

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 62699 B1

6(51) C 07 H 17/08

A 61 K 31/70



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 102925

(22) Заявено на 13.11.98

(24) Начало на действие
на патента от: 13.05.97

Приоритетни данни

(31) 9605966 (32) 14.05.96 (33) FR

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.99

(45) Отпечатано на 31.05.2000

(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 31.05.2000

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

HOECHST MARION ROUSSEL
PUTEUX (FR)

(72) Изобретател(и):

Yannick Benedetti, Rosny Sous Bois
Jacques Lagouardat, Noisy Le Grand
Jacques Scholl, Romainville (FR)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Правда Георгиева Бойкова,
1000 София, ул. "Хан Аспарух" 26

(86) № и дата на РСТ заявка:

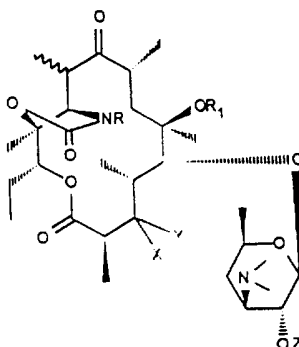
PCT/FR97/00840, 13.05.97

(87) № и дата на РСТ публикация:

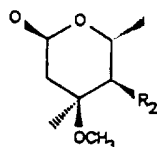
WO97/43297, 20.11.97

(54) МЕТОД ЗА ИЗОМЕРАЦИЯ НА 10-МЕТИЛОВИЯ РАДИКАЛ В ПРОИЗВОДНИТЕ НА ЕРИТРОМИЦИНА

(57) Изобретението се отнася до изомеризационен метод, съгласно който съединение с формула (I_A)



в която или X и Y образуват заедно 3-оксо радикал, или X представлява водороден атом, а Y е или радикал



BG 62699 B1

62699

в който R_2 е хидроксилна група или 0-ацилов радикал, или е 0-алкилов, или NH_2 -радикал, R_1 е водороден атом или метилов радикал, Z е водороден атом или ацилов радикал, а R представлява водороден атом, NH_2 -радикал или някой от радикалите $(CH_2)_nAg$, $NH(CH_2)_nAg$ или $N=CH(CH_2)_nAg$ под формата на 10 изомер или на смес от 10 и 10 изомери се подлагат на действието на базичен агент до получаване на съединение с формула I, посочена в описанието, в която метиловият радикал при 10-ия въглероден атом е в β -позиция.

10 претенции

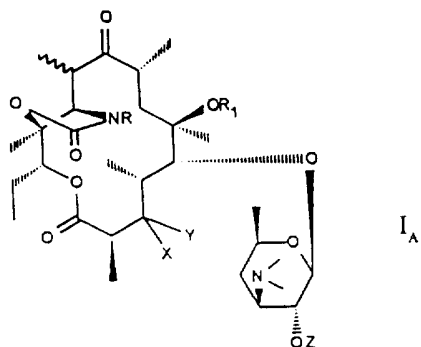
(54) МЕТОД ЗА ИЗОМЕРИЗАЦИЯ НА 10-МЕТИЛОВИЯ РАДИКАЛ В ПРОИЗВОДНИТЕ НА ЕРИТРОМИЦИНА

Област на техниката

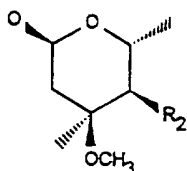
Изобретението се отнася до нов метод за изомеризация на метиловия радикал при 10-ия въглероден атом в производните на еритромицина.

Техническа същност на изобретението и предимства

Съгласно изобретението е създаден изомеризационен метод, по който съединение с формула

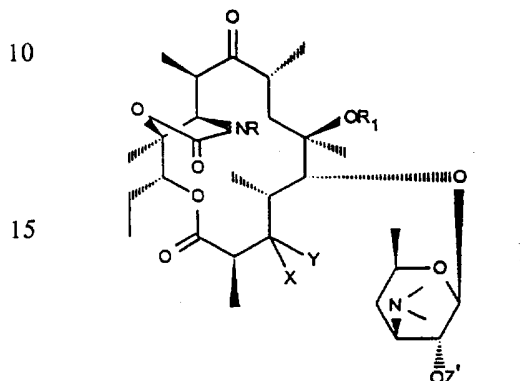


в която или X и Y образуват заедно 3-оксо радикал, или X е водороден атом, а Y е или радикала



в който R₂ означава хидроксилна група или О-ацилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни атома; или О-алкилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни атома; или NH₂ радикал; R₁ е водороден атом или метилов радикал; Z е водороден атом или ацилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни

атома, R е водороден атом, NH₂ радикал или някой от радикалите: (CH₂)_nAr, NH(CH₂)_nAr или N=CH(CH₂)_nAr, като n е цяло число между 1 и 6, а Ar е арилов или хетероарилов радикал, евентуално заместен; под формата на 10α изомер или на смес от 10α и 10α изомери е подложено на действието на базичен агент до получаване на съединение със съответната формула

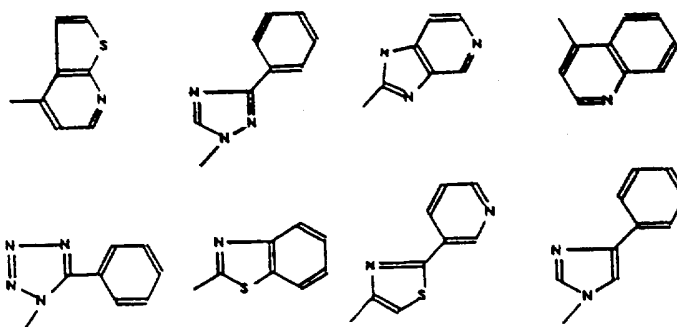


в която метиловият радикал при 10-ия въглероден атом е в β-позиция, а R, R₁, X и Y запазват посочените по-горе значения, като Z' е водороден атом или ацилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни атома.

Ациловият радикал е за предпочитане един от радикалите ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, п-валерил, изовалерил, тервалерил и пивалил, или бензил радикал.

Ариловият радикал е за предпочитане фенил или нафтил, а хетероариловият е радикал, включващ един или няколко хетероатома, за предпочитане избрани от кислородния, серния или азотния атом, например тиенилов, фурилов, пиролилов, тиазолилов, оксазолилов, имидазолилов, тиадиазолилов, пиразолилов, изоксазолилов, пиридилов, пиридазинилов, пиразинилов, индолилов, бензофурилов, бензотиенилов, хинолинови или пиридил-имидазолинови радикал.

Като хетероарилови радикали могат да се посочат следните радикали:



[illegible]

Съгласно изобретението е създаден метод, по който се работи при наличието на базичен агент, за предпочитане в каталитично количество, а Z и Z' са водородни атоми.

Базичният агент за предпочитане е калиева основа или тетраалкиламониев хидроксид, каквито са тетрабутиламониевият хидроксид или бромид или DBU (1,8-дизабицикло[5-4-0]ундек-7-ен); или алкален карбонат, например натриев или калиев карбонат, натриев бикарбонат, трикалиев фосфат или натриев метилат.

В някои случаи може да е необходимо добавянето на катализатор, например тетрабутиламониев бромид.

Съгласно изобретението е създаден метод, по който се работи с някой от разтворителите: тетрахидрофуран, воден разтвор на 1-метил-2-пиролидинон, а също така и алкохол, по-специално метанол, и така се получава съответното съединение, в което Z' е водороден атом или ацилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни атома.

Съгласно изобретението по-специално са създадени следните методи:

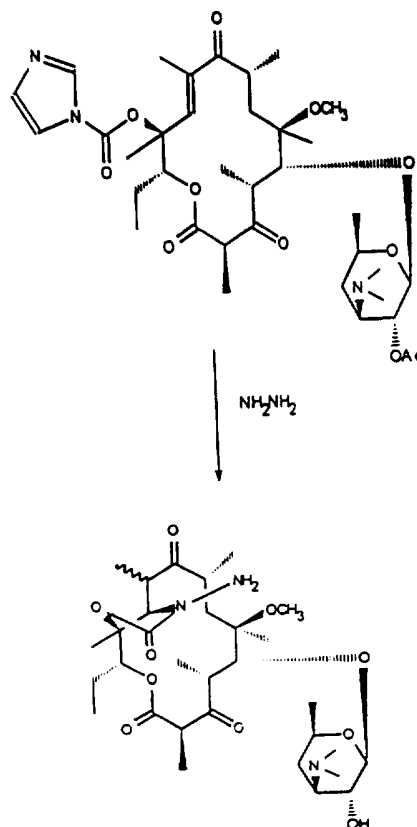
- метод за изомеризация на съединения с формула (I_A) в съединения с формула (I), в която R представлява NH₂ радикал;

- метод за изомеризация на съединения с формула (I_A) в съединения с формула (I), в която R₁ е метилов радикал;

- метод за изомеризация на съединения с формула (I_A) в съединения с формула (I), характеризиращ се с това, че X и Y образуват заедно 3-оксо радикал;

- метод за изомеризация на съединения с формула (I_A) в съединения с формула (I), в която Z и Z' са водородни атоми.

Изобретението се отнася до метод, даващ възможност за трансформирането на съединенията с формула (I_A), в които метиловият радикал при 10-ия въглероден атом е в α-позиция или смес от 10 и 10, в съединения с формула (I), в които метиловият радикал при 10-ия въглероден атом е в β-позиция. По време на построяване на веригата се получава смес от 10α и 10β изомери, което става съгласно метода, описан в патента EP 676409, извършва се следната реакция:



25

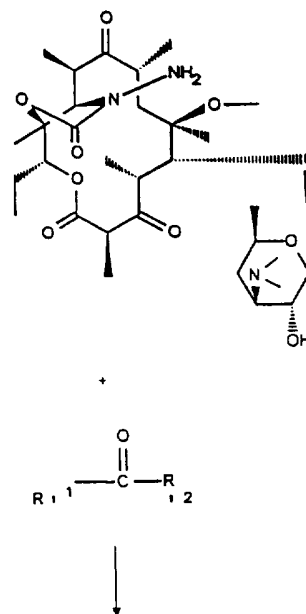
Полученият продукт (I_A) е смес от α и β изомери, както това е отбелязано в пример 1 на патент EP 676409. Продуктът 10β има антибиотични свойства, а също така дава възможност за получаването на други антибиотични продукти, описани в посочения EP патент 676409 съгласно метода:

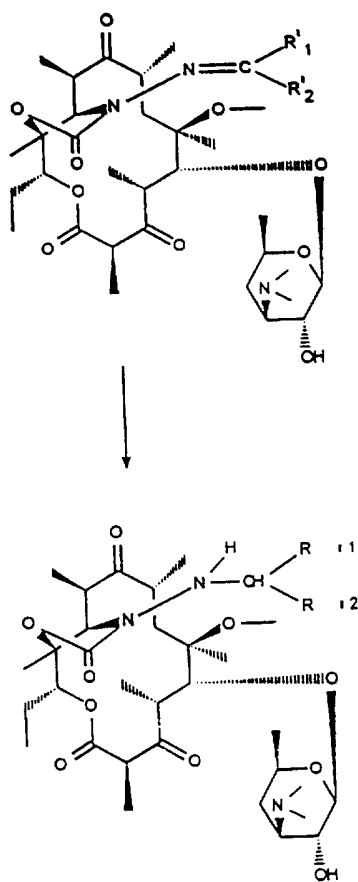
30

35

40

45





Антибиотични свойства имат и тези съединения, в които метиловият радикал при 10-ия въглероден атом е в β -позиция. Поради това от производствена гледна точка представлява интерес изомеризирането на продукта 10 α , както и смесите от 10 α и 10 β изомери в продукта 10 β . С метода съгласно изобретението се създава възможност именно за изомеризиране в продукта 10 β на изходните съединения с формула (I_A), в които R е NH₂ радикал, както и тези, в които R е водороден атом, а също и тези, в които R е някой от радикалите: (CH₂)_n Ag, NH(CH₂)_n Ag или N=CH(CH₂)_n Ag, като n и Ag запазват посочените по-горе значения.

Тези продукти са описани например в заявките за патент EP 676409, EP 638584, EP 680967, EP 0596802, EP 487411.

Примерно изпълнение и приложение

Следващите примери поясняват изобретението, без да го ограничават.

Пример 1. В 2 ml метанол се разтваря 0,1 g от 10 α изомера на 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил α -L-рибохексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-

12,11-оксикарбонил (хидрозоно) еритромицин (получен, както е описано в EP патент 0676409, продукт В изомери 10S) и се добавя 10 μ l 10% разтвор на калиева основа в метанол. Разбърква се в продължение на една нощ при температура 20°C и се наблюдава образуването на изомер 10 β . Този изомер е охарактеризиран чрез ЯМР спектъра си.

Изомеризацията е с добив от порядъка на 90%.

Работи се, както е описано в пример 1. Получава се изомерът 10 β на продукта от пример 1, като се изхожда от 0,5 g от продукта 10 α :

- 10 обема метанол; 0,11 ml 10% разтвор на калиева основа в метанол;
- 10 обема метанол; 26 μ l 40% воден разтвор на тетрабутиламониев хидроксид;
- 10 обема метанол; 0,13 ml 40% воден разтвор на тетрабутиламониев хидроксид;
- 10 обема метанол с 20% вода; 0,11 ml 10% разтвор на калиева основа в метанол;
- 10 обема метанол с 20% вода; 26 ml 40% воден разтвор на тетрабутиламониев хидроксид;
- 10 обема метанол с 20% вода; 0,13 ml 40% воден разтвор на DBU. тетрабутиламониев хидроксид;
- 10 обема метанол с 20% вода; 30 μ l DBU. тетрабутиламониев хидроксид;

Пример 2. Изхожда се от смес от α и β изомери.

В тригърлена колба, снабдена с бъркалка, термометър и изход за продухване с азот, се внасят: 37,8 g смес от α и β изомери (α -изомер = 15,8 g; α -изомер = 22 g) на 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил α -L-рибохексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил (хидрозоно) еритромицин, чист безводен метанол, 10%-ен разтвор на калиева основа в метанол.

Разбърква се в продължение на 20 h при температура 20-22°C.

Чрез течна хроматография под високо налягане се проверява изчерпването на изомера 10 α (< 2%), след което при контролиране на температурата 20/22°C чрез водна баня с лед се прибавя деминерализирана вода. Установява се pH 10 чрез добавяне на оцетна киселина (~0,250 ml), разбърква се в продължение на 3 h при 20-22°C, охлажда се до 0/+2°C и се разбърква в продължение на 1 h при тази температура, след което се декантира, като се избистря чрез деминерализирана вода с температура

20°C. Суши се във вентилационна сушилна при температура 30°C в продължение на 16 h. Събира се β -изомерът в чист вид: 32,6 g; добив: 86,2% по отношение на сместа $\alpha + \beta$.

Пример 3. В 1 ml метанол се разтварят 0,2 g от изомерната смес на 10 α и 10 β изомерите на 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил α -L-рибохексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил (хидрозоно) еритромицин (% β /% α = 0,24) и се добавят 50 μ l 10% разтвор на калиева основа в метанол. Разбърква се в продължение на 16 h при 20°C и се наблюдава трансформирането на 10 α в 10 β изомер (% β /% α = 21).

Пример 4. В 0,5 ml метанол се разтваря 0,1 g от изомерната смес на 10 α и 10 β изомерите на 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил α -L-рибохексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил (хидрозоно) еритромицин (% β /% α = 0,24) и се добавят по 0,25 mol 1,8-дизабицикло [5-4-0] ундек-7-ен на всеки mol разтворено вещество. Разбърква се в продължение на 16 h при 20°C и се наблюдава трансформирането на изомера 10 α в изомер 10 β .

(% β /% α = 16,3).

Пример 5. В 0,5 ml дихлорометан се разтваря 0,1 g от изомерната смес на 10 α и 10 β изомерите на 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил α -L-рибохексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил (хидрозоно) еритромицин (% β /% α = 0,24) и се добавя по 1 mol 1,8-дизабицикло [5-4-0] ундек-7-ен на всеки mol разтворено вещество. Разбърква се в продължение на 16 h при 20°C и се наблюдава трансформирането на изомера 10 α в изомер 10 β .

(% β /% α = 2,6).

Пример 6. В 2 ml метанол се разтваря 0,1 g от изомерната смес на 10 α и 10 β изомерите на 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил α -L-рибохексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил (хидрозоно) еритромицин (% β /% α = 0,24) и се добавя по 1 mol калиев карбонат на всеки mol разтворено вещество. Разбърква се в продължение на 16 h при 20°C и се наблюдава трансформирането на изомера 10 α в изомер 10 β .

(% β /% α = 49).

Пример 7. В 2 ml метанол се разтваря 0,1 g от изомерната смес на 10 α и 10 β изомерите

на 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил α -L-рибохексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил (хидрозоно) еритромицин (% β /% α = 0,24) и се добавя по 1 mol калиев фосфат на всеки mol разтворено вещество. Разбърква се в продължение на 16 h при температура 20°C и се наблюдава трансформиране на изомера 10 α в изомер 10 β . (% β /% α = 10,2).

Пример 8. В 2 ml метанол се разтваря 0,1 g от изомерната смес на 10 α и 10 β изомерите на 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил α -L-рибохексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил (хидрозоно) еритромицин (% β /% α = 0,24) и се добавя по 0,2 mol тетрабутиламониев бромид на всеки mol разтворено вещество. Разбърква се в продължение на 16 h при температура 20°C и се наблюдава трансформиране на изомера 10 α в изомер 10 β .

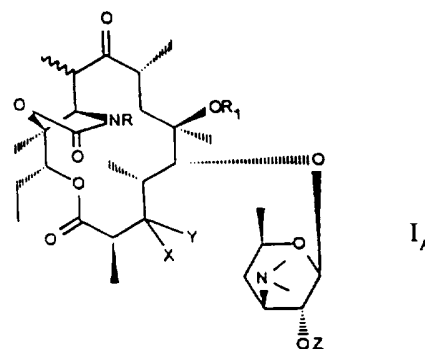
(% β /% α = 80).

Пример 9. В 0,5 ml метанол се разтваря 0,1 g от изомерната смес на 10 α и 10 β изомерите на 11,12-дидеокси-3-де-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил α -L-рибохексопиранозил)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-оксикарбонил (хидрозоно) еритромицин (% β /% α = 0,24) и се добавят 33 l от разтвор на натриев метилат в метанол (5 g % ml). Разбърква се в продължение на 16 h при температура 20°C и се наблюдава трансформиране на изомера 10 α в изомер 10 β .

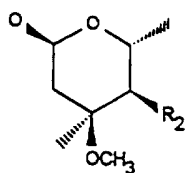
(% β /% α = 0).

Патентни претенции

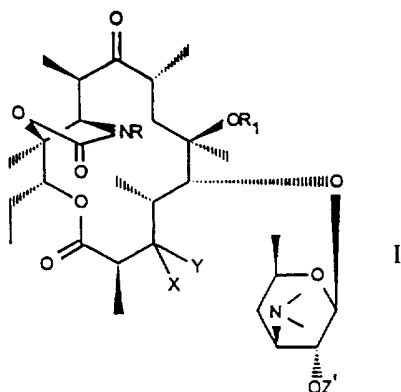
1. Изомеризационен метод, характеризира се с това, че съединение с формула



в която или X и Y образуват заедно 3-оксо радикал, или X е водороден атом, а Y е или радикала



в който R_2 е хидроксилна група, или О-ацилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни атома; или О-алкилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни атома; или NH_2 радикал; R_1 е водороден атом или метилов радикал; Z е водороден атом или ацилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни атома; R е водороден атом, NH_2 радикал или някой от радикалите $(CH_2)_nAg$, $NH(CH_2)_nAg$ или $N=CH(CH_2)_nAg$, като n е цяло число от 1 до 6, а Ag е арилов или хетероарилов радикал, евентуално заместен, под формата на 10 α изомер или на смес от 10 α и 10 β изомери; е подложено на действието на базичен агент до получаване на съединение със съответната формула



в която метиловият радикал при 10-ия въглероден атом е в β -позиция, а R , R_1 , X и Y запазват посочените по-горе значения, като Z' е водороден атом или ацилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни атома.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се работи при наличието на базичен агент, а Z и Z' са водородни атоми.

3. Метод съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че като базичен агент се използва калиева основа.

4. Метод съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че като базичен агент се използва тетрабутиламониев хидроксид или бромид, или алкален карбонат, например натриев или калиев карбонат, натриев бикарбонат, или DBU (1,8-дизабицикло[5-4-0]ундек-7-ен), или още трикалий фосфат или натриев метилат.

5. Метод съгласно която и да е от претенциите от 1 до 4, характеризиращ се с това, че се работи с разтворител, който може да бъде тетраhydroфуран, воден разтвор на 1-метил-2-пиролидинон, метиленхлорид или алкохол и се получава съответното съединение, в което Z' е водороден атом или ацилов радикал, включващ от 2 до 20 въглеродни атома.

6. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че се работи в метанолов разтвор.

7. Метод съгласно която и да е от претенциите от 1 до 6, като R означава NH_2 радикал.

8. Метод съгласно която и да е от претенциите от 1 до 7, като R_1 означава метилов радикал.

9. Метод съгласно която и да е от претенциите от 1 до 8, характеризиращ се с това, че X и Y образуват заедно 3-оксо радикал.

10. Метод съгласно която и да е от претенциите от 1 до 9, като Z и Z' означават водородни атоми.