

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012117978/04, 06.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.10.2009 FR 0956962

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2013 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.05.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2010/064950 (06.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/042480 (14.04.2011)

Адрес для переписки:

191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", пат. пов. В.В.Дощечкиной

(71) Заявитель(и):

ТЕТРАГЕДРОН (FR)

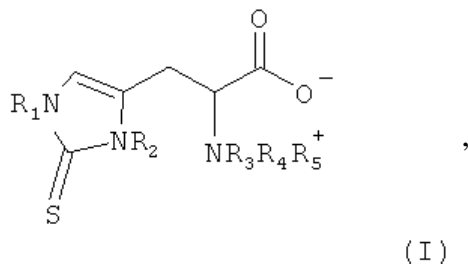
(72) Автор(ы):

ЭРДЕЛЬМЕЙЕР Ирэн (FR)

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА ЭРГОТИОНЕИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

(57) Формула изобретения

1. Способ синтеза производного формулы (I):



или его физиологически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смеси энантиомеров, и, в особенности, их рацемической смеси,

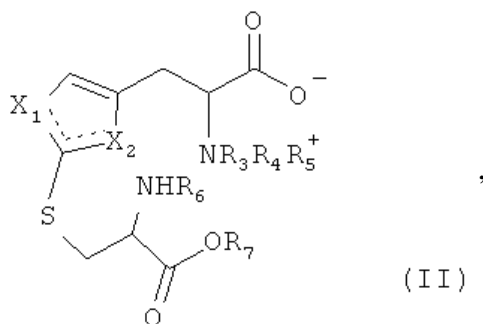
для которых:

- R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу, такую как метил, где по меньшей мере одна из групп R₁ и R₂ представляет собой атом водорода, и предпочтительно каждая представляет собой атом водорода, и

- R₃, R₄ и R₅ независимо друг от друга представляют собой (C₁-C₄)алкильную группу, такую как метил,

включающий приведенные ниже последовательные стадии:

(i) реакция расщепления соединения бетаинового типа формулы (II):



или его физиологически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смеси энантиомеров, и, в особенности, их рацемической смеси,

для которых:

- X_1 и X_2 представляет собой R_1N или NR_2 ,

- R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 являются такими, как определено выше,

- R_6 представляет собой атом водорода или группу (C_1-C_4) алкил или $-CO-$ ((C_1-C_4) алкил), и, в частности, атом водорода или группу $-COCH_3$, и более предпочтительно атом водорода, и

- R_7 представляет собой атом водорода или группу (C_1-C_4) алкил, и, в частности, атом водорода,

в присутствии тиола, предпочтительно растворимого в растворителе реакционной смеси, который может, в частности, представлять собой воду, при температуре $60^\circ C$ или выше, с получением соединения формулы (I), и

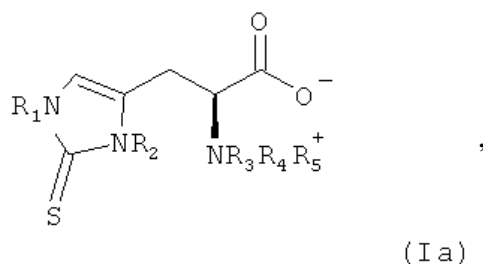
(ii) выделение соединения формулы (I), полученного на предшествующей стадии (i), из реакционной среды.

2. Способ по п.1, характеризующийся тем, что тиол соответствует формуле $R-SH$, где R представляет собой нормальную или разветвленную, предпочтительно нормальную алкильную цепь, содержащую от 1 до 8, в частности, от 2 до 6 атомов углерода, замещенную одной или более группами, выбранными из OH , SH , NH_2 and $COOH$.

3. Способ по п.2, характеризующийся тем, что тиол выбран из цистеина, дитиотрейтола, 2-меркаптоэтанола, 2-меркаптопропионовой кислоты, 3-меркаптопропионовой кислоты, меркаптоуксусной кислоты, меркаптогексановой кислоты и тиогликолевой кислоты, и предпочтительно представляет собой 3-меркаптопропионовую кислоту.

4. Способ по п.1, характеризующийся тем, что стадию (i) осуществляют при температуре в интервале от 60 до $120^\circ C$, в частности, от 80 до $100^\circ C$.

5. Способ по любому из пп.1-4, характеризующийся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



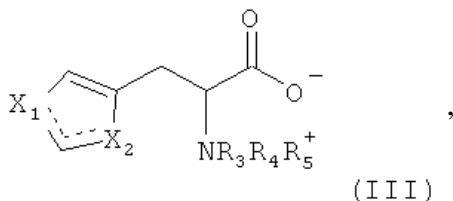
или его физиологически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер или смесь

стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смесь энантиомеров, и, в особенности, их рацемическую смесь,

для которых R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 являются такими, как определено в п.1.

6. Способ по п.1, характеризующийся тем, что соединение формулы (I) представляет собой эрготионеин, и, в частности, L-эрготионеин.

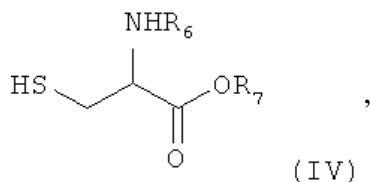
7. Способ по п.1, характеризующийся тем, что соединения бетаинового типа формулы (II) получают из соли присоединения кислоты, за исключением соли йодистоводородной кислоты, соединения бетаинового типа формулы (III):



или его таутомера или стереоизомера или смеси стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смеси энантиомеров, и, в особенности, их рацемической смеси,

для которых X_1, X_2, R_3, R_4 и R_5 являются такими, как определено в п.1,

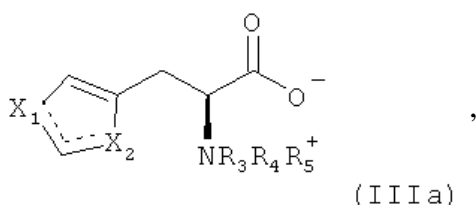
путем последовательного взаимодействия с бромом, затем с производным цистеина формулы (IV):



или его стереоизомером или смесью стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смесью энантиомеров, и, в особенности, их рацемической смесью, в которых R_6 и R_7 являются такими, как определено в п.1.

8. Способ по п.7, характеризующийся тем, что соединение формулы (I) соответствует формуле (Ia), как определено в п.5, и способ включает приведенные ниже последовательные стадии:

(a2) взаимодействие соли присоединения кислоты, за исключением соли йодистоводородной кислоты, соединения бетаинового типа формулы (IIIa):



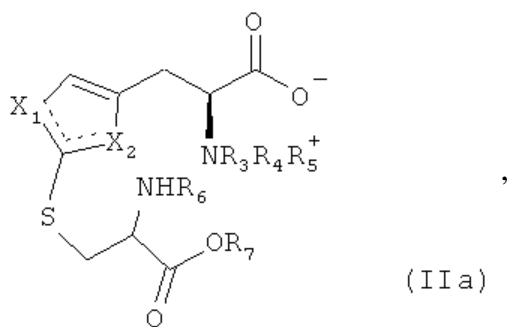
или его таутомера или стереоизомера или смеси стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смеси энантиомеров, и, в особенности, их рацемической смеси,

для которых X_1, X_2, R_3, R_4 и R_5 являются такими, как определено в п.1,

последовательно с бромом,

затем с производным цистеина формулы (IV), как определено в п.7, или его стереоизомером или смесью стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смесью энантиомеров, и, в особенности, их рацемической смесью, и, в частности, с цистеином и, в особенности, с L-цистеином,

с получением соединения бетаинового типа формулы (IIIa):



или его физиологически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смеси энантиомеров, и, в особенности, их рацемической смеси,

для которых X_1 , X_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 являются такими, как определено в п.1,

(b2) реакция расщепления соединения бетаинового типа формулы (IIa), полученного на предшествующей стадии (a2), в присутствии тиола при температуре 60°C или выше, с получением соединения формулы (Ia), и

(c2) выделение соединения формулы (Ia), полученного на предшествующей стадии (b2), из реакционной среды.

9. Способ по п.7, характеризующийся тем, что производное цистеина формулы (IV) используют в избытке в соотношении от 2 до 10, предпочтительно от 3 до 7 молярных эквивалентов производного цистеина по отношению к соединению бетаинового типа формулы (III).

10. Способ по п.8, характеризующийся тем, что производное цистеина формулы (IV) используют в избытке в соотношении от 2 до 10, предпочтительно от 3 до 7 молярных эквивалентов производного цистеина по отношению к соединению бетаинового типа формулы (III).

11. Способ по п.7, характеризующийся тем, что бром используют в соотношении от 1 до 1,5 молярных эквивалентов по отношению к соединению бетаинового типа формулы (III).

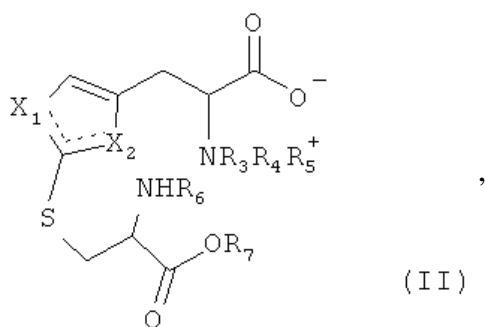
12. Способ по п.8, характеризующийся тем, что бром используют в соотношении от 1 до 1,5 молярных эквивалентов по отношению к соединению бетаинового типа формулы (III).

13. Способ по п.9, характеризующийся тем, что бром используют в соотношении от 1 до 1,5 молярных эквивалентов по отношению к соединению бетаинового типа формулы (III).

14. Способ по п.10, характеризующийся тем, что бром используют в соотношении от 1 до 1,5 молярных эквивалентов по отношению к соединению бетаинового типа формулы (III).

15. Способ по любому из пп.7-14, характеризующийся тем, что получение соединения (I) из соединения (III) осуществляют в одном реакторе без выделения промежуточного соединения (II).

16. Соединение бетаинового типа формулы (II):



или его физиологически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смесь энантиомеров, и, в особенности, их рацемическая смесь,

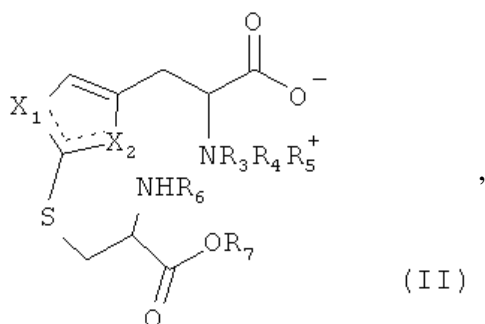
для которых:

- X_1 и X_2 представляет собой $R_1N \sim N$ или $N \sim NR_2$, и

- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ и R_7 являются такими, как определено в п.1,

за исключением соединения, для которого X_1 и X_2 представляет собой $HN \sim N$ или $N \sim NH$, и каждый R_3, R_4 и R_5 представляет собой метильную группу, и каждый R_6 и R_7 представляет собой атом водорода.

17. Способ получения соединения бетаинового типа формулы (II):



или его физиологически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или смеси стереоизомеров во всех соотношениях, в частности, смеси энантиомеров, и, в особенности, их рацемической смеси,

для которых:

- X_1 и X_2 представляет собой $R_1N \sim N$ или $N \sim NR_2$, и

- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ и R_7 являются такими, как определено в п.1,

путем взаимодействия соли присоединения кислоты, за исключением соли йодистоводородной кислоты, соединения бетаинового типа формулы (III), как определено в п.7, с бромом, а затем с производным цистеина формулы (IV), как определено в п.7, и, в частности, цистеином и, в особенности, L-цистеином.

18. Способ по п.17, характеризующийся тем, что бром используют в соотношении от 1 до 1,5 молярных эквивалентов по отношению к соединению бетаинового типа формулы (III).

19. Способ по любому из пп.17 или 18, характеризующийся тем, что производное цистеина используют в избытке в соотношении от 2 до 10, предпочтительно от 3 до 7 молярных эквивалентов производного цистеина по отношению к соединению бетаинового типа формулы (III).