

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201077B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 493/22

(22) Bejelentés napja: 1988.09.09. (21) 4657/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(8721378) 1987.09.11. GB

(40) Közzététel napja: 1989.05.29.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28.

(72) Feltalálók:
RAMSAY Michael V.J.
South Harrow,
DOLAR Simon C.
Harrow,
Middlesex, (GB)

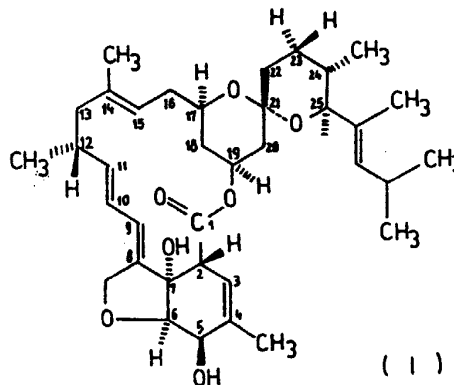
(73) Szabadalmaz:
American Cyanamid Co.
Wayne, New Jersey, (US)

(54) ELJÁRÁS MAKROLID VEGYÜLET ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

Az ismert, parazita- és gombaellenes hatású
(I) képletű vegyületet a találmány szerint a
megfelelő 23 α -hidroxivegyületből állítják elő

- i) oxalil-kloriddal, majd
- ii) 2-merkaptó-piridin-N-oxiddal, katali-
tikus mennyiségű szerves bázissal és egy ti-
ollal való reagáltatással, és az adott esetben
jelen lévő védőcsoport eltávolításával.



HU 201077B

A leírás terjedelme: 3 oldal, 1 rajz, 2 ábra

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű makrolid vegyület előállítására. Ezt a vegyületet, farmakológiai hatását és előállítási eljárását a 2 176 182 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetik. A vegyület endoparazita-, ektoparazita- és gombaellenes hatású, inszekticid, nematocid és akricid aktivitással bír, továbbá hasznos emberek és állatok parazitás fertőzéseinek pusztítására, valamint mezőgazdaságban, kertészetben, erdőgazdaságban, közegészségügyben és tárolt termékek esetén rovarkártevők pusztítására. A vegyület más aktív vegyületek hasznos közttermékeként is alkalmazható.

A találmány tárgya fermentált anyagból kiinduló, egy edényben végrehajtható („one-pot”) eljárás az (I) képletű vegyület előállítására, amely a fenti 2 176 182 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett kétlépéses eljáráshoz mérten igen jelentős előnyt jelent. Előnye még a találmány szerinti eljárásnak, hogy elkerülhető az önvegyület alkalmazása. Az eljárás könnyen végrehajtható, és alkalmazásával az (I) képletű vegyület jó hozammal nyerhető. A találmány szerint egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, például acetilcsoport – egymást követően oxalil-kloriddal majd 2-merkaptopiridin-N-oxiddal, katalitikus mennyiségű szerves bázissal, például tercier aminnal, így dimetil-amino-piridinnel, és tiollal (amely előnyösen gátolt tiol, például tritil-tiol) reagáltatunk, majd szükséges esetben az 5-hidroxicsoporton lévő védőcsoportot eltávolítjuk.

A reagáltatást végezhetjük közömbös oldószerben, például aromás szénhidrogénben, így toluolban. Az első reakciólépést, az oxalil-kloriddal való reagáltatást célszerűen szobahőmérsékleten végezzük, a második lépést emelt hőmérsékleten, a reakcióelegyet visszafolyatató hűtő alatt forralva hajtjuk végre.

Ha R jelentése védőcsoport, ez bármely szokásosan alkalmazott hidroxil-védőcsoport lehet, például olyan csoportok, amelyeket a Theodora W. Greene: „Protective Groups in Organic Synthesis” (Wiley-Interscience, New York, 1981) és a J.F.W. McOmie: „Protective Groups in Organic Chemistry” (Plenum Press, London, 1973) szakirodalmi helyeken ismertetnek. Az ilyen csoportok ismert eljárásokkal vihetők be a vegyületbe, illetve távolíthatók el arról. Ilyen csoportok például az acilcsoportok, például az acetilcsoport, amely lúgos hidrolizissal távolítható el, például nátrium- vagy kálium-hidroxid vizes alkoholban való alkalmazásával. Az acetálcsoportok, így a tetrahidropiránil-csoport, eltávolíthatók például savas hidrolizissal, sav, például ecetsav vagy trifluor-ecetsav vagy hig ásványi sav alkalmazásával. A szililcsoportokat eltávolíthatjuk fluorid-ionok alkalmazásával, például tetraalkil-ammónium-fluoridból, így tetra(n-butil)-ammónium-fluoridból származó fluor-ionokkal, hidrogén-fluoriddal vizes acetont-

rilben vagy savval, például p-toluol-szulfonsavval, például metanolban. Az aril-metil-csoportokat eltávolíthatjuk Lewis savval való kezeléssel, például bór-trifluorid-éteráttal egy tiol, például etán-tiol jelenlétében, megfelelő oldószerben, például diklór-metánban, például szobahőmérsékleten.

Azt a (II) általános képletnek megfelelő vegyületet, amelyben R jelentése hidrogénatom, a továbbiakban A faktor névvel jelöljük. Ez a vegyület a 2 166 436A számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett fermentációs és izolálási eljárással állítható elő. Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése védőcsoport az A faktorból állíthatjuk elő az előzőekben Greene és McOmie könyveiben ismertetett eljárásokkal. Így például egy acetilcsoport bevezethető a vegyületbe acetilezőszer alkalmazásával, amely lehet például ecetsav vagy annak reakcióképes származéka, például acetil-halogenid, így acetil-klorid, -anhidrid vagy aktivált észter vagy a CH_3COOH képletű karbonsav vagy a CH_3COSOH képletű tiokarbonsav reakcióképes származéka.

Az acetil-halogenidek és anhidridek alkalmazásával végzett acetilezést kívánt esetben savmegkötő, például tercier-amin, így trietil-amin, dimetil-anilin vagy piridin, szerves bázis, így kalcium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát vagy oxiránok, így rövidszénláncú 1,2-alkilén-oxidok, például etilén-oxid vagy propilén-oxid jelenlétében végezhetjük, amelyek az acetilezési reakció során felszabaduló hidrogén-halogenidet megkötik. Az ecetsavval végzett acetilezést kívánt esetben kondenzálószer jelenlétében hajtjuk végre. Kondenzálószerként alkalmazhatunk például karbodiimideket, így N,N'-diklohexil-karbodiimidet vagy N-etil-N'- γ -dimetil-amino-propil-karbodiimidet; karbonilvegyületet, például karbonil-diimidazolt vagy izoxazóliumsót, például N-etil-5-fenil-izoxazólium-perklorátot.

Aktivált észtert célszerűen in situ állítunk elő például 1-hidroxi-benzotriazol kondenzálószer jelenlétében való alkalmazásával, amint azt az előbbiekből ismertettük. Más eljárás szerint az aktivált észter előre is elkészíthető.

Az acetilezési reakciót végrehajthatjuk vizes vagy nemvizes reakcióközegben, célszerűen -20 és $+100$ °C közötti, például -10 és $+50$ °C közötti hőmérsékleten. A találmányt a továbbiakban példában mutatjuk be, a példa nem korlátozó jellegű.

1. Referenciapélda

A faktor-5-acetát előállítása

3,0 g A faktort 20 ml piridinben -5 °C hőmérsékleten 8 ml ecetsavanhidriddel reagáltatunk, és a kapott oldatot 3 °C hőmér-

sékleten 20 órán át állni hagyjuk. Az oldathoz 100 ml benzolt adunk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluensként diklór-metán és acetón 40 : 1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 2,06 g A faktor-5-acetátot nyerünk, amely 10% A faktor 5,23-diacetátot tartalmaz. A vegyületeket fordított fázisú preparatív nagynyomású vékonyrétegkromatográfiás eljárással elkülönítjük. Így 79%-os hozammal nyerjük a cím szerinti vegyületet. $\lambda_{\max}(\text{EtOH})$ 244,5 nm (ϵ 462), $\delta(\text{CDCl}_3)$ többek között 2,14 (s, 3H), m/z többek között 654, 594 és 576.

1. Példa

23-Dezoxi-A faktor előállítása

(i) 23-dezoxi-A faktor-5-acetát előállítás

500 mg A faktor-5-acetát 10 ml toluolban készült oldatához keverés közben hozzáadunk 0,13 ml oxalil-kloridot. 90 perc elteltével az elegyet 15 ml toluolt, 0,34 g 2-merkaptó-piridin-N-oxidot, 0,84 g tritil-tíolt és nyomnyi dimetil-amino-piridint tartalmazó oldat visszafolyatós hűtő alatt forralt oldatához csepegtetjük. 2 óra múlva a reakcióelegyet lehűtjük, 100 ml etil-acetáttal meghigítjuk, majd egymást követően 2 n hidrogén-kloriddal, majd telített nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert eltávolítjuk róla. A visszamaradó anyagot 100 ml Merck Art 9385 szilícium-dioxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk, az oszlopot diklór-metán és etil-acetát 15 : 1 arányú elegyével töltjük fel és ugyanezt az oldószerelegyet alkalmazzuk eluensként. A megfelelő frakciókat egyesítjük, az oldatról az oldószert eltávolítjuk, így 200 mg cím szerinti vegyületet nyerünk hab formájában. $(\alpha)_{\text{D}}^{20} + 144^\circ$ (c 0,43, kloroform), $\lambda_{\max}$ (etanol) 245,5 nm (ϵ 29650), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3420-3340 (OH), 1732 (acetát), 1710 cm⁻¹ (karbonil), δ (CDCl₃) többek között 0,68 (d, 5 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,32 (m, 1H).

(ii) 23-dezoxi-A faktor előállítása

8,04 g 23-dezoxi-A faktor-5-acetát 200 ml metanolban készült oldatához 3 °C hőmérsékleten 13,2 ml vizes nátrium-hidroxidot csepegtetünk. A reakcióelegyet 2,5 órán át 0-5 °C hőmérsékleten keverjük, majd 1 liter etil-acetáttal meghigítjuk, 1 liter vízzel, majd háromszor 500 ml vízzel, ezután 500 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó sárga habot 300 g Merck Art 9385 szilícium-dioxid géllel töltött oszlopon kromatografáljuk. A habot az oszlopra etil-acetát és petroléter 3 : 7 elegyével visszuk fel, eluensként ugyanezt az oldószerelegyet alkalmazzuk. Így 6,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab formájában. $\delta(\text{CDCl}_3)$ többek között 3,27 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,54 (m, 1H) és 4,29 (t, 1H), m/z többek között 596, 578, 560, 468, 450, 356, 314, 299, 249, 221 és 151.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) képletű vegyületet - a képletben R jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport - egymást követően

i) oxalil-kloriddal, majd

ii) 2-merkaptó-piridin-N-oxiddal, katalitikus mennyiségű szerves bázissal és egy tiollal reagáltatunk, majd az adott esetben jelenlévő R védőcsoportot eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy tritil-tíolt alkalmazunk.

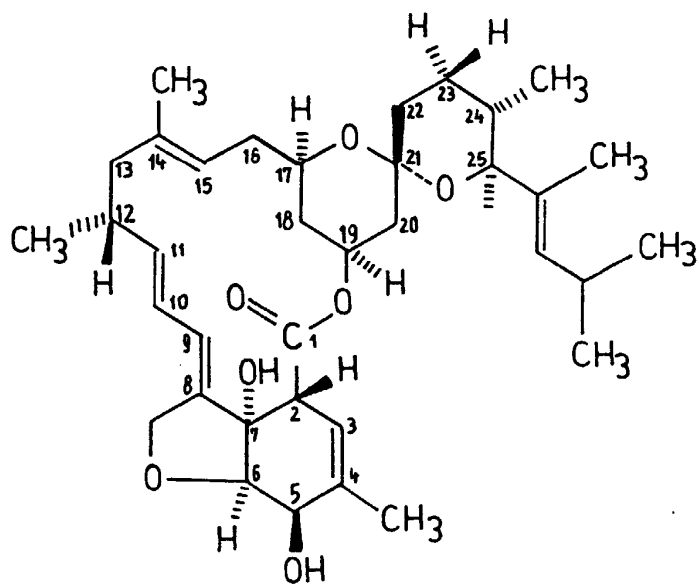
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázisként tercier amint alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázisként dimetil-amino-piridint alkalmazunk.

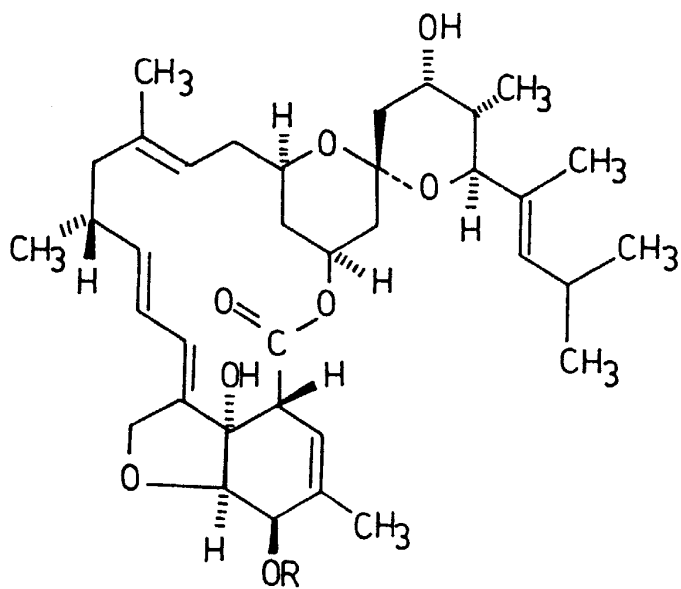
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R helyettesítésként acetilcsoportot tartalmazó (II) képletű kiindulási vegyületet alkalmazunk.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest -
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
R-4958 - KJK

90.3344.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató



(I)



(II)