

(19) C2 (11) 55412 (13) UA

(98) вул. Л.Первомайського, 11, кв. 45, м. Київ, 01023

(85) 1998-12-14

(74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)

(45) [2003-04-15]

(43) null

(24) 2003-04-15

(22) 1997-05-13

(12) null

(21) 98126445

(46) 2003-04-15

(86) 1997-05-13 PCT/FR97/00840

(30) 96/05966 1996-05-14 FR

(54) СПОСІБ ІЗОМЕРИЗАЦІЇ МЕТИЛЬНОГО РАДИКАЛА В ПОЛОЖЕННІ 10 ПОХІДНИХ ЕРИТРОМІЦИНУ СПОСОБ ИЗОМЕРИЗАЦИИ МЕТИЛЬНОГО РАДИКАЛА В ПОЛОЖЕНИИ 10 ПРОИЗВОДНЫХ ЭРИТРОМИЦИНА A METHOD FOR METHYL RADICAL ISOMERIZATION IN THE POSITION OF 10 ERYTHROMYCINE DERIVATIVES

(56) EP, A1, 0 676 409, 11.10.1995, кл. C07H 17/08 1

(71)

(72) FR БЕНЕДЕТТИ Іаннік FR БЕНЕДЕТТИ Іаннік FR БЕНЕДЕТТИ Іаннік FR ЛАГУАРДА Жак FR ЛАГУАРДА Жак FR ЛАГУАРДА Жак FR ШОЛЬ Жак FR ШОЛЬ Жак FR ШОЛЬ Жак

(73) FR АВЕНТИС ФАРМА С.А. FR АВЕНТИС ФАРМА С.А. FR AVENTIS PHARMA S.A.

Объектом изобретения является способ изомеризации соединения формулы (1A), в которой или X и Y вместе образуют радикал 3-оксо, или X представляет собой атом водорода, а Y представляет собой или радикал (a), в котором R₂ представляет собой OH или O-ацил, или O-алкил, или NH₂, R₁ представляет собой атом водорода или метил, Z представляет собой водород или ацил, R представляет собой атом водорода, радикал NH₂ или радикал (CH₂)_nAr, NH(CH₂)_nAr или N=CH(CH₂)_nAr, в форме изомера 10^α или смеси изомеров 10^α и 10^β, которое подвергают действию основного агента, чтобы получить соответствующее соединение (1), в котором метильный радикал в положении 10 находится в положении β.

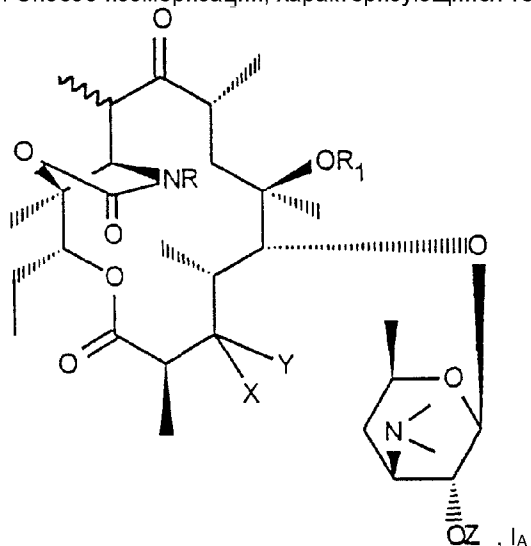
, (1A)

(a).

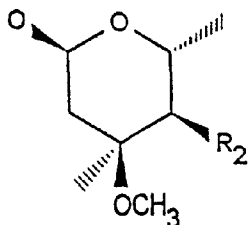
Об'єктом винаходу є спосіб ізомеризації сполуки формули (1А), в якій чи Х і Y разом утворюють радикал 3-оксо, чи Х являє собою атом водню, а Y являє собою чи радикал (а), в якому R₂ являє собою ОН чи О-ацил, чи О-алкіл, чи NH₂, R₁ являє собою атом водню або метил, Z являє собою водень або ацил, R являє собою атом водню, радикал NH₂ або радикал (CH₂)_nAg, NH(CH₂)_nAg або N=CH(CH₂)_nAg, у формі ізомеру 10^α або суміші ізомерів 10^α і 10^β, що піддають дії основного агента, для одержання відповідної сполуки (1), у якій метильний радикал в положенні 10 знаходиться в положенні β.

(a).

1. Способ изомеризации, характеризующийся тем, что соединение формулы (I_A):



в которой X и Y вместе образуют радикал 3-оксо, или X представляет собой атом водорода, а Y представляет собой радикал:

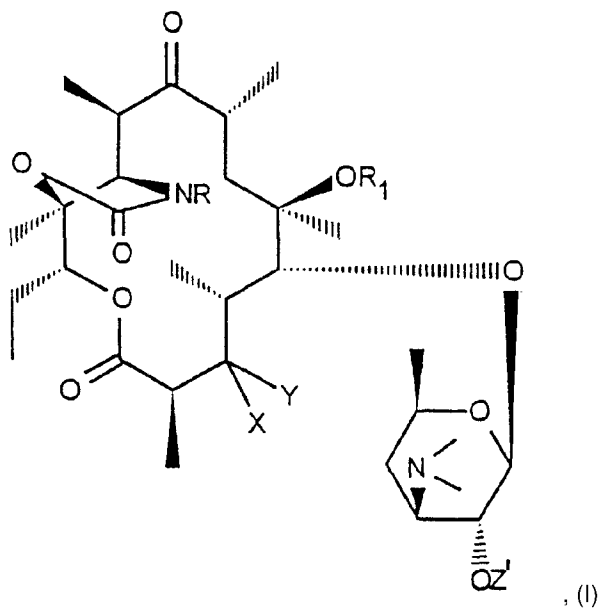


в котором R₂ представляет собой гидроксил или радикал О-ацил, включающий от 2 до 20 атомов углерода, или радикал О-алкил, включающий от 2 до 20 атомов углерода, или радикал NH₂,

R₁ представляет собой атом водорода или метил,

Z представляет собой водород или ацил, включающий от 2 до 20 атомов углерода,

R представляет собой атом водорода, радикал NH₂ или радикал (CH₂)_nAr, NH(CH₂)_nAr или N=CH(CH₂)_nAr, где n является целым числом от 1 до 6, а Ar представляет собой арил или гетероарил, который может быть замещенным, в форме изомера 10^α или смеси изомеров 10^α и 10^β, подвергают действию основного агента, чтобы получить соответствующее соединение формулы (1), в котором метильный радикал в положении 10 находится в положении β:



и в котором R, R₁, X и Y сохраняют свои предыдущие значения, а Z¹ представляет собой атом водорода или ацил, включающий от 2 до 20 атомов углерода.

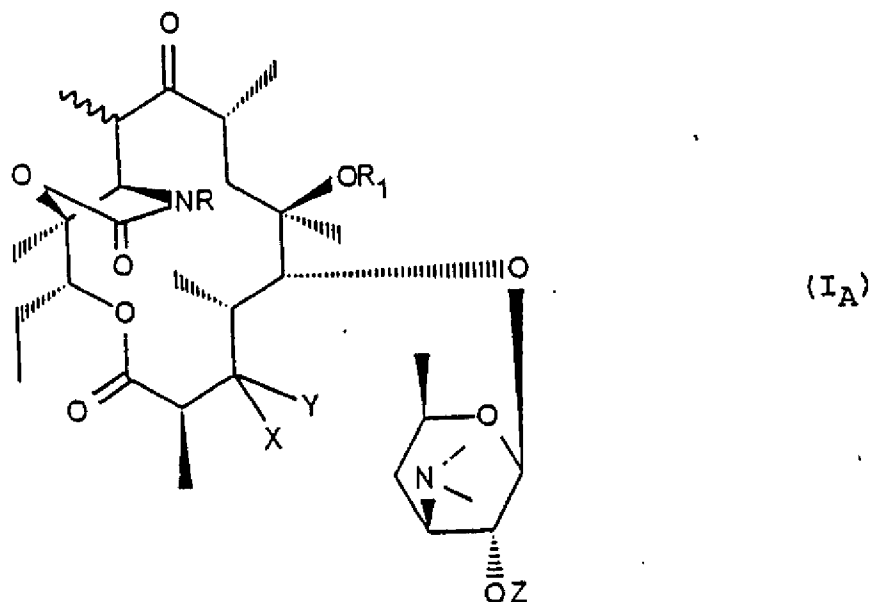
2. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что его осуществляют в присутствии основного агента, а Z и Z¹ представляют собой атом водорода.

3. Способ по одному из п. 1 или 2, **отличающийся** тем, что основным агентом является гидроксид калия.

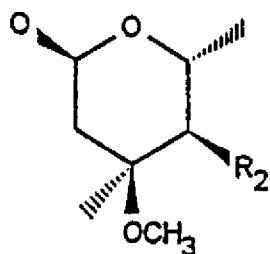
4. Способ по одному из п. 1 или 2, **отличающийся** тем, что основным агентом является гидроксид или бромид тетрабутиламмония или щелочной карбонат, например, карбонат натрия или калия, или гидроксид натрия, или 1,8-диазацикло[5-4-0]ундец-7-ен, или трикалийный фосфат, или метилат натрия.
5. Способ по одному из пп. 1 - 4, **отличающийся** тем, что его осуществляют в растворителе, которым может являться тетрагидрофуран, 1-метил-2-пирролидинон в водном растворе, хлорид метилена или спирт, и получают соответствующее соединение, в котором Z^1 представляет собой атом водорода или ацил, включающий от 2 до 20 атомов углерода.
6. Способ по п. 5, **отличающийся** тем, что его осуществляют в метаноловом растворителе.
7. Способ по одному из пп. 1 - 6, в котором R представляет собой радикал NH_2 .
8. Способ по одному из пп. 1 - 7, в котором R_1 представляет собой метил.
9. Способ по одному из пп. 1 - 8, **отличающийся** тем, что X и Y вместе образуют радикал 3-оксо.
10. Способ по одному из пп. 1 - 9, в котором Z и Z^1 представляют собой атом водорода.

Изобретение относится к новому способу изомеризации метильного радикала в положении 10 производных эритромицина.

Объектом изобретения является способ изомеризации, заключающийся в том, что соединение формулы (1A):



в которой X и Y вместе образуют радикал 3-оксо, или X представляет собой атом водорода, а Y представляет собой или радикал:

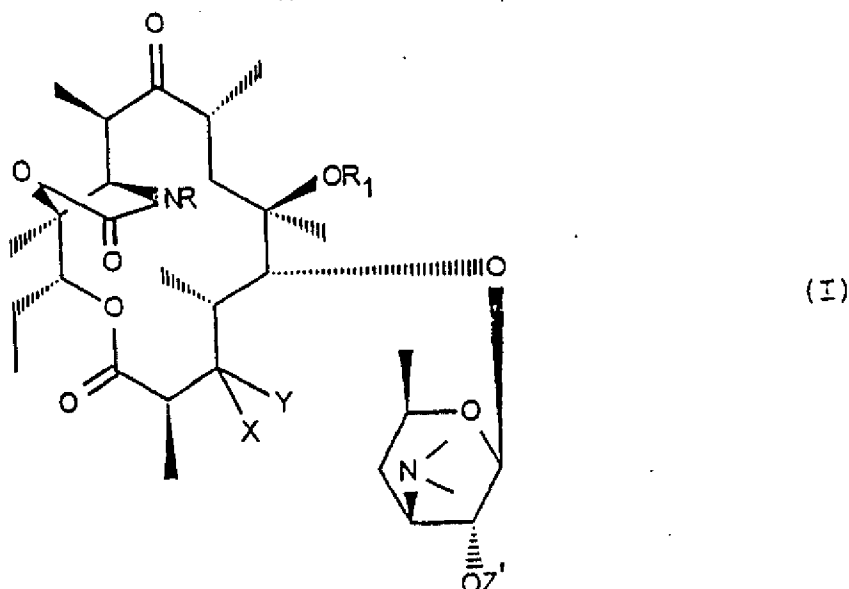


в которой R₂ представляет собой гидроксил или O-ацил, включающий от 2 до 20 атомов углерода, или O-алкил, включающий от 2 до 20 атомов углерода, или радикал NH₂,

– R₁ представляет собой атом водорода или метил,

– Z представляет собой водород или ацил, включающий от 2 до 20 атомов углерода,

– R представляет собой атом водорода, радикал NH₂ или радикал (CH₂)_nAr, NH(CH₂)_nAr или N=CH(CH₂)_nAr, где n является целым числом от 1 до 6, а Ar представляет собой арил или гетероарил, который может быть замещен, в форме изомера 10α или смеси изомеров 10α и 10β подвергают действию основного агента, чтобы получить соответствующее соединение формулы (1), в котором метильный радикал в положении 10 находится в положении β:

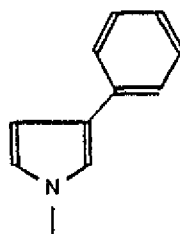
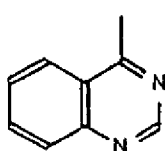
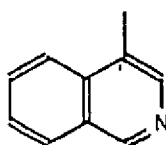
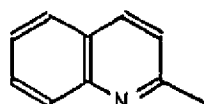
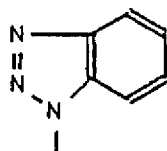
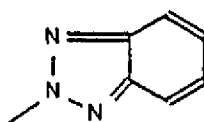
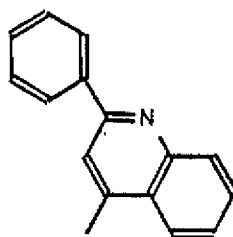
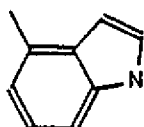
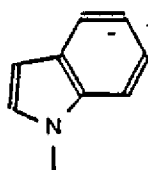
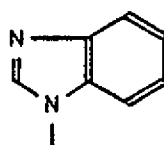
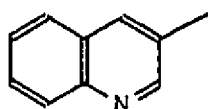
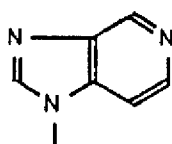
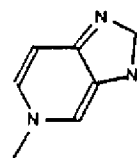
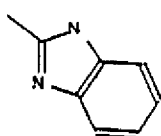
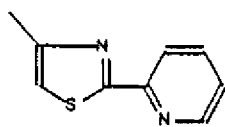
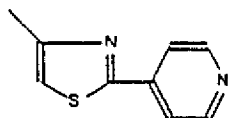
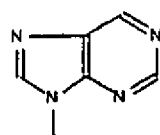
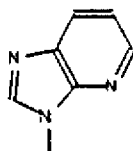
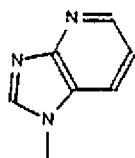
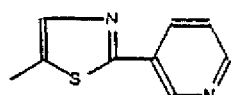
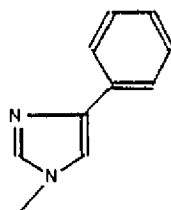
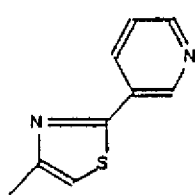
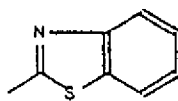
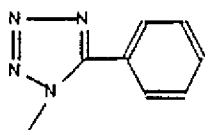
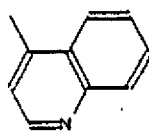
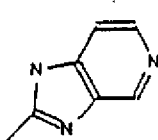
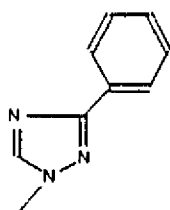
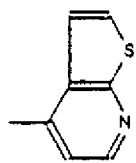


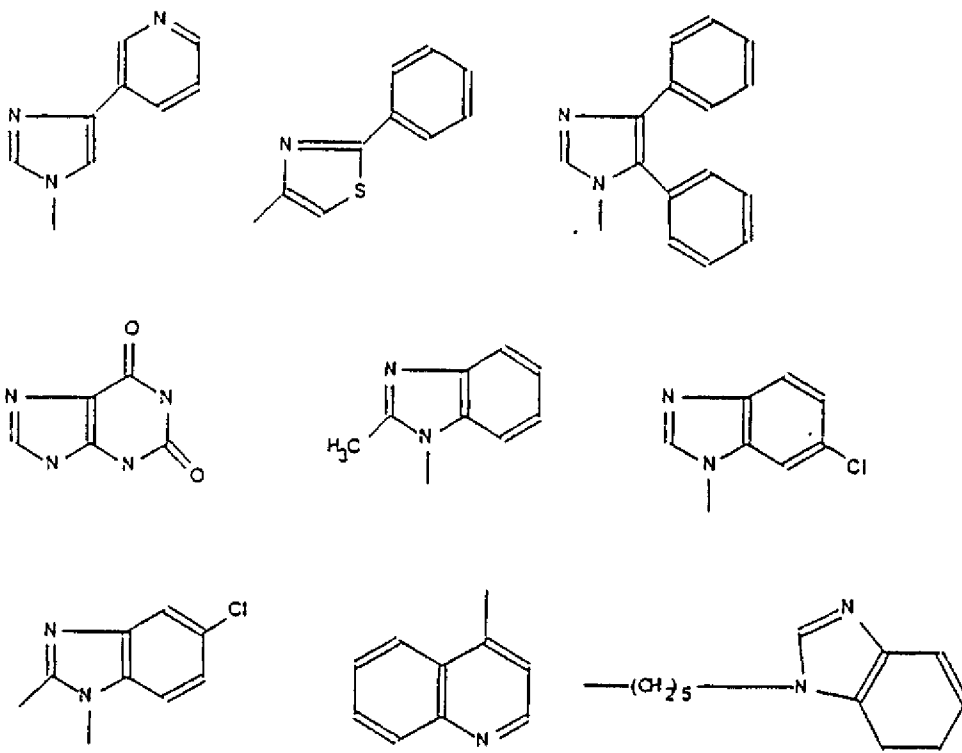
и в котором R, R₁, X и Y сохраняют предыдущие значения, а Z' представляет собой атом водорода или ацил, включающий от 2 до 20 атомов углерода.

Ацил является, предпочтительно, ацетилом, пропионом, бутилом, изобутилом, н-валерилом, изовалерилом, трет-валерилом и пивалилом или бензилом.

Под арилом подразумевают, преимущественно, фенил или нафтил, под гетероарилом подразумевают радикал, включающий один или несколько гетероатомов, выбранных, предпочтительно, из кислорода, серы или азота; это может быть тиенил, фурил, пирролил, тиазолил, оксазолил, имидазолил, тиадиазолил, пиразолил или изоксазолил; пиридил, пиридазинил или пиразинил; индолил, бензофурил, бензотиенил, хинолинил или пиридил-имидазолил.

В качестве гетероарила можно назвать, например, следующие радикалы:





В частности, объектом изобретения является способ, заключающийся в том, что его осуществляют в присутствии основного агента, предпочтительно в каталитическом количестве, а Z и Z¹ представляют собой атом водорода.

Основным агентом является, предпочтительно, гидроксид калия или гидроксид тетраалкиламмония, например, гидроксид или бромид тетрабутиламмония, или ДБУ (1,8-диазабицикло[5-4-0]ундец-7-ен), или щелочной карбонат, например, карбонат натрия или калия, или гидроксид натрия, или трикалийный фосфат, или метилат натрия.

В некоторых случаях может понадобиться добавление агента переноса фазы, например, бромида тетрабутиламмония.

Более специально, объектом изобретения является способ, заключающийся в том, что его осуществляют в растворителе, которым может, например, являться тетрагидрофуран, 1-метил-2-пирролидон в водном растворе, хлорид метилена, и в особенности, спирт, в частности, метанол, и таким образом получают соответствующее соединение, в котором Z¹ представляет собой атом водорода или ацил, включающий от 2 до 20 атомов углерода.

В частности, объектом изобретения являются:

способ изомеризации соединений формулы (1A) в соединения формулы (1), где R представляет собой радикал NH₂,

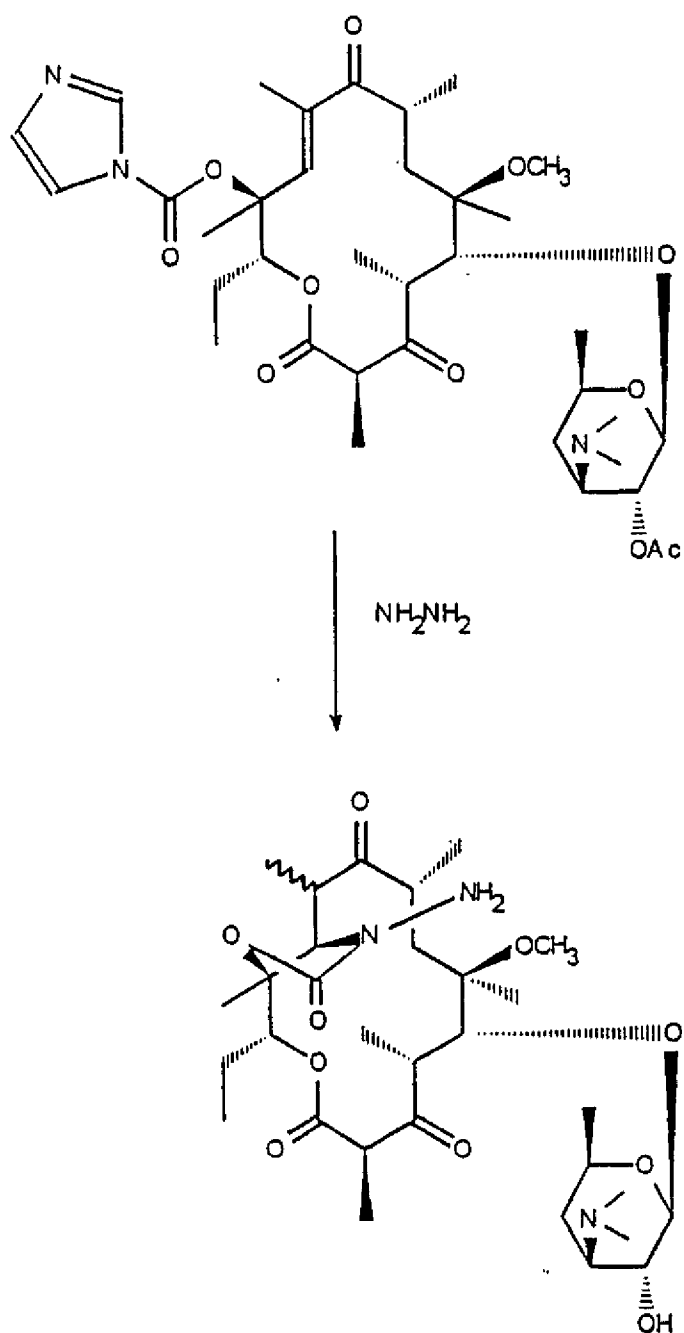
способ изомеризации соединений формулы (1A) в соединения формулы (1), где R₁ представляет собой метил,

способ изомеризации соединений формулы (1A) в соединения формулы (1), где X и Y вместе образуют радикал 3-оксо,

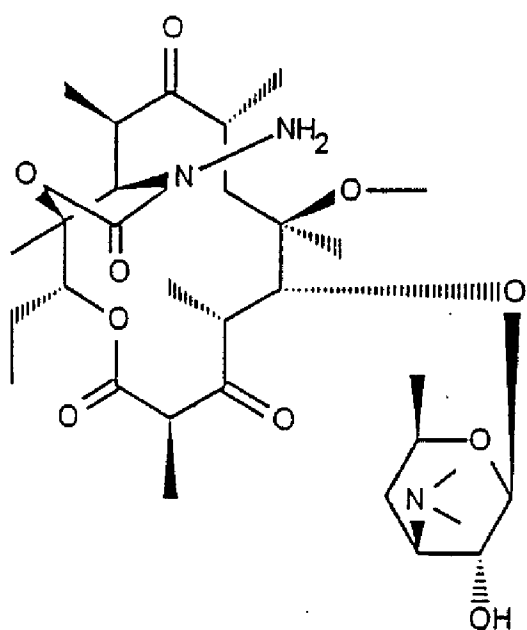
способ изомеризации соединений формулы (1A) в соединения формулы (1), где Z и Z¹ представляют собой атом водорода.

Таким образом, изобретение относится к способу, который позволяет превратить соединения формулы (1A), в которых метильный радикал в положении 10 находится в форме изомера 10α или смеси 10α и 10β, в соединения формулы (1), в которых метильный радикал в положении 10 находится в форме изомера 10β. В ходе образования цепочки по положению 11, 12, получают смесь изомеров 10α и 10β;

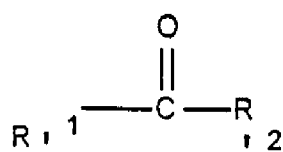
Таким образом, если следовать способу, описанному в патенте EP 676409, приходят к следующей реакции:

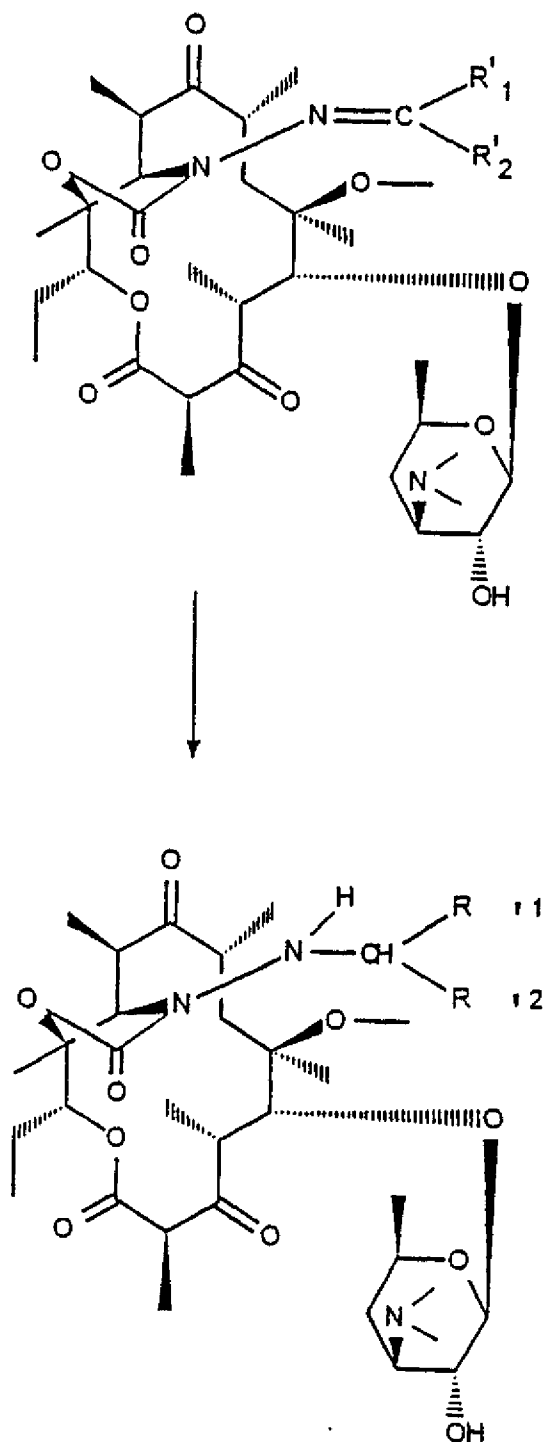


Полученный продукт (1A) представляет собой смесь изомеров α и β , как указано в примере 1 патента EP 676409. Продукт 10 β является продуктом, обладающим хорошими антибиотическими свойствами; он также позволяет получать другие антибиотические продукты, описанные и заявленные в заявке 676409, согласно способу.



+





Хорошими антибиотическими свойствами обладают соединения, в которых метильный радикал в положении 10 находится в форме изомера β .

Следовательно, с промышленной точки зрения представляет интерес изомеризация продукта 10 α или смесей 10 α и 10 β в продукт 10 β .

Способ согласно изобретению позволяет, в частности, изомеризовать в изомер 10 β продукты формулы (1А), в которых R является радикалом NH_2 , продукты, в которых R является атомом водорода или продукты, в которых R является радикалом $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ или $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, где n и Ar сохраняют свои указанные выше значения.

Эти продукты описаны, например, в заявках ЕР 676409, ЕР 638584, ЕР 680967, ЕР 0596802, ЕР 487411.

Следующие примеры являются иллюстрацией изобретения, но не ограничивают его.

Пример 1

В 2мл метанола растворяют 0,1г изомера 10 α соединения 11, 12-дидеокси-3-де((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12, 11-(оксикарбонил(гидрозоно)эритромицина (полученного по способу, описанному в европейской заявке 0676409, продукт В, изомер 10S) и добавляют 10мкл метанолового раствора (10%) гидроксида калия. Взбалтывают в течение ночи при 20°C и наблюдают образование изомера 10 β . Этот изомер 10 β характеризуется своим спектром ЯМР.

Выход реакции изомеризации составляет порядка 90%.

Действуя как в примере 1, получили изомер 10 β продукта примера 1, используя 0,5г изомера 10 α :

- метанол 10 объемов; 0,11мл раствора (10%) гидроксида калия в метаноле,
- метанол 10 объемов; 26мкл раствора (40%) гидроксида тетрабутиламмония в воде,
- метанол 10 объемов; 0,13мл раствора (40%) гидроксида тетрабутиламмония в воде,
- метанол (20% воды) 10 объемов; 0,11мл раствора (10%) КОН в метаноле,
- метанол (20% воды) 10 объемов; 26мкл раствора (40%) гидроксида тетрабутиламмония в воде,
- метанол (20% воды) 10 объемов; 0,13мл раствора (40%) гидроксида тетрабутиламмония в воде,
- метанол (20% воды) 10 объемов; ДБУ 30мкл.

Пример 2: Из смеси изомеров $\alpha + \beta$

В трехгорловую колбу 1000мл, оснащенную взбалтывающим устройством, термометрическим зондом и устройством для подачи азота с продувкой, вводят:

- смесь изомеров $\alpha + \beta$ 37, 8г

Соединения 11, 12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексепиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил)гидразоноэритромицина

(изомер α =15,8г; изомер β =22г)

- чистый безводный метанол

- метаноловый (10%) раствор гидроксида калия.

Взбалтывают в течение 20ч при 20-22°C.

С помощью ВЭЖХ проверяют исчезновение изомера 10 α (<2%), потом вводят, контролируя температуру 20-22°C с помощью водно-ледяной бани:

- деминерализованную воду

приводят pH к 10 с помощью достаточного количества уксусной кислоты

(около 0,250мл), взбалтывают 3ч при 20-22°C, охлаждают до 0-2°C, взбалтывают 1ч при 0-2°C, удаляют

влагу клерованием с помощью:

деминерализованной воды с $t = 20^\circ\text{C}$.

Высушивают в вентилируемом термощафе при 30°C в течение 16 часов.

Получают чистый изомер β : 32,6г.

Выход: 86,2% по отношению к смеси $\alpha + \beta$.

Пример 3:

В 1 мл метанола растворяют 0,2 г смеси изомеров 10 α и 10 β соединения 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексепиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил)гидразоноэритромицина (% β / α =0,24) и добавляют 50мкл метанолового раствора (10%) гидроксида калия. Взбалтывают 16 часов при 20°C и наблюдают превращение изомера 10 α в изомер 10 β (% β / α =21).

Пример 4:

(В 0,5мл метанола растворяют 0,1г смеси изомеров 10 α и 10 β 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексепиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил)гидразоноэритромицина (% β / α =0,24) и добавляют 0,25моля на моль (1,8-диазабицикло[5-4-0]ундец-7-ена.

Взбалтывают 16 часов при 20°C и наблюдают превращение изомера 10 α в изомер 10 β .

(% β / α =16,3)

Пример 5:

В 0,5мл дихлорметана растворяют 0,1г смеси изомеров 10 α и 10 β 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексепиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил)гидразоноэритромицина (% β / α =0,24) и добавляют 1моль на моль (1,8-диазабицикло [5-4-0]ундец-7-ена. Взбалтывают 16 часов при 20°C и наблюдают превращение изомера 10 α в изомер 10 β .

(% β / α =2,6).

Пример 6:

В 2мл метанола растворяют 0,1г смеси изомеров 10 α и 10 β 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексепиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил)гидразоноэритромицина (% β / α =0,24) и добавляют 1 моль на моль карбоната калия. Взбалтывают 16 часов при 20°C и наблюдают превращение изомера 10 α в изомер 10 β . (% β / α = 49).

Пример 7

В 2мл метанола растворяют 0,1г смеси изомеров 10 α и 10 β 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексепиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил)гидразоноэритромицина (% β / α =0,24) и добавляют 1 моль на моль фосфата калия. Взбалтывают 16 часов при 20°C и наблюдают превращение изомера 10 α в изомер 10 β . (% β / α =10,2).

Пример 8

В 2мл метанола растворяют 0,1г смеси изомеров 10 α и 10 β 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибогексепиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил)гидразоноэритромицина (% β / α =0,24) и добавляют 0,2моль на моль бромида тетрабутиламмония и 0,2моль на моль карбоната натрия. Взбалтывают 16 часов при 20°C и наблюдают превращение изомера 10 α в изомер 10 β . (% β / α =80).