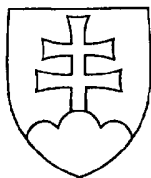


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 619

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C07H 17/00
A61K 31/70

- (21) Číslo prihlášky: **431-98**
(22) Dátum podania prihlášky: **8. 10. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 10. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **95/11861**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 10. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 11. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **11/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **29. 9. 2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FR96/01567**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/13774**

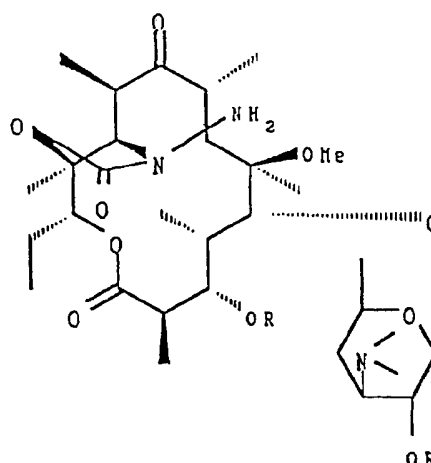
(73) Majiteľ: **AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR;**

(72) Pôvodca: **Bonnet Alain, Chateau Thierry, FR;**
Chappert Bernadette, Paris, FR;
Lagouardat Jacques, Noisy le Grand, FR;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty 5-O-desoaminy 6-O-metylerytonolidu A, spôsob ich prípravy a ich použitie pri príprave biologicky aktívnych produktov**

(57) Anotácia:
Opísané sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R predstavuje zvyšok karboxylovej kyseliny do 18 atómov uhlíka, a spôsob ich prípravy. Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť použité na prípravu antibiotických produktov.



Oblasť techniky

Zlúčeniny vzorca (I) sú užitočné medziprodukty, ktoré môžu osobitne slúžiť na prípravu antibiotických produktov.

Doterajší stav techniky

Zlúčeniny vzorca (II) sú všeobecne známe a je možné ich pripraviť podľa spôsobu opísaného v európskej patentej prihláške č. 619 319.

Zlúčeniny vzorca (I) sú medziprodukty na prípravu antibiotických produktov podľa európskeho patentu č. 0854879. Produkty vzorca (VII) majú užitočné antibiotické vlastnosti a sú rovnako opísané v citovanom patente.

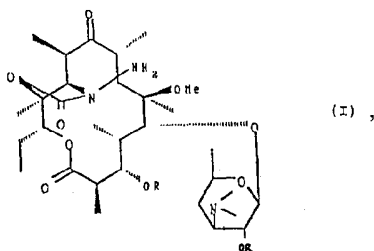
Zlúčeniny príbuzné zlúčeninám vzorca (I) s cyklickou funkciou, kde je dusík substituovaný skupinou amino a ktoré sú pripravené analogickým spôsobom uvedeným v tejto prihláške, boli opísané vo francúzskej prihláške vynálezu FR-A-2 692 579. Tieto zlúčeniny majú mať antibiotické vlastnosti. Akékoľvek možné použitie týchto zlúčenín ako medziproduktov syntézy nie je uvedené, ani predpokladané.

Navyše skúšky preukázali, že príprava ďalej opísaných konečných zlúčenín VII/VIII pôsobením zlúčeniny R-NH₂ na zlúčeninu vzniknutú pôsobením karbonyldiimidazolu na zlúčeninu vzorca (III) nie je možná.

Ďalej je treba uviesť, že európska prihláška EP-A-06199 320 opisuje prípravu zlúčenín rovnakej povahy, kde však je atóm dusíka substituovaný reťazcom etylamino alebo 2-alkyl- alebo 2,2-dialkyl-etylamino. Tieto zlúčeniny sú označené ako medziprodukty na prípravu cyklu s funkciou 9-oxo pôsobením kyseliny. Akékoľvek substitúcia funkcie amino nie je ani uvedená, ani predpokladaná.

Podstata vynálezu

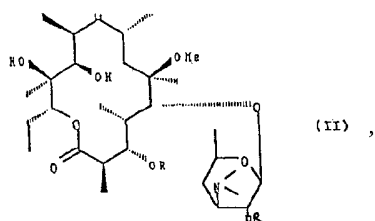
Vynález sa týka derivátov 5-O-desoaminyly 6-O-erytroliidu A, spôsobu



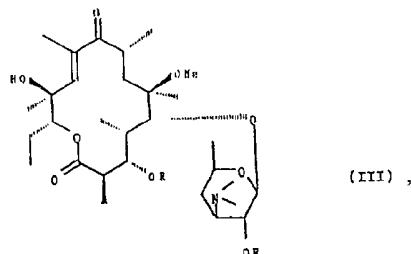
kde R predstavuje zvyšok karboxylovej kyseliny až do 18 atómov uhlíka. Medzi zvyškami karboxylovej kyseliny je možné uviesť skupiny acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, n-valeryl, izovaleryl, terc-valeryl a pivalyl.

Vynález sa vzťahuje najmä na deriváty vzorca (I), kde R predstavuje skupinu acetyl.

Predmetom vynálezu je rovnako spôsob prípravy, kde sa na derivát vzorca (II)



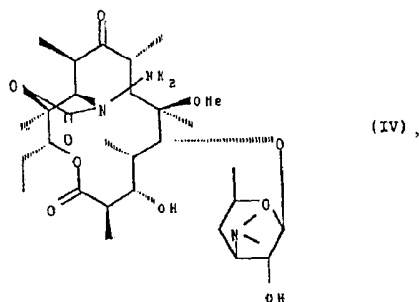
kde R má predchádzajúci význam, pôsobí činidlom schopným selektívne aktivovať hydroxy 1 v pozícii 11 zvolený zo skupiny predstavovanej derivátom kyseliny sulfonovej alebo tionylchloridom a potom zásadou na prípravu derivátu vzorca (III)



na ktorý sa pôsobí karbonyldiimidazolom a potom hydrazínom NH₂NH₂, na prípravu derivátu vzorca (I).

Derivát vzorca (III) je chemický produkt, ako aj derivát vzorca (III), kde R je skupina acetyl.

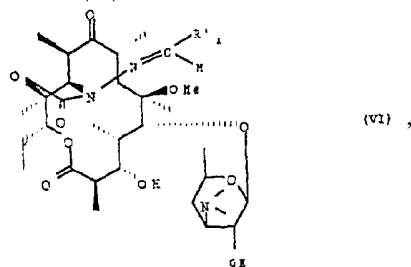
Na derivát vzorca (I) sa pôsobí činidlom štiepiacim chránené hydroxylové funkcie na prípravu derivátu vzorca (IV),



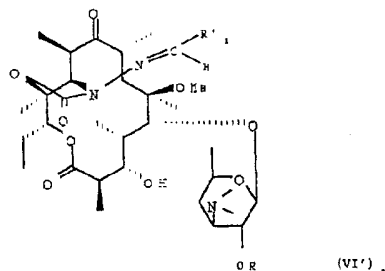
na ktorý sa pôsobí aldehydom vzorca (V)



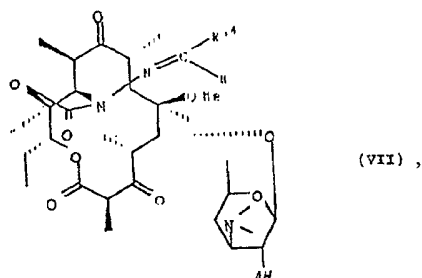
kde R predstavuje atóm vodíka alebo nasýtený alebo nenasýtený uhlíkovodík do 23 atómov uhlíka, voliteľne prerušovaný jedným alebo viacerými heteroatómami a s voliteľne jednou alebo viacerými funkčnými skupinami na prípravu derivátu vzorca (VI)



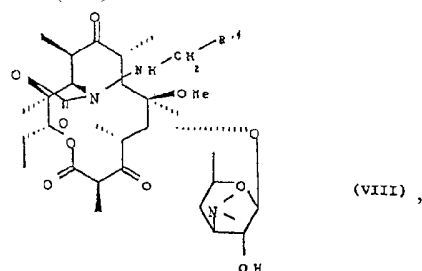
na ktorý sa pôsobí esterifikačným činidlom na prípravu derivátu vzorca (VI')



na ktorý sa pôsobí činidlom oxidujúcim hydroxyl na pozícii 3 a potom činidlom štiepiacim hydroxyl na pozícii 2' na prípravu derivátu vzorca (VII)

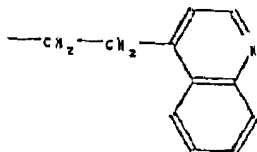


na ktorý sa pôsobí redukčným činidlom na prípravu derivátu vzorca (VIII)



kde R' má predchádzajúci význam.

Deriváty vzorca (I) sa použijú na prípravu derivátu vzorca (VIII), kde R' predstavuje skupinu.



Pri výhodnej realizácii vynálezu

- činidlom schopným selektívne aktivovať hydroxyl na pozícii 11 je derivát kyseliny sulfónovej, ako je anhydrid kyseliny metánsulfónovej, paratoluénsulfónovej, trifluórmétán-sulfónovej alebo tionylchlorid SOCl_2 , ktorý vytvára cyklický siričitan s OH funkciou na pozícii 12,
- zásadou použitou na vytvorenie 10 (11) dvojitej väzby je diazabicykloundecén, napr. DBU (alebo 1,8-diazabicyklo[5-4-0]undec-7-en) alebo DBN (alebo 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en alebo 2,6-lutidín alebo 2,4,6-colidín alebo tetrametylguanidín,
- redukčné činidlo je NaBH_3CN alebo $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ alebo tiež NaBH_4 , v prítomnosti kyseliny octovej alebo vodíka v prítomnosti katalyzátora, ako je paládium, platina a voliteľne v prítomnosti kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1:

2',3-diacetát 11,12-dideoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)-11,12-(hydrazono(karbyloxy))-6-O-metyl-erytromycín

Stupeň A:

2',3-diacetát 11-deoxy-10,11-didehydro-3-de(2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)-6-O-metyl-erytromycín

Roztok obsahujúci 9,45 g 2',3-diacetát 3-de(2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)-6-O-metyl-erytromycínu a 112 ml pyridínu sa mieša pri 0 °C počas 15 minút. 1,52 ml tionylchloridu sa pridáva počas 10 minút. Pokračuje sa v miešaní cez noc pri teplote miestnosti. Vykona sa separácia a vysušenie. Výsledný produkt sa naleje do roztoku 150 ml etylacetátu a 200 ml hydrogenuhlíčanu sodného. Zmes sa mieša 10 minút. Uskutoční sa dekantácia, potom extrakcia etylacetátom a zmes sa vysuší. Výsledkom je 10,7 g produktu.

Zmes 10,7 g tohto produktu a 124 ml dimetylformamidu sa mieša pri 50 °C. 2,53 ml DBU sa pridáva počas 5 minút. Mieša sa 48 hodín pri teplote 50 °C a zmes sa potom naleje do vody. Pridá sa 100 cm³ etylacetátu. Uskutoční sa dekantácia a výsledný produkt sa premyje vodou (1,25 l), extrahuje sa etylacetátom (400 ml) a vysuší nad síranom horečnatým a potom prefiltruje a filtrát sa odpari do sucha.

Pridá sa cca 50 ml izopropyléteru, zmes sa nechá kryštalizovať: počas 72 hodín, potom sa prefiltruje, premyje a vysuší. Výsledný produkt má hmotnosť 5,514 g, teplotu topenia 174 °C.

Stupeň B:

2',3-diacetát 11,12-dideoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)-11,12-(hydrazono(karbyloxy))-6-O-metyl-erytromycín

Zmes obsahujúca 2,623 g produktu pripraveného v predchádzajúcom stupni, 972 mg karbyloxydiimidazolu, 30 ml dichlórmetánu a 60 µl DBU sa mieša počas 4 hodín. Pridá sa 404 µl hydrazinhydrátu. Miešanie sa vykonáva počas 24 hodín a potom sa pridá 50 ml 0,5 M kyslého fosforečnanu sodného. Zmes sa dekantuje, výsledný produkt sa extrahuje metylénchloridom a vysuší. Produkt sa rozpustí v izopropylétere. Zmes sa nechá cez noc kryštalizovať. Potom sa produkt sfiltruje, premyje izopropyléterom a vysuší. Výsledný produkt má hmotnosť 2,415 g.

NMR CDCl₃ ppm

0,84 (t)	CH ₃ -CH ₂
1,00 (d) 1,10 (d)	
1,12 (d) - 1,15 (d)	CH-Me
1,23 (d)	
1,28 (s)	6 a 12 Me
1,40 (s)	
2,09 (s)	OAc
2,18 (s)	
2,26 (s)	NMe ₂
2,61 (m) (2H)	H ₈ a H' ₃
2,88 (10)	H ₂
= 3,06 (m)	H ₁₀
3,02 (s)	C-Ome
3,02 (s)	C-OMe
3,33 (m)	H' ₅
3,67 (8)	H ₁₁
3,69 (d)	H ₅
4,03 (d)	H' _{2ax}
4,53 (bs) (2H)	NH ₂
4,73 (dd)	H' _{2ax}
5,03 (d)	H ₃
5,13 (dd)	H ₁₃

Použitie: 11,12-dideoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)oxy 6-O-metyl-3-oxo 12,11-(oxykarbyl) (2-(3-(4-chinoliny)2-propyl)hydrazono))-erytromycín

Stupeň A:

11,12-dideoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl) 11,12-hydrazono(karboxyloxy)6-O-metyl-erytromycín

Zmes obsahujúca 714 mg produktu z príkladu I, stupeň B, 7,5 ml izopropanolu a 2 ml N sódy sa mieša počas 30 minút. Reakčná zmes sa udržiava pri teplote miestnosti 48 hodín. Pridajú sa 2 ml normálneho roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa odparí do sucha. Produkt sa chromatografuje na silikagéli, eluuje zmesou etylacetátu a trietyl-aminu (9-1). Získa sa 300 mg žiadaného produktu.

Stupeň B:

2'-acetát 11,12-dideoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl) 12,11-(oxykarbonyl)-(3-(4-chinoliny)propylidén)hydrazono)6-O-metyl-erytromycín

281 ml 4-chinolinypropánaldehydu, 10,2 ml toluénu, 802 mg produktu pripraveného v predchádzajúcom stupni a 306 μ l kyseliny octovej sa mieša v dusíkovej atmosfére počas 4 hodín. Zmes sa odparí do sucha. Získaný produkt sa chromatografuje na silikagéli, eluuje zmesou etylacetátu a trietylaminu (95-5) a potom zmesou etylacetátu a trietylaminu (90-10). Získa sa 916 mg produktu.

839 mg tohto produktu, 10 ml metylénchloridu a 121 μ l acetanhydridu sa mieša cez noc. Pridá sa 8,55 ml vodného roztoku amoniaku. Mieša sa 10 minút, produkt sa extrahuje metylénchloridom a vysuší. Získa sa 846 mg žiadaného produktu.

Stupeň C:

11,12-dideoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyloxy)3-oxo 12,11-(oxykarbonyl(3-(4-chinoliny)propylidén)hydrazono)6-O-metyl-erytromycín

Zmes obsahujúca 1,783 g 1-etyl 3-(3-dimetylaminopropylkarbodiimid)hydrochloridu, 1,67 g DMSO a 11 ml metylénchloridu sa mieša 15 minút. Pridá sa 781 mg produktu pripraveného v predchádzajúcom stupni a 8 ml metylénchloridu. Zmes sa mieša 1,5 hodiny a pridá sa 1,8 g pyridínumtrifluóracetátu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti a pridá sa 30 ml hydroxidu amónia. Ďalej sa mieša 15 minút, vykoná sa extrakcia metylénchloridom a vysuší nad síranom horečnatým. Produkt sa chromatografuje na silikagéli, eluuje zmesou etylacetátu a trietylaminu (9-1), Získa sa 647 mg produktu. Zmes 566 mg tohto produktu a 18 ml metanolu sa mieša cez noc. Žiadaný produkt má hmotnosť 540 mg.

Stupeň D:

11,12-dideoxy 3-de((2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)oxy)6-O-metyl-3-oxo 12,11-(oxykarbonyl(2-(3-(4-chinoliny)2-propyl)hydrazono))erytromycín

0,38 g produktu pripraveného v predchádzajúcom stupni a 38 mg oxidu platinatého sa rozpustí v 10 ml etylacetátu. Za silného miešania sa počas 24 hodín vykonáva hydrogenácia. Zmes sa sfiltruje, premyje sa etylacetátom a vysuší sa za redukovaného tlaku. Získa sa 0,375 g produktu, ktorý sa rozpustí v 5 ml metanolu, 175 μ l kyseliny octovej a 90 mg bórhidridu sodného. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Odstráni sa metanol a produkt sa rozpustí v zmesi metylénchloridu a vody. 28 % roztokom hydroxidu amónneho sa upraví pH na 8-9. Vykoná sa dekantácia, produkt sa premyje vodou, vysuší, sfiltruje a odparí do sucha. Získa sa 0,37 g produktu, ktorý sa chromatografuje na silikagéli, eluuje zmesou etylacetátu a trietylaminu (96-4). 127 mg pripraveného produktu ($r_f = 0,25$) sa separuje,

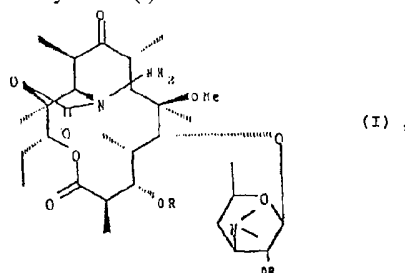
premyje a vysuší. Získa sa 90 mg žiadaného produktu s teplotou topenia 189 °C.

NMR CDCl ppm, 300 MHz

1,34 (8)-1,48 (s): 6 a 12 CH₃; 2,30 (s): N(CH₃)₂; 2,65 (s): 6-OCH₃; 3,06 (dg): H₄; 3,19 (q): H₁₀; 3,74 (s): H₁₁; 5,50 (mobilný t.): NH-CH₂; 7,30 (d): H₃ chinolín; 7,53 až 7,68 (dt): H₆-H₇ chinolín; 8,10 (m): H₅-H₈ chinolín; 8,79 (d): H₂ chinolín.

PATENTOVÉ NÁROKY

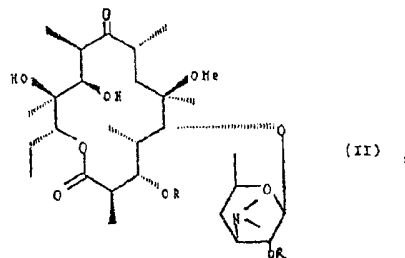
1. Deriváty vzorca (I)



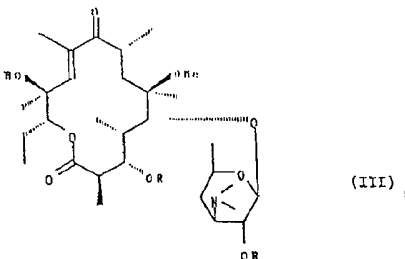
kde R predstavuje zvyšok karboxylovej kyseliny až do 18 atómov uhlíka.

2. Derivát vzorca (I) podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R je skupina acetyl.

3. Spôsob prípravy derivátov vzorca (I) podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa na derivát vzorca (II)



kde R má predchádzajúci význam pôsobí činidlom schopným selektívne aktivovať hydroxyl v pozícii 11 zvoleným zo skupiny predstavovanej derivátom kyseliny sulfónovej alebo thionylchloridom a potom zásadou za vzniku derivátu vzorca (III)

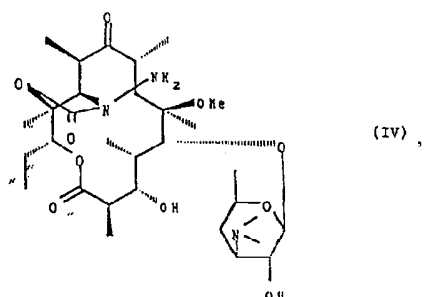


na ktorý sa pôsobí karbonyldiimidazolom a potom hydrazínom NH₂NH₂ za vzniku derivátu vzorca (I).

4. Deriváty vzorca (III) podľa nároku 3 ako medziprodukty na prípravu zlúčenín vzorca (I).

5. Derivát vzorca (III) podľa nároku 3, kde R je skupina acetyl ako medziprodukt na prípravu zlúčenín vzorca (I).

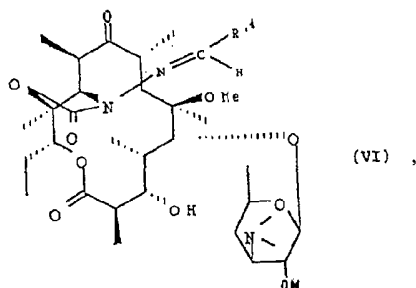
6. Použitie derivátov vzorca (I) podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že sa na derivát vzorca (I) pôsobí činidlom štiepiacim chránené hydroxylové funkcie za vzniku derivátu vzorca (IV)



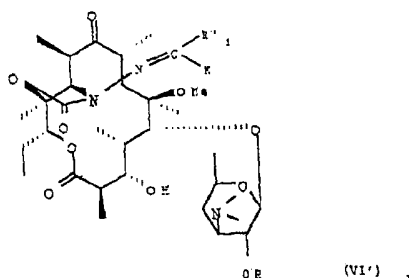
na ktorý sa pôsobí aldehydom vzorca (V)



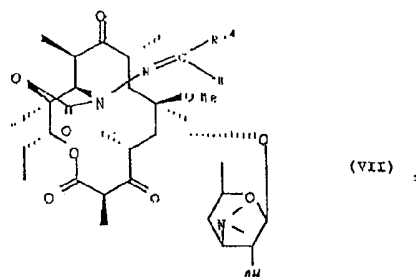
kde R¹¹ predstavuje atóm vodíka alebo nasýtený alebo nenasýtený uhlíkovodík do 23 atómov uhlíka, voliteľne prerušovaný jedným alebo viacerými heteroatómami a s voliteľne jednou alebo viacerými funkčnými skupinami za vzniku derivátu vzorca (VI)



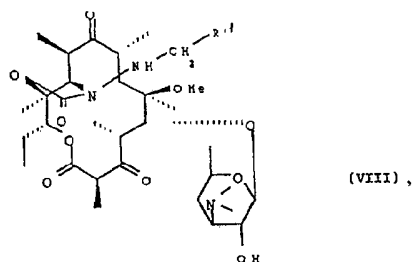
na ktorú sa pôsobí esterifikačným činidlom za vzniku derivátu vzorca (VI')



na ktorý sa pôsobí činidlom oxidujúcim hydroxyl na pozícii 3 a potom činidlom štiepiacim hydroxyl na pozícii 2' za vzniku derivátu vzorca (VII)

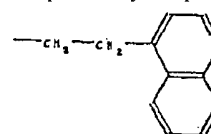


na ktorý sa pôsobí redukčným činidlom za vzniku derivátu vzorca (VIII)



kde R¹¹ má predchádzajúci význam.

7. Použitie derivátu vzorca (I) na prípravu derivátu vzorca (VIII), kde R¹¹ predstavuje skupinu.



Koniec dokumentu