismert és használt sósavszó.

A (III) képletű új só megismerése lehetővé tette egy olyan, az (I) képletű 5-oxitetraciklinből vagy savaddíciós sóiból kiinduló szintézis kidolgozását, amely egy lépésben és üzemben jól megvalósíthatóan oldja meg a 11a-klórozást, és a sóképzést, ily módon elkerülve a (II) képletű hemiketál bázis, az eddigi ismeretek szerint kényeszerű, kipreparálását.

Találmányunk értelmében a kitermelés az (I) képletű 5-oxi-tetraciklin bázisra számolva 85—95%.

Ez az eljárás összehasonlítva az előzőekben tárgyalt 170.051 sz. magyar szabadalmi eljárással, magasabb kitermeléssel dolgozik, tekintetbe véve azt a körülményt, hogy az ott megadott kitermelési érték (78,4%) a 5-oxitetraciklin-sósavszóra vonatkozik, amelynek előállítására jó minőségű 5-oxitetraciklinből is csak 90—95%-os termeléssel oldható meg. Valójában 70,6—74,5% érték szerepel.

Az 5-oxitetraciklinből kiinduló egy lépéses szintézis sikere szempontjából igen fontos felismerés volt az, hogy az oxitetraciklin-hidrogénbromid sója oldékonysági okok miatt különösen jól használható a 11a-klórozás kiindulási anyagaként. Ez azért is érdekes, mert a tetraciklinvázas antibiotikumok szintézisében szinte kizárólag csak a megfelelő sósavas sót alkalmazzák.

Az 5-oxitetraciklin·HBr só, ellentétben a megfelelő sósavsóval, jól oldódik acetonban, így a klórozás akár vízmentes körülmények között is végrehajtható, ideális helyzetet teremtve a klórozott termék vízben jól oldódó sóinak leválasztásához.

Meg kell azonban azt is jegyeznünk, hogy az 5-oxitetraciklin·HBr só kialakítása kényesebb feladat, mint a sósavsóé.

Igen fontos szempont a megfelelő klórozószer kiválasztása is. Klórozószerként leggyakrabban N-klór-szukcinimidet használnak, gazdaságos ipari eljárás kidolgozásánál azonban a jóval olcsóbb benzol-szulfon-klór-amidnátrium (továbbiakban: Neomagnol) használatát érdemes megfontolni.

A Neomagnollal való munka azonban nem olyan egyszerű, mint N-klór-szukcinimid alkalmazása esetén.

Az 5-oxitetraciklin 11a-klórozásánál három alapvető szempontot kell figyelembe venni:

- 1.) A klórozás csak 6—8 pH tartományban játszódik le megfelelő mértékben.
- 2.) A klórozószer a lehetőségek szerint fokozatosan kell az 5-oxitetraciklinhez adagolni, mivel könnyen képződik többszörösen klórozott származék.
- 3.) A klórozás igen gyorsan játszódik le, és meglehetősen nagy hőfejlődéssel jár.

N-klór-szukcinimid használata esetén az 5-oxitetraciklin savaddíciós sójából trietil-aminnal szabadítják fel az 5-oxitetraciklin bázist, majd ezt a reakció előrehaladásával párhuzamosan adagolt N-klór-szukcinimiddel klórozzák.

A Neomagnolnál azonban más a helyzet, mivel egyazon molekula (a Neomagnol) viseli a bázikus és klórozó tulajdonságokat el nem választhatóan, ezért optimális esetben egyszerre kell összehozni a reakciópartnereket ahhoz, hogy a Neomagnol mindkét funkcióját megfelelő időben és módon tudja ellátni. Tekintettel arra, hogy mind a 11a-klórozás, mind pedig az „in situ” felszabaduló vízmentes 5-oxitetraciklin bázis átalakulása a közegben oldhatatlan 5-oxitetraciklin-dihidráttá igen gyors folyamat, a neomagnolnak a klórozás perceiben a reakció szempontjából hozzáférhetően, tehát feloldva, vagy könnyen feloldható állapotban kell jelen lennie. Mivel a Neomagnol az eddigi gyakorlat szerint közegként általánosan használt acetonban nem oldódik, megfelelő mennyiségű víz jelenlétére van szükség ahhoz, hogy a klórozás megtörténjen. A víz jelenléte azonban a klórozást közvetlenül követő sóképzést az előzőekben tárgyalt módon zavarja.

4

Munkánk során meglepő módon azt találtuk, hogy az alkoholok, különösen a metanol, amely a Neomagnolnak igen jó oldószere, kiválóan alkalmas közeg, megfelelő körülmények között, a 11a-klórozás és az azt követő sóképzés együttes megvalósításához annak ellenére, hogy a (II) és (III) képletű vegyületekre nézve nem tekinthető közömbös oldószereknek. Metanolban ugyanis a (II) és (III) képletű vegyületek a pH-tól és természetesen a hőmérséklettől függő mértékben bomlást szenvednek. A bomlási folyamat már semleges pH tartományban is jelentős; a savas tartomány felé haladva azonban csökkenő mértékű, és pH=1-nél már nem következik be. Ennek megfelelően az irodalom tanúsága szerint az 5-oxitetraciklin 11a-klórozásánál eddig még sehol sem használtak közegként metantolt.

Metanol vagy metanol-aceton elegy használata esetén a klórozás a vizes rendszerekhez képest lassúbb lefúvatású, s ennek üzemi megvalósítás esetén több előnye van. Egyrészt kisebb az időegységben felszabaduló hőmennyiség, amelynek elvezetése könnyebben megoldható, másrészt lehetőség nyílik arra, hogy a reaktánsokat az időben elhúlvá adagolják.

Emellett víz helyett metanol használata esetén a (II) képletű hemiketál sói könnyebben, kevesebb kicsapó oldószert felhasználásával nyerhetők ki szilárd formában.

Meglepve tapasztaltuk, hogy míg a klórozás víz-aceton rendszerben való kivitelezése esetén az azt követő hidrobromid só képzés 40—50°C-on játszódik le kielégítően, addig metanol-aceton használata esetén már —20 és —10°C-on is kialakul a termék hidrobromid sója, amely a reakcióelegy víz és szerves oldószertartalmától függően hidrát, vagy szerves oldószertartalmától függően kristályosan válik ki az oldatból. A vizet és szerves oldószert tartalmazó terméket szárítva, vagy 25—50°C-on etanollal vagy acetonnal kezelve a (III) képletű hidrobromidot kapjuk, tömény, vizes hidrobromidot tartalmazó etanollal kezelve a (III) képletű hidrobromid-monohidráttá jutunk.

A vizet és a szerves oldószert tartalmazó (III) képletű só nem állandó, a körülményektől függő gyorsasággal, néhány nap, esetleg néhány hét alatt a (III) képletű hidrobromid valamely hidrátjává alakul. A szerves oldószertartalmú és hidrátok infravörös szinképek alapján jól megkülönböztethetők, így a különböző formák egymásba alakulásai spektrofotometriánál jól követhetőek.

A kristályvizet tartalmazó (III) képletű terméket vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítva, vagy 70—80°C-on vákuumszáritószekrényben néhány órát tartva, víztartalma bomlás nélkül 0,1—0,2%-ra csökkenthető.

Kipreparált (II) képletű hemiketálból kiindulva, a (II) képletű 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál hidrogénbromid-

65

-sójának kialakításánál közegként előnyös acetont, alkoholokat vagy etilacetát használata. A só kialakításához a legjobb hőmérsékleti intervallum a 35–40°C. Oldékonysági okok miatt javasolt minél töményebb vizes hidrogénbromid oldatot használni.

A (III) általános képlet alá eső vegyület kristályvizet nem tartalmazó formájának dehidratálásához 1–1,5 mól, monohidrátja esetén 2 mól klórszulfonsavat használunk.

Szerves oldószer szolvátok esetén 2,5–3 mól dehidratáló ágens szükséges, de mivel a jelenlévő acetont zavarja a reakciót (reakciót a klórszulfonsavval) a (IV) képletű 11a-klór-metaciklin p-toluolszulfonátja csak 70–75%-os termeléssel nyerhető. E miatt a (III) képletű vegyület szerves oldószer szolvátját szárítással, vagy oldószeres kezeléssel a megfelelő vízmentes, vagy monohidrát formává célszerű dehidratálás előtt átalakítani.

Találmányunk részleteit a példákban ismertetjük.

1. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrogénbromidmonohidrát

55 g (0,1 mól) 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál $3\text{H}_2\text{O}$ -t felfuszpendálunk 150 ml acetontban. Keverés közben 35–40°C-on belecsepegtetünk 24 ml 52%-os vizes hidrogénbromid oldatot. A reakció exoterm, ezért hideg vizes hűtéssel biztosítjuk a kívánt 35–40°C közötti hőmérsékletet. A kiindulási anyag fokozatosan oldatba megy, s ezzel egyidőben megindul a termék kristályosodása. Ezután még 30 percig keverjük 40°C-on, majd 10°C-ra hűtve e kivált fehér kristályokat szűrjük, acetonttal mossuk és 40°C-on vákuumban szárítjuk. 53,4 g terméket kapunk, amely a számított mennyiség 90%-a.

Elemanalízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$

| | C% | H% | N% | Cl | Br |
|-----------|-------|------|------|------|-------|
| számított | 44,34 | 4,40 | 4,70 | 5,97 | 13,46 |
| talált | 45,06 | 4,41 | 4,98 | 6,05 | 13,55 |

Víztartalom (Karl-Fischer módszerrel mérve):

számított: 3,13%, talált: 3,20%.

UV-spektrum: A termék 0,01n sósavas metanolban 265 és 340 nm-nél abszorpciós maximumot mutat.

OTC szennyezés: VRK-s vizsgálattal 1%.

2. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál hidrobromidmonohidrát

55 g (0,1 mól) 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál $3\text{H}_2\text{O}$ -t felfuszpendálunk 200 ml etanolban. Keverés közben 35–40°C-on belecsepegtetünk 24 ml 52%-os vizes hidrogénbromid oldatot. A reakció exoterm, ezért hideg vizes hűtéssel biztosítjuk a kívánt 35–40°C közötti hőmérsékletet. A kiindulási anyag fokozatosan oldatba megy, és ezzel egyidőben megindul a termék kristályosodása. 30 percig 40°C-on, majd 10°C-on hűtve a kivált kristályokat szűrjük, acetonttal mos-

suk és 40°C-on vákuumban szárítjuk. 52,2 g terméket kapunk, amely a számított mennyiség 88%-a. Minősége az 1. példa szerint készült anyagával azonos.

3. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromidmonohidrát

25 g (0,05 mól) 5-hidroxi-tetraciklin-dihidrátot felfuszpendálunk 120 ml acetontban, hozzáadunk 20 ml vizet és 4 ml 63%-os vizes hidrogénbromidot. Oldatot kapunk, amelyet 15 percig kevertetünk 45°C-on, majd lehűtjük –40°C-ra. 150 ml acetonttal meghígítjük, majd a hőmérsékletét továbbra is –40°C-on tartva 10 ml (0,07 mól) trietilamint adunk hozzá, majd 2–3 perc alatt beadagolunk 6,5 g (0,064 mól) N-klór-szukcinimidet. 1–2 perc múlva 12 ml 63%-os vizes hidrogénbromiddal megsavanyítjuk, és felmelegítjük 40–50°C-ra. 40°C-on megindul a termék kristályosodása. Fél órán át kevertetjük 40–50°C-on, majd ezen a hőmérsékleten szűrjük, acetonttal mossuk, 40°C-on szárítjuk.

Tömege: 24,35 g (82%). A termék minősége az 1. példa szerint készült anyagával azonos.

4. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromidmonohidrát

25 g (0,05 mól) 5-hidroxi-tetraciklin-dihidrátot 120 ml acetont és 5 ml víz oldatában szuszpendálunk, hozzáadunk 4 ml 63%-os vizes hidrogénbromidot, majd 45°C-on kevertetjük 15 percig. Ezután lehűtjük –10°C-ra, meghígítjük 150 ml acetonttal, és továbbra is –10°C-on tartva a rendszert 10 ml (0,072 mól) trietilamint csurgatunk hozzá. Fél perc várakozás után 2–3 perc alatt 8,5 g (0,064 mól) N-klór-szukcinimidet adagolunk hozzá, majd 12 ml 63%-os vizes hidrogénbromiddal, –10°C-on, hűtés közben, megsavanyítjuk. 15 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten, hozzáadunk 5 ml vizet, majd 40–50°C-ra felmelegítve kristályosan kiválik a termék. 40–50°C-on szűrjük, acetonttal, majd kloroformmal mossuk, 40°C-on szárítjuk. Tömege: 25,24 g (85%). A termék minősége az 1. példa szerint készült anyagával azonos.

5. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromidmonohidrát 25 g (0,05 mól) 5-hidroxi-tetraciklin-dihidrátot 120 ml acetont és 4 ml víz oldatában szuszpendálnak, hozzáadunk 4 ml 65%-os vizes hidrogénbromidot, majd 45°C-on kevertetjük 15 percig. Ezután lehűtjük –40°C-ra, hígítjuk 130 ml acetonttal, majd továbbra is –40°C-on tartva a rendszert, fél perc alatt hozzácsepegtetjük 15 g (0,062 mól) benzol-szulfonklór-amid-nátrium $1,5\text{H}_2\text{O}$ 16 ml vízben és 40 ml acetontban készült oldatát. 4–5 percig kevertetjük –40°C-on, majd 12 ml 63%-os vizes hidrogénbromidot adunk hozzá, felmelegítjük 40–

50°C-ra. Fél órán át kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd a kivált kristályos terméket szűrjük, acetonnal mossuk, 40°C-on szárítjuk. Tömege: 25,5 g (86%). A termék minősége az 1. példa szerint készült anyaggal azonos.

6. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromidmonohidrát.

25 g (0,05 mól) 5-hidroxi-tetraciklin-hidrokloridot feloldunk 120 ml aceton és 13 ml víz elegyében, majd lehűtjük -20°C-ra. Beleszórunk 15 g (0,062 mól) benzolszulfon-klór-amid-nátrium-1,5H₂O (Neomagnol)-t és 3 percig kevertetjük -10(-15)°C-on. Ezután 12 ml 63%-os vizes hidrogénbromid és 150 ml aceton -10°C-ra hűtött oldatát adjuk hozzá és 15 percig ezen a hőmérsékleten kevertetjük.

Az időközben kivált nátrium-kloridot kiszűrjük, a szűretet 30 percig 45°C-on kevertetjük, amikor a termék kristályosan kiválik. 0°C-ra hűtve szűrjük, acetonnal mossuk, 40-50°C-on szárítjuk.

Tömege: 19,3 g (65%).

Minősége az 1. példa szerint készült anyaggal azonos.

7. példa

11a-klór-6-dezoxi-demetil-6-metilén-tetraciklin-p-toluol-szulfonát.

59,4 g (0,1 mól) 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromid-monohidrátot felszuszpendálunk 50 ml 98%-os hangyasav és 100 ml diklór-metán elegyében. -10°C-on a reakcióelegyhez csepegtetünk 13,3 ml (0,02 mól) klórszulfonsav 15 ml diklór-metánban készült oldatát.

3 órán át 30°C-on keverjük, majd hűtés közben, a hőmérsékletet 30°C alatt tartva 60 ml metanol csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 200 ml acetonban felvesszük és 38 g (0,2 mól) p-toluolszulfonsavat adunk hozzá. Forráspontig melegítve kiválik a termék, amelyet szűrünk, acetonnal mossuk, szárítunk.

Tömege: 63,4 g, amely a számított mennyiség 95%-a. Bp.: 181-193°C.

Elemanalízis: C₂₂H₂₁ClN₂O₈·C₇H₈O₃S·H₂O

| | C% | H% | N% | Cl | S |
|------------|-------|------|------|------|------|
| számított: | 52,21 | 4,69 | 4,20 | 5,32 | 4,81 |
| talált: | 52,53 | 4,83 | 4,33 | 5,49 | 4,62 |

Víztartalom (Karl-Fischer módszerrel mérve) számított: 2,70%, talált: 2,65%.

U.V.spektrum: A termék 0,01n sósavas metanolban 270 és 372 nm-nél abszorpciós maximumot mutat.

8. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrogénbromidaceton·1/2 H₂O.

25 g (0,05 mól) 5-hidroxi-tetraciklin-dihidrátot felszuszpendálunk 160 ml aceton és 3 ml víz oldatában, hozzáadunk 4 ml 63%-os

vizes hidrogén-bromidot, és 45°C-on kevertetjük 15 percig, majd lehűtjük -30°C-ra.

15 g (0,062 mól) benzol-szulfon-klór-amid-nátrium·1,5 H₂O (Neomagnol)-t feloldunk 50 ml metanolban, és lehűtjük -30°C-ra.

Az 5-hidroxi-tetraciklin-hidrogén-bromid-só oldatot 20-30 másodperc alatt hozzácsurgatjuk a neomagnol metanolos szuszpenziójához, miközben a hőmérséklet, hűtés nélkül, ~-10°C-ig emelkedik. Ezen a hőmérsékleten klórozunk 5 percig, miközben sűrű csapadék válik ki. Az 5 perc letelte után hozzáadunk 12 ml 63%-os vizes hidrogén-bromidot, ekkor a szilárd fázis feloldódik, a hőmérséklet ~0°C-ig emelkedik. Visszahűtjük -10°C-ra és 30 percig kevertetjük -10°C-on, majd az időközben kivált kristályos terméket szűrjük, acetonnal mossuk, szobahőmérsékleten szárítjuk.

Tömege: 28,95 g (90%).

Elemanalízis C₂₂H₂₃ClN₂O₉·HBr·C₃H₆O×
×1/2 H₂O

| | C | H | N | Cl |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| számított: | 46,7% | 4,86% | 4,36% | 5,51% |
| talált: | 46,67 | 4,78 | 4,48 | 5,40 |

| | Br |
|------------|--------|
| számított: | 12,43% |
| talált: | 12,30 |

30 Oldószertartalom gázkromatográfiás vizsgálattal

Aceton tartalom: 8,7% (számított 9,15%)

U.V. spektrum

A termék 0,01 n sósavas metanolban 265 és 340 nm-nél abszorpciós maximumot mutat.

Víztartalom (Karl-Fischer módszerrel mérve) számított: 1,40% talált: 1,30%

OTC szennyezés VRK-s vizsgálattal <1%

Mamutartalom <0,1%

9. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrogénbromidsó.

A 8. példa szerint készült anyagot (57,9 g) 200 ml abs. etanolban szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percen keresztül, majd szűrjük, kevés etanollal mossuk, szárítjuk. Tömege: 51,5 g (89%).

Analízis:

Víztartalom (Karl-Fischer módszerrel mérve) 1%

Bromid ion tartalom 13,7% (számított 13,88%)

ΣCl: 5,7% (számított 6,16%).

10. példa

11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-tetraciklin-p-toluolszulfonát.

57,6 g (0,1 mól) 11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrogénbromid-sót felszuszpendálunk 50 ml 98%-os hangyasav és 100 ml diklór-metán elegyében. -10°C-on hozzácsepegtetjük 10 ml (0,15 mól) klórszulfonsav 10 ml diklór-metánban készült oldatát. 1 órán át 0°C-on, majd 3 órán át 30°C-on kevertetjük, majd hűtés közben a hőmérsékletet

30°C alatt tartva 60 ml metanolt csepegtetünk hozzá. Így a jelenlévő hangyasavat metilformiáttá alakítva, az oldószerkeveréket ledesztilláljuk, a maradékot 230 ml acetonban felvesszük, 38 g (0,2 mól) p-toluolszulfonsavat adunk hozzá. Forráspontig melegítve kiválik a termék, amelyet 30 percnyi forralás után 10°C-ra hűtve szűrünk, acetonnal mosunk, szárítunk.

Tömege: 60 g (90%)

A termék minősége a 7. példa szerint készült anyagéval azonos.

11. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrogénbromid-monohidrát.

25 g (0,05 mól) 5-hidroxi-tetraciklin-dihidrátot felfuszpendálunk 60 ml aceton és 3 ml víz oldatában, hozzáadunk 4 ml 63%-os vizes hidrogén-bromidot, és 45°C-on kevertetjük 15 percig, majd lehűtjük -30°C-ra. 15 g (0,062 mól) benzol-szulfon-klór-amid-nátrium-1,5 H₂O (Neomagnol)-t feloldunk 50 ml metanolban, hozzáadunk 0,5 ml trietilamint és lehűtjük -40°C-ra.

Az 5-hidroxi-tetraciklin-hidrogén-bromid-só oldatot 20–30 másodperc alatt hozzácsurgatjuk a neomagnol metanolos szuszpenziójához, miközben a hőmérséklet, hűtés nélkül, ~-10°C-ig emelkedik. Ezen a hőmérsékleten klórozunk 5 percig, miközben sűrű csapadék válik ki. Az 5 perc letelte után hozzáadunk 12 ml 63%-os vizes hidrogénbromidot, ekkor a szilárd fázis feloldódik, a hőmérséklet ~0°C-ig emelkedik. Visszahűtjük -10°C-ra és 30 percig kevertetjük -10°C-on, majd az időközben kivált kristályos terméket szűrjük, acetonnal mossuk, szobahőmérsékleten szárítjuk.

Tömege: 26,9 g (90%).

A termék minősége az 1. példa szerint készült anyagéval azonos.

12. példa

11a-klór-5-oxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrogén-bromid. 1/2 H₂O-1/2 aceton 1/2 metanol.

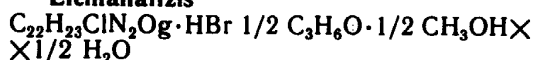
25 g (0,05 mól) 5-oxi-tetraciklin-dihidrátot szuszpendálunk 60 ml aceton és 3 ml víz oldatában szuszpendálunk, hozzáadunk 4 ml 63%-os vizes hidrogén-bromidot és 45°C-on kevertetjük 15 percig, majd lehűtjük -20°C-ra.

15 g (0,062 mól) Neomagnolt feloldunk 200 ml metanolban és lehűtjük -20°C-ra.

Az 5-oxi-tetraciklin-hidrobromid oldatot 1 perc alatt hozzáöntjük a Neomagnol metanolos oldatához erős hűtés közben úgy, hogy a hőmérséklet -10°C alatt maradjon. 4 percig klórozunk -10°C-on, majd hűtés közben 12 ml 63%-os vizes hidrogén-bromid oldatot adunk hozzá, és 30 percig kevertetjük -10°C-on. Az időközben kivált kristályokat szűrjük, -10°C-ra hűtött acetonnal mossuk, szobahőmérsékleten szárítjuk.

Tömege: 25,2 g (80%).

Elemanalízis



| | C | H | Cl | N |
|--------------|--------|-------|-------|-------|
| 5 számított: | 45,76% | 4,80% | 5,60% | 4,44% |
| talált: | 45,34% | 4,90% | 5,40% | 4,60% |
| | Br | | | |
| számított: | 12,68% | | | |
| 10 talált: | 12,40% | | | |

Víztartalom (Karl Fischer módszerrel mérve)
számított: 1,4%
talált: 1,4%

13. példa

11a-klór-5-hidroxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrogénbromid-monohidrát.

A 11. sz. példa szerint járunk el, kiindulási anyagként azonban 23 g (0,05 mól) vízmentes 5-oxi-tetraciklint használunk. A kapott termék mennyisége és minősége a 11. példában megadottal azonos.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

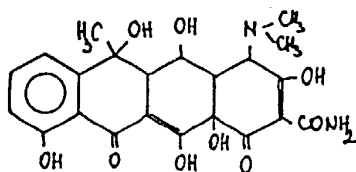
- 15 1.) Eljárás (III) képletű 11a-klór-5-oxi-tetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromid, annak hidrátja és/vagy szerves oldószer szolvátja, valamint abból kívánt esetben (IV) képletű 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-oxitetraciklin és sói előállítására (I) képletű 5-oxitetraciklinből, vagy hidrátjából savaddíciós só képzéssel, majd annak víz és vízzel elegyedő szerves oldószer jelenlétében pH=
- 20 =6–8 értéken benzol-szulfon-klór-amid-nátriummal (neomagnol) vagy N-klór-szukcinimiddel való klórozásával, majd a kapott (II) képletű 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál, illetve hidrátja hidrogén-halogén-savval való reagáltatásával, és a kapott sónak
- 25 adott esetben klórszulfonsavból és hangyasavból képezett dehidratáló eleggyel történő dehidratálásával, *azzal jellemezve*, hogy (I) képletű 5-oxitetraciklinből vagy hidrátjából
- 30 vizes sósavval vagy előnyösen hidrogén-bromiddal acetonban hidrohalegenid sőt, előnyösen hidrobromidot képezünk, amelyet izolálás nélkül klórozunk — hidrobromid esetében metanol jelenlétében —, a kapott (II) képletű 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál — előnyösen a reakcióelegyből való izolálás nélkül — tömény, vizes hidrogén-bromiddal kezeljük (-20)–(+60)°C-on és a
- 35 kristályosan leváló (III) képletű 11a-klór-5-oxitetraciklin-6,12-hemiketál-hidrobromid hidrátját és/vagy szerves oldószer szolvátját izoláljuk, a kapott termékről — kívánt esetben — a kristályvizet és/vagy az oldószer szolvátot eltávolítjuk, majd — kívánt esetben — a (III) képletű hemiketál-hidrobromidra számított 1–2 mól dehidratáló
- 40 eleggyel dehidratáljuk és a (IV) képletű 11a-klór-6-dezoxi-6-demetil-6-metilén-5-oxitetraciklint sója formájában izoláljuk.
- 45 2.) Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a klórozáshoz használt reakcióelegy víztartalma 0–10 tf%.
- 50
- 55
- 60
- 65

3.) Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5-oxitetraciklin-hidrobromidot metanol:aceton 1:1 elegyében benzol-szulfon-klór-amid-nátriummal klórozunk, majd a kapott (II) képletű 11a-klór-5-

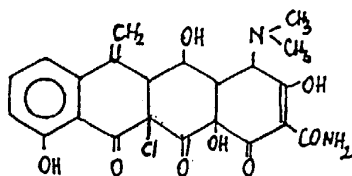
5-oxitetraciklin-6,12-hemiketált izolálás nélkül (-20°C)—($+10^{\circ}\text{C}$)-on tömény vizes hidrogén-bromiddal kezeljük és a kristályosan leváló (III) képletű só hidrátját és/vagy szolvátját izoláljuk.

I lap rajz képletekkel

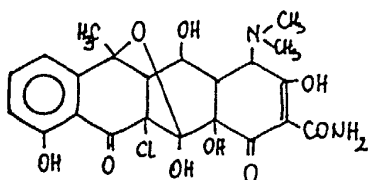
Int.Cl₅ C 07 C 233/58



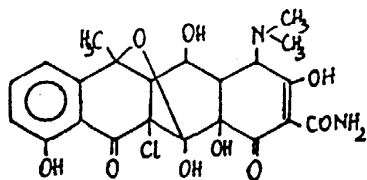
(I)



(IV)



(II)



60

(III)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 950. Nyomdaipari vállalat, Ungvár