(12) **PATENT**

(19) NO (11) **335304** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07K 9/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C07K 1/00 (2006.01)
C07K 1/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20040779	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.08.23 PCT/US2002/26831
(22)	Inng.dag	2004.02.23	(85)	Videreføringsdag	2004.02.23
(24)	Løpedag	2002.08.23	(30)	Prioritet	2001.08.24, US, 314711
(41)	Alm.tilgj	2004.02.23			
(45)	Meddelt	2014.11.10			

(73) Innehaver Theravance Inc, 901 Gateway Boulevard, US-CA94080 SOUTH SAN FRANCISCO, USA
(72) Oppfinner Junning Lee, 822 San Carlos Avenue, US-CA94018 EL GRANADA, USA
Jyanwei Liu, 681 Endicott Drive, US-CA94087 SUNNYVALE, USA
(74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av glykopeptidderivater**

(56) Anførte publikasjoner
WO 0157071 A2
US 2002022590 A1
US 6392012 B1

(57) Sammendrag

Det er beskrevet fremgangsmåter for fremstilling av glykopeptidantibiotikaderivater som har en aminoholdige sidekjede. Flertrinnnsprosessen gjennomføres i en enkelt reaksjonsbeholder uten isolering av reaksjonsmellomprodukter.

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot nye fremgangsmåter for fremstilling av derivater av glykopeptidantibiotika. Nærmere bestemt er foreliggende oppfinnelse rettet mot flertrinnsprosesser for fremstilling av derivater av glykopeptidantibiotika som har en aminoholdig sidekjede, hvor trinnene gjennomføres i en enkelt reaksjonsbeholder uten isolasjon av mellomreaksjonsproduktene.

Bakgrunn

Glykopeptider (for eksempel dalbaheptider) er en velkjent klasse av antibiotika som fremstilles av forskjellige mikroorganismer (se "Glycopeptide Antibiotics", redigert av R. Nagarajan, Marcel Dekker, Inc., New York (1994)). Mange syntetiske derivater av slike glykopeptider er også kjente innen teknikken og disse derivatene rapporteres typisk å ha forbedrede egenskaper relativt til naturlig forekommende glykopeptider, innbefattende forbedret antibakteriell aktivitet. For eksempel beskriver WO 00/39156, publisert 6. juli 2000, forskjellige glykopeptidderivater som har en heteroatomholdig sidekjede, innbefattende derivater som har en aminoholdig sidekjede. Disse derivatene med aminoholdige sidekjeder er spesielt nyttige som antibiotika og som mellomprodukter for fremstilling av ytterligere glykopeptidderivater.

WO 0157071 A2 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av glykopeptider som omfatter at et glykopeptid i et første trinn gjennomgår en reduktiv alkylering. Imidlertid gjennomføres denne fremgangsmåten ikke i en enkelt reaksjonsbeholder uten isolering av mellomreaksjonsprodukter slik at en forbedret effektivitet og et forbedret utbytte oppnås.

US 2002022590 A1 og US 6392912 B1 beskriver lignende fremgangsmåter for fremstilling av glykopeptider slik som vancomycin omfattende et reduktivt alkyleringstrinn. Det resulterende alkylerte produktet renses ved utfelling og/eller reversfase HPLC. Noen avbeskyttelse foretas ikke og fremgangsmåten gjennomføres ikke i en enkelt reaksjonsbeholder uten isolering av mellomreaksjonsprodukter.

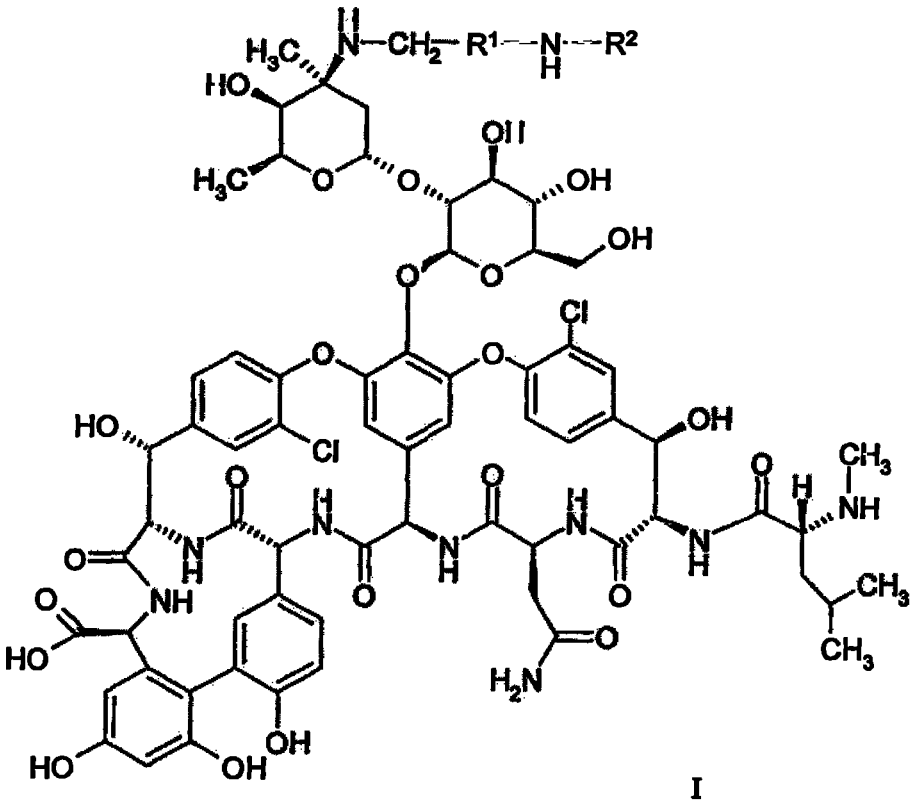
Det eksisterer følgelig et behov for nye effektive fremgangsmåter som er nyttige for fremstilling av glykopeptidderivater som har en aminoholdig sidekjede.

Sammenfatning av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye fremgangsmåter for fremstilling av derivater av glykopeptidantibiotika som har en aminoholdig sidekjede. Blant andre fordeler gjennomføres foreliggende fremgangsmåte i en enkelt reaksjonsbeholder uten

isolering av mellomreaksjonsprodukter, og genererer derved mindre avfall og forbedrer den samlede effektiviteten og utbyttet av fremgangsmåten sammenlignet med tidligere fremgangsmåter.

Nærmere bestemt er foreliggende oppfinnelse, ifølge ett trekk, rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I:



I

hvori

R^1 er valgt fra gruppen bestående av C_{1-10}-alkylen, C_{2-10}-alkenylen og C_{2-10}-alkynylen;

R^2 er valgt fra gruppen bestående av C_{1-20}-alkyl, C_{2-20}-alkenyl, C_{2-20}-alkynyl, C_{3-8}-sykloalkyl, C_{5-8}-sykloalkenyl, C_{6-10}-aryl, C_{2-9}-heteroaryl, C_{2-9}-heterosyklisk, $-R^a-Cy^1$, $-R^a-Ar^1-Ar^2$, $-R^a-Ar^1-R^b-Ar^2$, $-R^a-Ar^1-O-R^b-Ar^2$;

R^a er valgt fra gruppen bestående av C_{1-10}-alkylen, C_{1-10}-alkenylen og C_{1-10}-alkynylen;

R^b er valgt fra gruppen bestående av C_{1-6}-alkylen, C_{1-6}-alkenylen og C_{1-6}-alkynylen;

Cy^1 er valgt fra gruppen bestående av C_{3-8}-sykloalkyl, C_{5-8}-sykloalkenyl, C_{6-10}-aryl, C_{2-9}-heteroaryl, C_{2-9}-heterosyklisk;

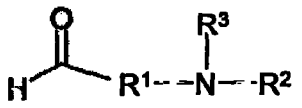
Ar^1 og Ar^2 er uavhengig valgt fra C_{6-10}-aryl og C_{2-9}-heteroaryl;

hvor hver aryl, heteroaryl og heterosyklisk gruppe eventuelt er substituert med 1 til 3 substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkoksy, halogen, hydroksy, nitro og trifluormetyl, og hver heteroaryl og heterosyklisk gruppe inneholder fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen eller svovel;

eller salter derav;

hvor fremgangsmåten omfatter:

(a) kombinasjon av vancomycin eller et salt derav med en forbindelse av formel II:



II

hvori R^1 og R^2 er som definert her; og R^3 er en aminlabil beskyttende gruppe; i nærvær av en base for å danne en reaksjonsblanding;

(b) surgjøring av reaksjonsblandingen fra trinn (a) med en syre;

(c) reaksjonsblandingen fra trinn (b) bringes i kontakt med et reduserende middel;

(d) reaksjonsblandingen fra trinn (c) bringes i kontakt med et amin for å tilveiebringe en forbindelse av formel I eller et salt derav

hvori trinn (a), (b), (c) og (d) gjennomføres i en enkelt reaksjonsbeholder uten isolering av mellomproduktene.

I fremgangsmåten ovenfor er R^1 fortrinnsvis C_{1-6}-alkylen. Mer foretrukket er R^1 C_{1-2}-alkylen. Enda mer foretrukket er R^1 $-CH_2-$.

R^2 er fortrinnsvis C_{6-14}-alkyl. Mer foretrukket er R^2 C_{8-12}-alkyl. Enda mer foretrukket er R^2 n-decyl.

I fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er R^3 en aminobeskyttende gruppe som fjernes ved behandling med et amin (det vil si et nukleofilt amin). Fortrinnsvis er R^3 en gruppe av formel (A):

W-OC(O)- (A)

hvor *W* er valgt fra gruppen bestående av 9-fluorenylmetyl, 3-indenylmetyl, benz[f]-inden-3-ylmetyl, 17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenylmetyl, 2,7-di-tert-butyl[9-(10,10-diokso-10,10,10-tetrahydrotioksantyl)]metyl, 1,1-dioksobenzo[b]tiofen-2-ylmetyl, hvor 9-fluorenylmetylgruppen eventuelt er substituert med 1-3 substituenter valgt fra gruppen bestående av C_{1-6}-alkyl, halogen, nitro og sulfo.

Fortrinnsvis er *W* 9-fluorenylmetyl, hvor 9-fluorenylmetylgruppen eventuelt er substituert med 1 til 3 substituenter valgt fra gruppen bestående av C_{1-6}-alkyl, halogen, nitro og sulfo. Mer foretrukket er W 9-fluorenylmetyl.

I trinn (a) av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er den anvendte basen fortrinnsvis et tertiært amin. Mer foretrukket er basen diisopropyletylamin.

I trinn (b) er den anvendte basen fortrinnsvis trifluoreddiksyre eller eddiksyre.

I trinn (c) er reduksjonsmidlet fortrinnsvis et amin/borankompleks. Mer foretrukket er det reduserende midlet pyridin/boran eller tert-butylamin/boran.

I trinn (d) er det anvendte aminet fortrinnsvis ammoniumhydroksid eller et primært amin. Mer foretrukket er aminet ammoniumhydroksid, metylamin eller tert-butylamin.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye fremgangsmåter for fremstilling av glykopeptid-derivater som har en aminoholdig sidekjede. Når slike prosesser beskrives har betegnelsene de følgende betydningene, med mindre annet er angitt.

Definisjoner

Betegnelsen "alkyl" refererer til en enverdig mettet hydrokarbongruppe som kan være lineær eller forgrenet. Med mindre definert på annen måte inneholder slike alkylgrupper typisk fra 1 til 20 karbonatomer. Representative alkylgrupper omfatter eksempelvis metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-heksyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, n-decyl og lignende.

Betegnelsen "alkenyl" refererer til en enverdig, umettet hydrokarbongruppe som kan være lineær eller forgrenet og som har minst én, og typisk 1, 2 eller 3 karbon-karbon-dobbeltbindinger. Med mindre definert på annen måte inneholder slike alkenylgrupper typisk fra 2 til 20 karbonatomer. Representative alkenylgrupper omfatter eksempelvis etenyl, n-propenyl, isopropenyl, n-but-2-enyl, n-heks-3-enyl og lignende.

Betegnelsen "alkynyl" refererer til en enverdig, umettet hydrokarbongruppe som kan være lineær eller forgrenet og som har minst én, og typisk 1, 2 eller 3 karbon-karbon-trippelbindinger. Med mindre definert på annen måte inneholder slike alkenylgrupper typisk fra 2 til 20 karbonatomer. Representative alkenylgrupper omfatter eksempelvis etynyl, n-propynyl, n-but-2-ynyl, n-heks-3-ynyl og lignende.

Betegnelsen "alkylen" refererer til en toverdig, mettet hydrokarbongruppe som kan være lineær eller forgrenet. Med mindre definert på annen måte inneholder slike alkylen-grupper typisk fra 1 til 10 karbonatomer. Representative alkylengrupper omfatter eksempelvis metylen, etan-1,2-diyl ("etylen"), propan-1,2-diyl, propan-l,3-diyl, butan-1,4-diyl, pentan-1,5-diyl og lignende.

Betegnelsen "alkenylen" refererer til en toverdig, umettet hydrokarbongruppe som kan være lineær eller forgrenet og som har minst én, og typisk 1, 2 eller 3 karbon-karbon-dobbeltbindinger. Med mindre definert på annen måte inneholder slike alkenylen-grupper typisk fra 2 til 10 karbonatomer. Representative alkenylengrupper omfatter eksempelvis eten-1,2-diyl, prop-1-en-l,2-diyl, prop-1-en-1,3-diyl, but-2-en-1,4-diyl og lignende.

Betegnelsen "alkynylen" refererer til en toverdig, umettet hydrokarbongruppe som kan være lineær eller forgrenet og som har minst én, og typisk 1, 2 eller 3 karbon-karbon-trippelbindinger. Med mindre definert på annen måte inneholder slike alkynylengrupper typisk fra 2 til 10 karbonatomer. Representative alkynylengrupper omfatter eksempelvis etyn-1,2-diyl, prop-1-yn-1,2-diyl, prop-1-yn-1,3-diyl, but-2-yn-1,4-diyl og lignende.

Betegnelsen "alkoksy" refererer til en gruppe av formelen -O-R, hvor R er alkyl som definert ovenfor. Representative alkoksygrupper omfatter eksempelvis metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, sek-butoksy, isobutoksy, tert-butoksy og lignende.

Betegnelsen "aryl" refererer til et enverdig, aromatisk hydrokarbon som har en enkelt ring (for eksempel fenyl) eller kondenserte ringer (for eksempel naftalen). Med mindre de er definert på annen måte inneholder slike arylgrupper typisk fra 6 til 10 karbonring-atomer. Representative arylgrupper omfatter eksempelvis fenyl og naftalen-1-yl, naftalen-2-yl og lignende.

Betegnelsen "sykloalkyl" refererer til en enverdig, mettet karbosyklisk hydrokarbon-gruppe. Med mindre de er definert på annen måte inneholder slike sykloalkylgrupper typisk fra 3 til 10 karbonatomer. Representative sykloalkylgrupper omfatter eksempel-vis syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og lignende.

Betegnelsen "sykloalkenyl" refererer til en enverdig, umettet karbosyklisk hydrokarbon-gruppe inneholdende minst én karbon-karbondobbeltbinding i den karbosykliske ringen. Med mindre de er definert på annen måte inneholder slike sykloalkenylgrupper typisk fra 5 til 10 karbonatomer. Representative sykloalkenylgrupper omfatter eksempelvis syklopent-3-en-1-yl, sykloheks-1-en-1-yl og lignende.

Betegnelsen "halogen" refererer til fluor, klor, brom og jod; fortrinnsvis klor, brom og jod.

Betegnelsen "heteroaryl" refererer til en enverdig, aromatisk gruppe som har en enkelt ring eller to kondenserte ringer og som i ringen inneholder minst ett heteroatom (typisk 1 til 3 heteroatomer) valgt fra nitrogen, oksygen eller svovel. Med mindre de er definert på andre måter inneholder slike heteroarylgrupper typisk fra 5 til 10 ringatomer totalt. Representative heteroarylgrupper omfatter eksempelvis enverdige spesies av pyrrol, imidazol, tiazol, oksazol, furan, tiofen, triazol, pyrazol, isoksazol, isotiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin, triazin, indol, benzofuran, benzotiofen, benzimidazol, benzotiazol, kinolin, isokinolin, kinazolin, kinoksalin og lignende, hvor tilknytnings-punktet er ved et hvilket som helst tilgjengelig karbon- eller nitrogenringatom.

Betegnelsen "heterosyklus" eller "heterosyklisk" refererer til en enverdig, mettet eller umettet (ikke-aromatisk) gruppe som har en enkelt ring eller flere kondenserte ringer og

som i ringen inneholder minst et heteroatom (typisk 1 til 3 heteroatomer) valgt fra nitrogen, oksygen eller svovel. Med mindre de er definert på annen måte inneholder slike heterosykliske grupper typisk fra 2 til 9 ringatomer totalt. Representative heterosykliske grupper omfatter eksempelvis enverdige spesies av pyrrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, piperidin, 1,4-dioksan, morfolin, tiomorfolin, piperazin, 3-pyrrolin og lignende, hvor tilknytningspunktet er ved et hvilket som helst tilgjengelig karbon- eller nitrogenringatom.

Betegnelsen "vancomycin" anvendes her på en måte som kjent innen teknikken for å vise til glykopeptidantibiotikumet kjent som vancomycin. Se for eksempel R. Nagarajan, "Glycopeptide Antibiotics", Marcel Dekker, Inc. (1994) og referanser som er sitert deri. Betegnelsen "N^{van}" refererer til substitusjon ved vancosaminnitrogenatomet av vancomycin. Denne stillingen betegnes også som N3"-stillingen av vancomycin.

Betegnelsen "salt" når den anvendes i forbindelse med en forbindelse som her omtales, refererer til et salt av forbindelsen avledet fra en uorganisk eller organisk base eller fra en uorganisk eller organisk syre. Salter avledet fra uorganiske baser omfatter aluminium, ammonium, kalsium, kobber, jern(III), jern(II), litium, magnesium, mangan(III), mangan(II), kalium, natrium, sink og lignende. Spesielt foretrukket er ammonium-, kalsium-, magnesium-, kalium- og natriumsalter. Salter avledet fra organiske baser omfatter salter av primære, sekundære og tertiære aminer, innbefattende substituerte aminer, sykliske aminer, naturlig forekommende aminer og lignende, så som arginin, betain, kaffein, kolin, N,N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminoetanol, 2-dimetylaminoetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin, morfolin, piperazin, piperadin, polyaminharpikser, prokain, puriner, teobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin og lignende. Salter avledet fra syrer omfatter eddiksyre, askorbinsyre, benzensulfonsyre, benzosyre, kamfosulfonsyre, sitronsyre, etansulfonsyre, fumarsyre, glukonsyre, glukuronsyre, glutaminsyre, hippursyre, hydrobromsyre, hydroklorsyre, isetioninsyre, melkesyre, laktobionsyre, maleinsyre, eplesyre, mandelsyre, metansulfonsyre, mucinsyre, naftalensulfonsyre, nikotinsyre, salpetersyrling, pamoinsyre, pantotensyre, fosforsyre, ravsyre, svovelsyre, vinsyre, p-toluensulfonsyre og lignende. Spesielt foretrukket er sitronsyre, hydrobromsyre, hydroklorsyre, maleinsyre, fosforsyre, svovelsyre og vinsyrer.

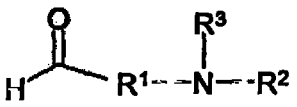
Betegnelsen "beskyttende gruppe" eller "blokkerende gruppe" refererer til en gruppe som når den knyttes kovalent til en funksjonell gruppe så som en amino, hydroksyl, tiol,

karboksyl, karbonyl og lignende, forhindrer den funksjonelle gruppen fra å undergå uønskede reaksjoner, men som tillater den funksjonelle gruppen å regenereres (det vil si avbeskyttes eller avblokkeres) ved behandling av den beskyttende gruppen med en egnet reagens. Representative, beskyttende grupper er for eksempel beskrevet i T. W. Greene og P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3. utg., 1999, John Wiley and Sons, N.Y.

Betegnelsen "aminlabil beskyttende gruppe" refererer til en beskyttende gruppe som fjernes ved behandling med et egnet amin.

Prosessbetingelser

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse gjennomføres i en enkelt reaksjonsbeholder i flere trinn. Det første av disse trinnene omfatter kombinasjon av én ekvivalent av vancomycin eller et salt derav, med én eller flere ekvivalenter av et aldehyd av formel II:



II

hvor R^1, R^2 og R^3 er som definert ovenfor; og et overskudd av en egnet base i et inert fortynningsmiddel for å danne en reaksjonsblanding. Fortrinnsvis anvendes fra ca. 1 til ca. 2 ekvivalenter av aldehydet i dette trinnet av fremgangsmåten; mer foretrukket ca. 1,1 til ca. 1,2 ekvivalenter. I denne reaksjonsblandingen antas det å dannes en blanding av iminer og/eller hemiaminaler mellom aldehydet og de basiske nitrogenatomene av vancomycin, det vil si vancosaminnitrogenatomet og det N-terminale (leucinyl) nitrogenatomet.

Dette første trinnet av foreliggende fremgangsmåte gjennomføres typisk ved en temperatur varierende fra ca. 0 °C til ca. 75 °C, fortrinnsvis ved rundt romtemperatur (det vil si ca. 20-25 °C) i ca. 1 til ca. 24 timer, fortrinnsvis i ca. 6 til 12 timer, eller inntil dannelse av iminet og/eller hemiaminalet er i det vesentlige fullført.

Dette trinnet av fremgangsmåten og de gjenværende trinnene gjennomføres typisk i et inert fortynningsmiddel. Fortrinnsvis er det inerte fortynningsmidlet N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidinon, acetonitril/vann og lignende eller blandinger derav.

En hvilken som helst egnet base anvendes i dette trinnet for å nøytralisere vancomycinsaltet og for å lette dannelse av iminet og/eller hemiaminalet, innbefattende organiske baser, så som aminer, alkalimetallkarboksylatsalt (det vil si natriumacetat og lignende) og uorganiske baser, så som alkalimetallkarbonater (det vil si litiumkarbonat, kaliumkarbonat og lignende). Fortrinnsvis er basen anvendt i dette trinnet et tertiært amin som eksempelvis omfatter trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin og lignende. En foretrukket base er diisopropyletylamin. Basen anvendes typisk i et molart overskudd relativt til vancomycin. Fortrinnsvis anvendes basen i en mengde varierende fra ca. 1,5 til ca. 3 ekvivalenter basert på vancomycin; mer foretrukket ca. 1,8 til 2,2 ekvivalenter.

Når dannelsen av imin og/eller hemiaminalblandingen er i det vesentlige fullført, surgjøres reaksjonsblandingen med et overskudd av syre. En hvilken som helst egnet syre kan anvendes i dette trinnet av fremgangsmåten, innbefattende eksempelvis karboksylsyrer (for eksempel eddiksyre, trikloreddiksyre, sitronsyre, maursyre, trifluoreddiksyre, metansulfonsyre, toluensulfonsyre og lignende), mineralsyrer (for eksempel saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre) og lignende. Fortrinnsvis er syren anvendt i dette trinnet, trifluoreddiksyre eller eddiksyre. Syren tilsettes typisk i et molart overskudd relativt til vancomycin (og basen). Fortrinnsvis anvendes syren i en mengde varierende fra ca. 3 til ca. 6 ekvivalenter basert på vancomycin; mer foretrukket ca. 3,5 til 5,5 ekvivalenter.

Selv om det ikke foreligger noen ønske om å begrenses av teori antas det at syren selektivt hydrolyserer iminet og/eller hemiaminalet dannet ved det N-terminale aminet av vancomycin fremfor iminet og/eller hemiaminalet dannet ved vancosaminnitrogenatomet. Dette surgjøringstrinnet gjennomføres typisk ved en temperatur varierende fra ca. 0 °C til ca. 30 °C, fortrinnsvis ved ca. 25 °C, i ca. 0,25 til ca. 2 timer, fortrinnsvis i ca. 0,25 til ca. 1,5 timer. Fortrinnsvis tilsettes et polart, protisk oppløsningsmiddel under dette trinnet omfattende eksempelvis metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etylenglykol og lignende. Alternativt kan et blandet polart, protisk/ikke-protisk oppløsningsmiddel anvendes, så som metanol/tetrahydrofuran, metanol/1,2-dimetoksyetan og lignende.

Etter surgjøringstrinnet bringes reaksjonsblandingen så i kontakt med et reduserende middel for å redusere iminet og/eller hemiaminalet. Et hvilket som helst egnet reduserende middel kan anvendes i dette trinnet av fremgangsmåten, som er kompatibelt med funksjonaliteten til stede i glykopeptidet. For eksempel omfatter egnede reduserende midler natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid, sinkborhydrid, natriumtriacetoksy-

borhydrid, pyridin/boran, tert-butylamin/boran, N-metylmorfolin/boran, ammoniakk/-boran, dimetylamin/boran, trietylamin/boran, trimetylamin/boran og lignende. Foretrukne reduserende midler er amin/borankomplekser, så som pyridin/boran og tert-butylamin/boran.

Dette reduksjonstrinnet av fremgangsmåten gjennomføres typisk ved en temperatur varierende fra ca. 0 °C til ca. 30 °C, fortrinnsvis ved ca. 25 °C, i ca. 0,5 til ca. 24 timer, fortrinnsvis i ca. 1 til ca. 6 timer, eller inntil reduksjonen er i det vesentlige fullført. Fortrinnsvis er et polart, protisk oppløsningsmiddel til stede under dette reduksjonstrinnet. Det polare, protiske oppløsningsmidlet tilsettes fortrinnsvis under surgjøringstrinnet beskrevet ovenfor.

I motsetning til tidligere fremgangsmåter isoleres produktet av den reduktive alkyleringsprosessen ikke, men reaksjonsblandingen bringes i kontakt med et amin for å fjerne den beskyttende gruppen (det vil si R^3) fra mellomproduktet. Et hvilket som helst egnet amin kan anvendes i dette trinnet av fremgangsmåten. Representative aminer egnede for bruk, omfatter eksempelvis metylamin, etylamin, tert-butylamin, trietylamin, piperidin, morfolin, ammoniumhydroksid og lignende. Foretrukne aminer er metylamin, tert-butylamin og ammoniumhydroksid.

Dette avbeskyttelsestrinnet av fremgangsmåten gjennomføres typisk ved en temperatur varierende fra ca. 0 °C til ca. 60 °C, fortrinnsvis ved ca. 40 °C til ca. 45 °C, i ca. 2 til ca. 60 timer, fortrinnsvis i ca. 3 til ca. 10 timer, eller inntil reaksjonen er i det vesentlige fullført. Den resulterende forbindelsen av formel I isoleres lett og renses ved konvensjonelle fremgangsmåter, så som utfelling og/eller reversfase-HPLC.

Aldehydene av formel II anvendt i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er vel kjente innen teknikken og er enten kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter ved anvendelse av kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer og konvensjonelle reagenser. Se for eksempel WO 00/39156, publisert 6. juli 2000, som beskriver forskjellige fremgangsmåter for fremstilling av slike aldehyder.

Blant andre fordeler tilveiebringer fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse forbedret selektivitet, det vil si reduktiv alkylering ved vancosaminaminogruppen favoriseres fremfor reduktiv alkylering ved N-terminalen (for eksempel leucinyl-gruppen) ved et forhold på minst 10:1, mer foretrukket 20:1. Fordi flertrinnsfremgangsmåten i tillegg gjennomføres i en enkelt reaksjonsbeholder uten isolering av reaksjons-

mellomproduktene, er fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse mer effektiv, tilveiebringer et høyere utbytte og genererer mindre avfall enn tidligere kjente fremgangsmåter.

Glykopeptidderivatene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige som antibiotika og som mellomprodukter for fremstillingen av antibiotika. Se for eksempel US-patentsøknad nr. 09/470 209, inngitt 22. desember 1999, og US-patentsøknad nr. 09/847 042, inngitt 1. mai 2001.

Ytterligere detaljer vedrørende fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet i de etterfølgende eksemplene som er ment å illustrere oppfinnelsen.

EKSEMPLER

I eksemplene nedenfor har forkortelsene følgende betydninger. En hvilken som helst forkortelse som ikke er definert, har den generelt aksepterte betydningen. Med mindre annet er angitt er alle temperaturer i grader celsius (°C).

DIPEA	=	diisopropyletylamin
DMF	=	N,N-dimetylformamid
DMSO	=	dimetylsulfoksid
ekv.	=	ekvivalent
Fmoc	=	9-fluorenylmetoksykarbonyl
TFA	=	trifluoreddiksyre

I de følgende eksemplene ble vancomycin-hydrokloridsemihydrat innkjøpt fra Alpharma Inc., Fort Lee, NJ 07024 (Alpharma AS, Oslo, Norge). Andre reagenser og reaktanter er tilgjengelige fra Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI 53201.

Eksempel A

Fremstilling av N-Fmoc-decylaminoacetaldehyd

Trinn A Fremstilling av N-Fmoc-2-(n-decylamino)etanol

2-(n-decylamino)etanol (2,3 g, 11 mmol, 1,1 ekvivalenter) og DIPEA (2,0 ml, 11 mmol, 1,1 ekvivalenter) ble oppløst i metylenklorid (15 ml) og avkjølt i et isbad. 9-fluorenylmetylkloroformat (2,6 g, 10 mmol, 1,0 ekvivalenter) i metylenklorid (15 ml) ble tilsatt, blandingen ble omrørt i 30 min, deretter vasket med 3 N saltsyre (50 ml) to ganger og mettet natriumbikarbonat (50 ml). De organiske bestanddelene ble tørket over

magnesiumsulfat og oppløsningsmidlene ble fjernet under redusert trykk. N-Fmoc-2-(n-decylamino)etanol (4,6 g, 11 mmol, 108 %) ble anvendt uten ytterligere rensing.

Trinn B Fremstilling av N-Fmoc-2-(n-decylamino)acetaldehyd

Til en oppløsning av oksalylklorid (12,24 ml) og metylenklorid (50 ml) ved -35 til -45 °C ble det tilsatt DMSO (14,75 g) i metylenklorid (25 ml) i løpet av 20 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 min ved -35 to -45 °C. En oppløsning av N-Fmoc-2-(n-decylamino)etanol (20,0 g) i metylenklorid (70 ml) ble tilsatt i løpet av 25 min og deretter omrørt i 40 min ved -35 til -45 °C. Trietylamin (21,49 g) ble deretter tilsatt og blandingen ble omrørt i 30 min ved -10 til -20 °C. Reaksjonsblandingen ble stoppet med vann (120 ml), etterfulgt av konsentrert svovelsyre (20,0 g) mens den indre temperaturen ble holdt ved 0-5 °C. Det organiske laget ble isolert og vasket med 2 % svovelsyre (100 ml), etterfulgt av vann (2 x 100 ml). Den organiske oppløsningen ble destillert under vakuum ved 60 °C til ca. 100 ml. Heptan (100 ml) ble tilsatt, temperaturen av oljebadet ble hevet til 80 °C og destillasjonen ble fortsatt inntil restvolumet var 100 ml. Mer heptan (100 ml) ble tilsatt og destillasjonen ble gjentatt til et volum på 100 ml. Oppvarmingsbadet ble erstattet med et kaldt vannbad ved 15 °C. Badet ble langsomt avkjølt til 5 °C i løpet av 20 min for å starte utfellingen av produktet. Oppslemmingen ble deretter avkjølt til -5 til -10 °C og oppslemmingen ble omrørt i 2 timer. Faststoffet ble deretter samlet på en Büchner-trakt og vasket med kald (-5 °C) heptan (2 x 15 ml). Det våte faststoffet ble tørket i vakuum for å gi aldehydet i overskriften.

Eksempel 1

Fremstilling av N^{van}-2-(n-decylamino)etyl-vancomycin-hydroklorid

Til en omrørt blanding av 20 g (13,46 mmol) vancomycin-hydroklorid og 6,526 g (15,48 mmol) N-Fmoc-2-(n-decylamino)acetyldehyd ble det tilsatt 130 ml N,N-dimetylformamid og 4,7 ml (26,92 mmol) N,N-diisopropyletylamin. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 15 timer, og 75 ml metanol og 4,15 ml trifluoreddiksyre (53,84 mmol) ble trinnvis tilsatt ved 0 °C. Blandingen ble omrørt i 1 time og 1,93 ml (15,48 mmol) boranpyridinkompleks ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 4 timer ved 0 °C og 80 ml (161,52 mmol) 2 M metylamin i metanol ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 50 timer, avkjølt til 0 °C og vann (350 ml) ble dråpevis tilsatt. Blandingen ble surgjort til pH 3,60 ved langsom tilsetning av 11 ml konsentrert saltsyre og utfelling fant sted. Blandingen ble omrørt i ytterligere 30 min og den ble deretter filtrert gjennom en Büchner-trakt. Den resulterende, våte kaken ble vasket med vann (2 x 200 ml) og

tørket i vakuum i 16 timer for å gi 9,8 g rått N^{van}-2-(n-decylamino)etylvancomycin-hydroklorid.

Eksempel 2

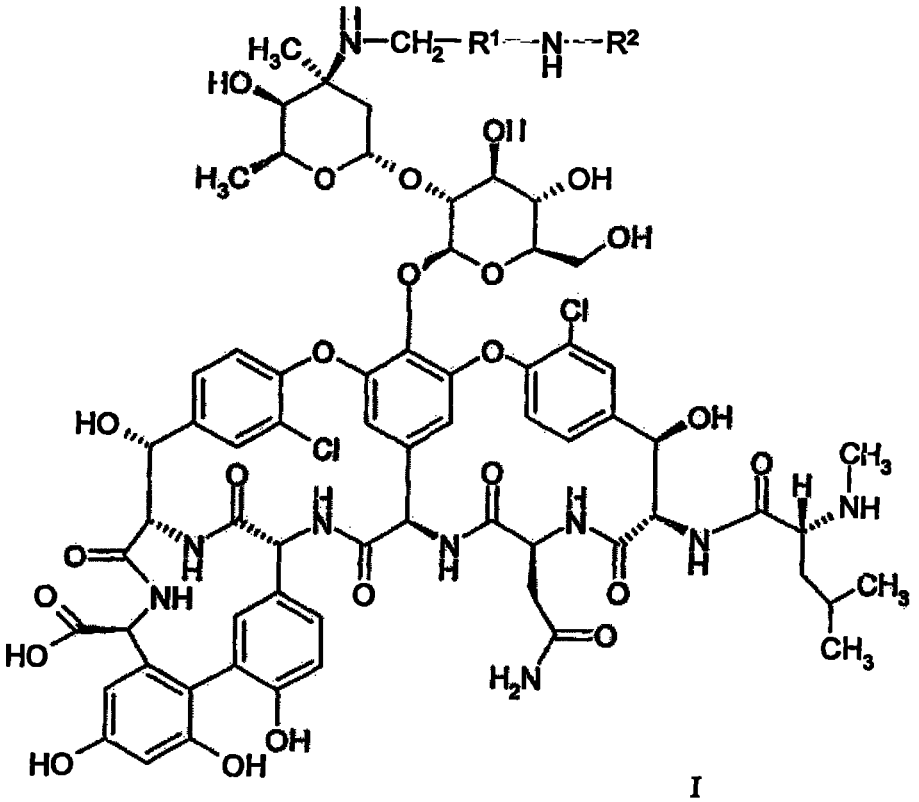
Fremstilling av N^{van}-2-(n-decylamino)etylvancomycin-hydroklorid

Til en 1 liters trehalset, rundbunnet kolbe utstyrt med en mekanisk rører, et termometer og en nitrogenbobler ble det tilsatt 180 ml N,N-dimetylformamid (DMF). Under omrøring ble det trinnvis tilsatt 6,75 g (0,0160 mol) N-Fmoc-2-(n-decylamino)acetyldehyd og 25 g (0,0168 mol) vancomycin-hydroklorid. Tilsatstrakten ble renset med 20 ml DMF og deretter ble det tilsatt 5,85 ml (0,0336 mol) N,N-diisopropyletylamin. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 6-8 timer mens temperaturen ble holdt ved 20-25 °C. Metanol (95 ml) ble tilsatt i én porsjon og deretter ble det tilsatt 5,2 ml (0,0672 mol) trifluoreddiksyre i løpet av 1 min. Blandingen ble omrørt i 0,25 timer og deretter ble det tilsatt 1,39 g (0,016 mol) boran-tert-butylamin-kompleks til reaksjonsblandingen i én porsjon. Tilsatstrakten ble renset med 5 ml metanol og den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Tert-butylamin (10,6 ml, 0,101 mol) ble tilsatt i én porsjon og den resulterende blandingen ble omrørt ved 40-42 °C i ca. 7 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og 140 ml 0,5 N HCl ble tilsatt, etterfulgt av 600 ml av en 10 % saltvannsoppløsning ved romtemperatur. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer ved 20-25 °C, og deretter avkjølt til 10 °C og omrørt i 1 time. Den resulterende utfellingen ble samlet ved å anvende en 12,5 cm Büchner-trakt ved filtrering av reaksjonsblandingen over et tidsrom på ca. 90 min. Den våte kaken ble vasket med kaldt vann (2 x 50 ml) og suget tørr i 5 timer. Det resulterende materialet ble tilsatt til 200 ml acetonitril under omrøring i 2 timer ved 20-25 °C. Den resulterende oppslemmingen ble filtrert gjennom en 8 cm Büchner-trakt og den samlede våte kaken ble vasket med acetonitril (2 x 25 ml) og tørket under husvakuum (ca. 25 mm Hg) i 13 timer for å gi 31,1 g rått N^{van}-2-(n-decylamino)etylvancomycin-hydroklorid.

Patentkrav

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I:



I

hvori

R^1 er valgt fra gruppen bestående av C_{1-10}-alkylen, C_{2-10}-alkenylen og C_{2-10}-alkynylen;

R^2 er valgt fra gruppen bestående av C_{1-20}-alkyl, C_{2-20}-alkenyl, C_{2-20}-alkynyl, C_{3-8}-sykloalkyl, C_{5-8}-sykloalkenyl, C_{6-10}-aryl, C_{2-9}-heteroaryl, C_{2-9}-heterosyklisk, $-R^a-Cy^1$, $-R^a-Ar^1-Ar^2$, $-R^a-Ar^1-R^b-Ar^2$, $-R^a-Ar^1-O-R^b-Ar^2$;

R^a er valgt fra gruppen bestående av C_{1-10}-alkylen, C_{1-10}-alkenylen og C_{1-10}-alkynylen;

R^b er valgt fra gruppen bestående av C_{1-6}-alkylen, C_{1-6}-alkenylen og C_{1-6}-alkynylen;

Cy^1 er valgt fra gruppen bestående av C_{3-8}-sykloalkyl, C_{5-8}-sykloalkenyl, C_{6-10}-aryl, C_{2-9}-heteroaryl, C_{2-9}-heterosyklisk;

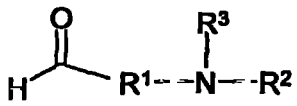
Ar^1 og Ar^2 er uavhengig valgt fra C_{6-10}-aryl og C_{2-9}-heteroaryl;

hvor hver aryl, heteroaryl og heterosyklisk gruppe eventuelt er substituert med 1 til 3 substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkoksy, halogen, hydroksy, nitro og trifluormetyl, og hver heteroaryl og heterosyklisk gruppe inneholder fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen eller svovel;

eller salter derav;

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

(a) kombinasjon av vancomycin eller et salt derav med en forbindelse av formel II:



II

hvori R^1 og R^2 er som definert ovenfor; og R^3 er en aminlabil beskyttende gruppe; i nærvær av en base for å danne en reaksjonsblanding;

(b) surgjøring av reaksjonsblandingen fra trinn (a) med en syre;

(c) blandingen fra trinn (b) bringes i kontakt med et reduserende middel;

(d) reaksjonsblandingen fra trinn (c) bringes i kontakt med et amin for å tilveiebringe en forbindelse av formel I eller et salt derav,

hvori trinn (a), (b), (c) og (d) gjennomføres i en enkelt reaksjonsbeholder uten isolering av mellomproduktene.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 er C_{1-6}-alkylen.

3.
Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 er $-CH_2-$.

4.
Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av krav 1-3, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^2 er C_{6-14}-alkyl.

5.
Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^2 er n-decyl.

6.
Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av krav 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^3 er en gruppe av formel (A):

$$W\text{-OC(O)-} \qquad (A)$$

hvori *W* er valgt fra gruppen bestående av 9-fluorenylmetyl, 3-indenylmetyl, benz[f]-inden-3-ylmetyl, 17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenylmetyl, 2,7-di-tert-butyl[9-(10,10-diokso-10,10,10-tetrahydrotioksantyl)]metyl, 1,1-dioksobenzo[b]tiofen-2-ylmetyl, hvor 9-fluorenylmetylgruppen eventuelt er substituert med 1-3 substituenter valgt fra gruppen bestående av C_{1-6}-alkyl, halogen, nitro og sulfo.

7.
Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at *W* er 9-fluorenylmetyl, hvor 9-fluorenylmetylgruppen eventuelt er substituert med 1 til 3 substituenter valgt fra gruppen bestående av C_{1-6}-alkyl, halogen, nitro og sulfo.

8.
Fremgangsmåte ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at *W* er 9-fluorenylmetyl.

9.
Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av krav 1-8, k a r a k t e r i s e r t v e d at basen i trinn (a) er et tertiært amin.

10.
Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at basen i trinn (a) er diisopropyletylamin.

11.
Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av krav 1-10, k a r a k t e r i s e r t v e d at syren i trinn (b) er trifluoreddiksyre eller eddiksyre.

12.
Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av krav 1-11, k a r a k t e r i s e r t v e d at det reduserende midlet i trinn (c) er amin/borankompleks.

13.
Fremgangsmåte ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at det reduserende midlet i trinn (c) er pyridin/boran eller tert-butylamin/boran.

14.
Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av krav 1-13, k a r a k t e r i s e r t v e d at aminet i trinn (d) er ammoniumhydroksid eller et primært amin.

15.
Fremgangsmåte ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at aminet i trinn (d) er ammoniumhydroksid, metylamin eller tert-butylamin.

16.
Fremgangsmåte ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t v e d at aminet i trinn (d) er tert-butylamin.

17.
Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at:

R^1 er $-CH_2-$;

R^2 er n-decyl;

R^3 er *W*-OC(O)-, hvor *W* er 9-fluorenylmetyl;

basen i trinn (a) er diisopropyletylamin;

syren i trinn (b) er trifluoreddiksyre eller eddiksyre;

det reduserende midlet i trinn (c) er pyridin/boran eller tert-butylamin/boran; og

aminet i trinn (d) er ammoniumhydroksid, metylamin eller tert-butylamin.

18.
Fremgangsmåte ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at det reduserende midlet i trinn (c) er tert-butylamin/boran; og aminet i trinn (d) er tert-butylamin.