

(19) Országkód:

**HU**



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**199864 B**

(51) Int Cl<sup>5</sup>

**C 07 H 17/08**

(22) Bejelentés napja: 1987.03.26. (21) (1328/87)

(30) Bejelentés elsőbbsége: (846.446) 1986.03.31. US

(40) Közzététel napja: 1987.09.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.03.28.

(72) Feltalálók:

Tao Eddie Vi-Ping, Vicenzi Jeffrey Thomas,  
Indianapolis, Indiana, US

(73) Szabadalmaz:

Eli Lilly and Company, Indianapolis,  
Indiana, US

## (54) Eljárás makrolid származékok előállítására

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (1) általános képletű, a C-20 szénatomon helyettesített aminocsoporttal szubsztituált származékok előállítására. Az (1) általános épletben

R jelentése (4) általános képletű csoport,

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> közül az egyik 1-6 szénatomos alkilcsoport és a másik hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy az

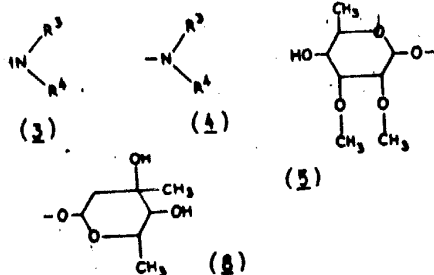
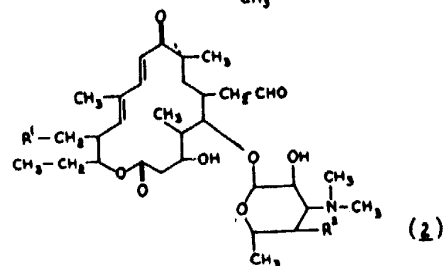
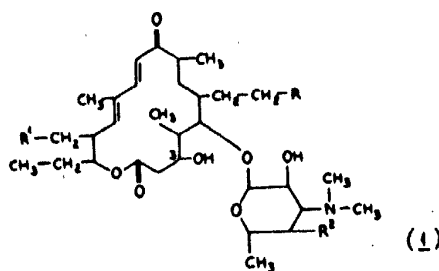
R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> csoport szomszédos nitrogénatommal együtt 5-7 szénatomszámú, egy nitrogénatomot tartalmazó telített gyűrűt alkot, és 1-4 szénatomszámú alkilcsoporttal van szubsztituálva, vagy az

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> csoport a szomszédos nitrogénatommal 2-aza-biciklo[3.2.2]-nonan-3-il-csoportot alkot,

R<sup>1</sup> jelentése (5) képletű csoport, és

R<sup>2</sup> jelentése hidroxilcsoport vagy (8) képletű csoport.

Az (1) általános képletű vegyületeket a (2) általános képletű aldehidek (3) általános képletű amináló reagenssel hangyasav jelenlétében végzett redukzív alkilálásával állítjuk elő.



**HU 199864 B**

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 dbra

A találmány tárgya eljárás a C-20 szénatomon aminocsoporttal helyettesített makrolid antibiotikumok előállítására. Az említett származékokat a C-20 szénatomon levő aldehidcsoport redukzív aminationásával állítjuk elő. Az előző eljárások – lásd 4.440.759. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást és a 103.465. számú európai szabadalmi leírást – redukálószerként nátrium-bór-hidridet és nátrium-ciano-bór-hidridet használtak.

Találmányunk szerinti javított eljárásban redukálószerként hangyasavat alkalmazunk. Az új eljárás megőrzi a fém-ciano-bór-hidridek nyújtotta szelektivitást, de biztonságosabb és alkalmasabb a származékok ipari méretű előállítására. Ezen túlmenően az új eljárás kevésbé költséges az előző megoldásoknál, egyrészt a felhasznált anyagok árából, másrészt a hulladékanyagok szükséges megsemmisítéséből adódóan.

A találmány tárgya eljárás az (1) általános képletű – ahol

R<sup>1</sup> jelentése (4) általános képletű csoport,

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> közül az egyik 1-6 szénatomszámú alkilcsoport és a másik hidrogénatom vagy 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, vagy az

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> csoport szomszédos nitrogénatommal együtt 5-7 szénatomszámú, egy nitrogénatomot tartalmazó telített gyűrűt alkot, és 1-4 szénatomszámú alkilcsoporttal van szubsztituálva, vagy az

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> csoport a szomszédos nitrogénatommal 2-aza-biciklo[3.2.2]-nonan-3-il-csoportot alkot,

R<sup>1</sup> jelentése (5) képletű csoport, és

R<sup>2</sup> jelentése hidroxilcsoport vagy (8) képletű csoport –

vagyis a C-20 szénatomon helyettesített aminocsoporttal szubsztituált makrolid antibiotikum származékok előállítására, mely abból áll, hogy egy (2) általános képletű aldehidet egy (3) általános képletű aminationáló reagenssel és redukálószerként hangyasavval redukzíven aminálunk.

Noha a megadott képletben sztereokémiai jelöléseket nem adtunk meg, a származék sztereokémiája azonos az antibiotikumével – például a tilozinével –, melyből előállítottuk.

Különösen előnyös azon (1) általános képletű vegyületek csoportja, ahol az R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> csoport a szomszédos nitrogénatommal egy egygyűrűs rendszert képez.

Ilyen monociklusos gyűrű például a piperidin-1-il-csoport stb.

Az alkilcsoportok a feltüntetett számú szénatomból állnak, és lehetnek el-nem-ágazók, el-ágazók vagy gyűrűsek.

A 4.440.759. számú USA-beli szabadalmi leírás és a 103.465. számú európai szabadalmi leírás ismerteti az (1) általános képletű vegyületek előállítását, mely abból áll, hogy a (2) általános képletű aldehidet – ahol R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése azonos az előbbieken tett meghatározásokkal – a (3) általános képletű aminnal – ahol R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése azonos az előzőekben tett meghatározásokkal – és redukálószerként IA csoportba tartozó fém- vagy ammónium-ciano-bór-hidrid-

del, illetve -bór-hidriddel, redukzíven aminálják. A fém-ciano-bór-hidridek előnyösebbek, mert szelektívebbek. Alkalmazásukkal csökkent a makrolid diénion részének redukciója, illetve a C-20 aldehid alkohollá történő redukálódása. A fém-ciano-bór-hidridek viszont drágák és nagyon nagy mennyiségben nehezen hozzáférhetők. Ezenkívül a ciano-bór-hidridek alkalmazásakor cianid szabadulhat fel, ami igen mérgező. Ipari méretű felhasználásuk esetén tehát a hulladékanyag megsemmisítése nehézségeket okozhat.

Felismertük, hogy a makrolidek redukzív aminationához redukálószerként hangyasavat használhatunk. Ez a felismerés javított módszert nyújtott a (2) általános képletű vegyületek (1) általános képletű vegyületekké való redukzív aminationához. A hangyasav alkalmazásával hatékony redukzív amination érhető el anélkül, hogy a makrolid érzékeny pontjain, így a C-9 karbonilcsoporton, a kettős kötéseken, a C-20 aldehidcsoporton, a cukor csoportokon és a laktanon változás, a C-3 szénatomnál vízvesztés történne. A hangyasav kevésbé drága anyag, mint a fém-ciano-hidridek vagy a fém-hidridek. Ezen túlmenően, azoknál könnyebben is beszerezhető nagy mennyiségben, mindezekből adódóan az (1) általános képletű vegyületek ipari méretű előállítása hangyasav felhasználásával inkább keresztlvíhető. A hangyasav további előnye, hogy olyan hulladékanyag-megsemmisítési problémákat nem okoz, mint amelyek a ciano-bór-hidridek alkalmazásakor fellépnek.

A találmány szerinti eljárásnál az oldószer rendszerint valamely közömbös, polári szerves oldószer, például amil-acetát vagy acetónitril.

A reakciót általában 35-80 °C hőmérsékleten végezzük.

Az alkalmazott hangyasav koncentrációja nem korlátozott, de előnyös 90% feletti, még előnyösebb 95% feletti hangyasavat használni. 1-2 egyenértékű súlynyi hangyasavat használunk. Előnyös, ha egy egyenértékű súlynyi mennyiségnél kisést többet alkalmazunk.

A folyamatot addig végezzük, amíg az amination teljes nem lesz. Az ehhez szükséges idő különböző faktoroktól függően – például a hőmérséklet, az alkalmazott aminationáló reagens stb. – változó. A reakció előrehaladtát ismert módszerekkel, például HPLC-vel vagy vékonyrétegkromatográfiával követjük nyomon.

Az eljárás szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. E példák kizárólag szemléltető célzatúak, így a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

#### 1. példa

A 20-dihidro-20-dezoxi-20-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-dezmikozin előállításához a 15,44 g (0,02 mól) dezmikozinból, 2,26 ml 3,5-dimetil-piperidinből, 80 ml acetónitrilből és 2,76 g kálium-karbonáttal álló reakciókeveréket egy órában át kevertetjük szobahőmérsékleten. A kálium-karbonátot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet cseppenként hozzáadjuk 20 ml acetónitril és

0,912 g (0,021 mól) 95–97%-os hangyasav elegyét. Ezt a reakciókeveréket 65 °C hőmérsékleten tartjuk, amíg a gázfejlődés abba nem marad. Az oldatot lehűtjük, és kémhatását pH = 6,5 értékre állítjuk be. A keletkezett csapadékot kiszűrjük és 400 ml vízben oldjuk. Ennek az oldatnak a kémhatását pH = 11–12 értékre állítjuk be. Az oldatot kevertetjük, a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson, 60 °C hőmérsékleten szárítjuk, 12,64 g kívánt terméket nyerve (90%-os termelés). FDMS (M + 1): 869, UV  $\lambda_{\max}$  282 nm ( $\epsilon$  20,000).

#### 2. példa

A 20-dihidro-20-dezoxi-20-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-dezmikozint előállíthatjuk úgy is, hogy a 40 ml diklór-metánból, 1,97 g (0,04 mól) 95–97%-os hangyasavból és 2,76 ml 3,5-dimetil-piperidin szabad bázisból álló reakciókeveréket visszafolyatós hűtő alatt melegítünk, és a 42 °C hőmérsékletű oldathoz 15,44 g dezmikozin 60 ml diklór-metánban készült oldatát adjuk cseppenként egy óra alatt. További másfél óra alatt 100 ml vizet adunk a reakciókeverékhez. A kémhatást a kb. pH = 5,9 értékről tömény sósav hozzáadásával pH = 4,3 értékre állítjuk be. Az elválasztott vizes fázishoz 300 ml vizet adunk, és az oldat kémhatását 20%-os nátrium-hidroxiddal pH = 11 értékre állítjuk be. A kémhatás megváltozása következtében csapadék válik ki, amit szűréssel eltávolítunk, vízzel mosunk és szárítunk, 14,9 g kívánt terméket nyerve (92,3%-os termelés). FDMS (M + 1): 869, UV  $\lambda_{\max}$  282 nm ( $\epsilon$  20,000).

#### 3. példa

A 20-dihidro-20-dezoxi-20-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-dezmikozin tilozinból való előállításakor 91,0 ml, milliliterenként 399 mg (0,04 mól) tilozin-foszfátot tartalmazó vizes oldatot lassan 35 °C hőmérsékletre melegítünk, mialatt az oldat kémhatását kénsavval pH = 1,6 értékre állítjuk be. Egyórás melegítés után a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük, 80 ml amid-acetátot adunk hozzá, és a kémhatását 5 n nátrium-hidroxiddal pH = 11 értékre állítjuk be. Az amid-acetátos fázist elválasztjuk, 4,52 g (0,04 mól) 3,5-dimetil-piperidint adunk hozzá szobahőmérsékleten, majd a reakciókeveréket 70 °C hőmérsékletre melegítjük. 20 ml amid-acetátban 2,01 g (0,042 mól) 96%-os hangyasavat adunk lassan az amid-acetátos oldathoz. Két óra elmúltával a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml vizet adunk hozzá, és az oldat kémhatását tömény sósavval pH = 4,5 értékre állítjuk be. A vizes fázist elválasztjuk, és 700 ml vízzel hígítjuk. Ezt az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük, mialatt a kémhatását 5 n nátrium-hidroxiddal pH = 11 értékre állítjuk be. A keletkezett fehér csapadékot kiszűrjük, csökkentett nyomáson szárítjuk, 28,896 g kívánt terméket nyerve (87,3% termelés) FDMS (M + 1): 869, UV  $\lambda_{\max}$  282 nm ( $\epsilon$  20,000).

#### 4. példa

A 20-dihidro-20-dezoxi-20-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-tilozin és a 20-dihidro-20-dezoxi-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-dezmikozin előállítása. 100 ml amid-acetáthoz hozzáadunk 91,0 ml milliliterenként 399 mg tilozin-foszfátot tartalmazó vizes oldatot. Az oldat kémhatását 5 n nátrium-hidroxiddal pH = 11 értékre állítjuk be. A szerves fázist elválasztjuk, hozzáadunk 4,52 g 3,5-dimetil-piperidint, és a reakciókeveréket 70 °C hőmérsékletre melegítjük. 20 perc alatt 30 ml amid-acetátban 1,96 g 96%-os hangyasavat adunk hozzá, és egy éjszakán át kevertetjük 70 °C hőmérsékleten. 60 ml vizet adunk az oldathoz, és a kémhatását pH = 3,0 értékre állítjuk be. A szerves fázist elválasztjuk és eldobjuk. A 20-dihidro-20-dezoxi-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-tilozint tartalmazó vizes oldat kémhatását 60%-os kénsavval pH = 1,5–1,6 értékre állítjuk be. A hidrolízis másfél óra alatt teljes. 600 ml vizet adunk hozzá, az oldat kémhatását 5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH = 11 értékre állítjuk be. A keletkezett fehér csapadékot kiszűrjük, 120 ml vízzel mossuk, szárítjuk, 25,09 g 20-dihidroxi-20-dezoxi-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-dezmikozinhoz jutva (77% termelés). FDMS (M + 1): 869; UV  $\lambda_{\max}$  282 nm ( $\epsilon$  20,000).

#### 5. példa

A 20-(di-n-propil-amino)-dezmikozin előállításához 100 ml, milliliterenként 369 mg (0,04 mól) tilozin-foszfátot tartalmazó oldat kémhatását 2,2 ml 60%-os kénsavval pH = 1,6 értékre állítjuk be. Az oldatot 105 percen keresztül 35–40 °C hőmérsékleten tartjuk. A HPLC szerint a hidrolízis ezalatt teljessé válik.

80 ml amid-acetátot adunk az oldathoz, és a kémhatását 25 ml 5 n nátrium-hidroxiddal pH = 11 értékre állítjuk be. Az amid-acetátos fázist elválasztjuk, és magnézium-szulfáton szűrjük át 4,08 g/0,04 mól = (di-n-propil)-amint adunk hozzá, és az oldatot 70 °C hőmérsékleten melegítjük. 10 ml amid-acetátban 2 g hangyasavat adunk hozzá, és a reakciókeveréket 20 órán át melegítjük 70 °C hőmérsékleten. Miután szobahőmérsékletre hűtöttük, 100 ml vizet adunk az oldathoz, és a kémhatást 60%-os kénsavval pH = 4,1 értékre állítjuk be. az amid-acetátos fázist elválasztjuk, 100 ml vízzel extraháljuk. Az egyesített vizes fázisokat 600 ml vízzel hígítjuk és az oldat kémhatását 5 n nátrium-hidroxiddal pH = 11 értékre állítjuk be. A keletkezett csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és 40 °C hőmérsékleten csökkentett nyomáson szárítjuk, 24,1 g kívánt terméket kapva (64%-os termelés).

UV max (EtOH): 283 nm ( $\epsilon$  24988).

FDMS M + = 856.

#### 6. példa

A 20-dihidro-20-dezoxi-20-(diizobutil-amino)-dezmikozin előállításához az 5. példában leírtak szerint 100 ml, milliliterenként 369 mg tilozint tartalmazó oldatban (0,04 mól) a tilozint

dezmikozinná hidrolizáljuk. A nyert dezmikozint 67 ml amid-acetátban 2,6 g (0,02 mól) diizobutil-amminnal együtt melegítjük 70 °C hőmérsékleten. 5 ml amid-acetátban 1 g hangyasavat adunk cseppenként a reakciókeverékhez, és az oldatot 70 °C hőmérsékleten tartjuk 21 órán keresztül, majd szobahőmérsékletre hűtjük. 100 ml vizet adunk hozzá, és a kémhatást 60%-os kénsavval pH = 4,1 értékre állítjuk be. A vizes fázist elválasztjuk és 300 ml vízzel hígítjuk. Az oldat kémhatását 5 n nátrium-hidroxiddal pH = 11 értékre állítjuk be. A keletkezett csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és 40 °C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson szárítjuk, 15,8 g kívánt terméket nyerve (80,3%-os termelés).

UV max (EtOH): 281 nm ( $\epsilon$ ) = 23105.

#### 7. példa

A 20-dihidro-20-dezoxi-20-(2-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-il)-dezmikozin előállításához az 5. példában leírtak szerint elkészített dezmikozint és 2,5 g (0,02 mól) 3-azabicyclo[3.2.2]nonánt 67 ml amid-acetátban 70 °C hőmérsékletre melegítünk és cseppenként 5 ml amid-acetátban 1 g hangyasavat adunk hozzá. Az oldatot 70 °C hőmérsékleten tartjuk 80 percen át. Miután a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml vizet adunk hozzá. A kémhatást 60%-os kénsavval pH = 4,0 értékre állítjuk be. A vizes fázist elválasztjuk, 300 ml vízzel hígítjuk. Az oldat kémhatását 5 n nátrium-hidroxid oldattal pH = 11 értékre állítjuk be. A keletkezett csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és 40 °C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson szárítjuk, 16,2 g kívánt terméket nyerve (92%-os termelés). UV max (EtOH): 281 nm ( $\epsilon$ ) = 22711.

FDMS: M + = 880.

#### 8. példa

A 20-dihidro-20-dezoxi-20-(n-hexil-amino)-dezmikozin előállításához milliliterenként 389 mg tilozint tartalmazó 100 ml oldatban a tilozint az 5. példában leírtak szerint dezmikozinná hidrolizáljuk. Amid-acetátban lévő dezmikozinhoz 4,0 g n-hexil-amint adunk, és az oldatot 70 °C

hőmérsékletre melegítjük. 10 ml amid-acetátban 2 g hangyasavat adunk hozzá. Két órán keresztül 70 °C hőmérsékleten tartjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. 100 ml vizet adunk a reakciókeverékhez és a kémhatását 60%-os kénsavval, pH = 4,1 értékre állítjuk be. Az amid-acetátos réteget elválasztjuk, 100 ml vízzel extraháljuk. A vizes fázist és a vizes extraktumot egyesítjük, és 600 ml vízzel hígítjuk.

Az oldat kémhatását 12 ml 5 n nátrium-hidroxid oldattal pH = 11 értékre állítjuk be. A keletkezett csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és 40 °C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson szárítjuk, 15,1 g kívánt termékhez jutva.

UV max (EtOH): 282 nm ( $\epsilon$ ) = 17318.

FDMS M + = 857.

66%-os vizes dimetil-formamidban titrálható csoportok 7,3-nál és 10-nél.

20

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű – ahol R jelentése (4) általános képletű csoport, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> közül az egyik 1–6 szénatomos alkilcsoport és a másik hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy az

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> csoport szomszédos nitrogénatommal együtt 5–7 szénatomszámú, egy nitrogénatomot tartalmazó telített gyűrűt alkot, és 1–4 szénatomszámú alkilcsoporttal van szubsztituálva, vagy az

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> csoport a szomszédos nitrogénatommal 2-aza-bicyclo[3.2.2]-nonan-3-il-csoportot alkot,

R<sup>1</sup> jelentése (5) képletű csoport, és

R<sup>2</sup> jelentése hidroxilcsoport vagy (8) képletű csoport – vegyületek előállítására, egy (2) általános képletű aldehidnek – ahol R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> a fenti – egy (3) általános képletű amináló reagenssel – ahol R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> a fenti – és redukálószerrel végzett redukcióval aminatedásával, *azzal jellemezve*, hogy redukálószerként hangyasavat használunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 20-dihidro-20-dezoxi-20-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-dezmikozin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a dezmikozint 3,5-dimetil-piperidinnel és hangyasavval reagáltatjuk.

50

