



(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2287/89

(51) Int.Cl.⁵ : **C07C 323/52**

(22) Anmeldetag: 3.10.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1990

(45) Ausgabetag: 25. 2.1991

(56) Entgegenhaltungen:

EP-OS 153277 DE-OS2823712

(73) Patentinhaber:

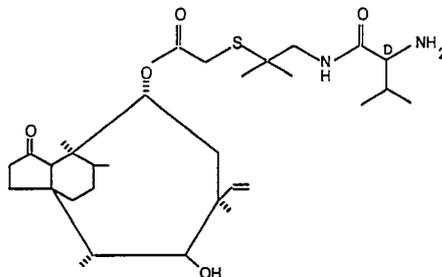
BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

(72) Erfinder:

MACHER INGOLF
BREITENBACH, TIROL (AT).
LUDESCHER JOHANNES
BREITENBACH, TIROL (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES PLEUROMUTILINDERIVATS UND SEINER SÄUREADDITIONSSALZE

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung des Pleuromutilinderivats I und seiner Säureadditionssalze, das technisch leicht durchführbar und umweltfreundlich ist. Pleuromutilin wird zunächst über das Tosylat in das Pleuromutilincysteamin übergeführt, welches mit einem entsprechenden Valinderivat umgesetzt wird und daraus dann die Zielverbindung freigesetzt wird.



AT 392 272 B

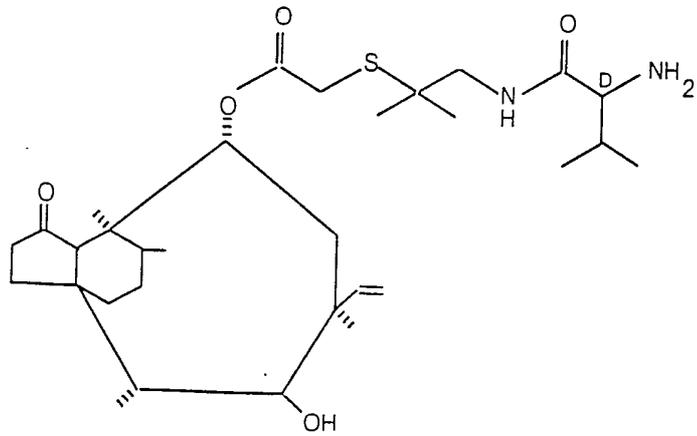
Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung des Pleuromutilinderivats der Formel

5

10

15

20



I

und seiner Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß gelangt man zur Verbindung der Formel I und ihren Säureadditionssalzen, indem man

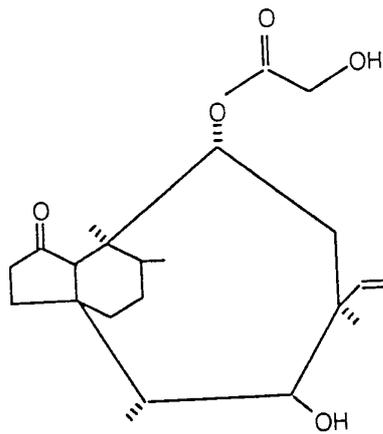
25

a) Pleuromutilin der Formel

30

35

40



II

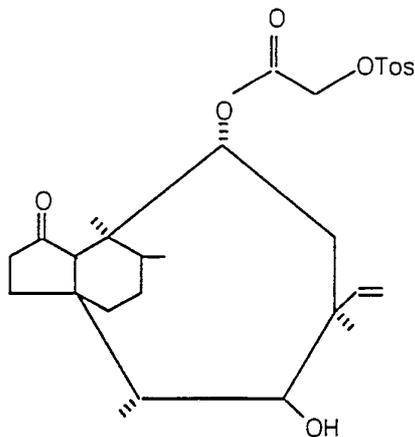
45

zum Tosylat der Formel

50

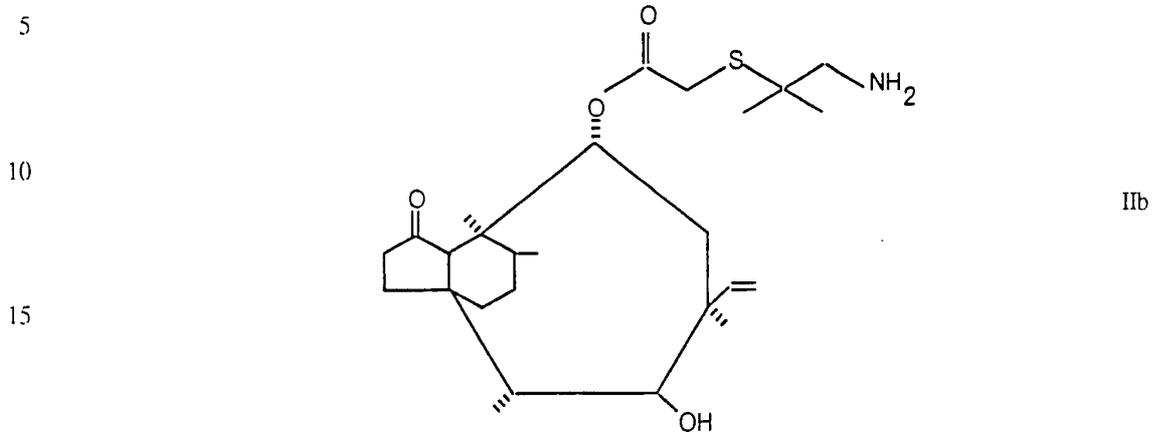
55

60



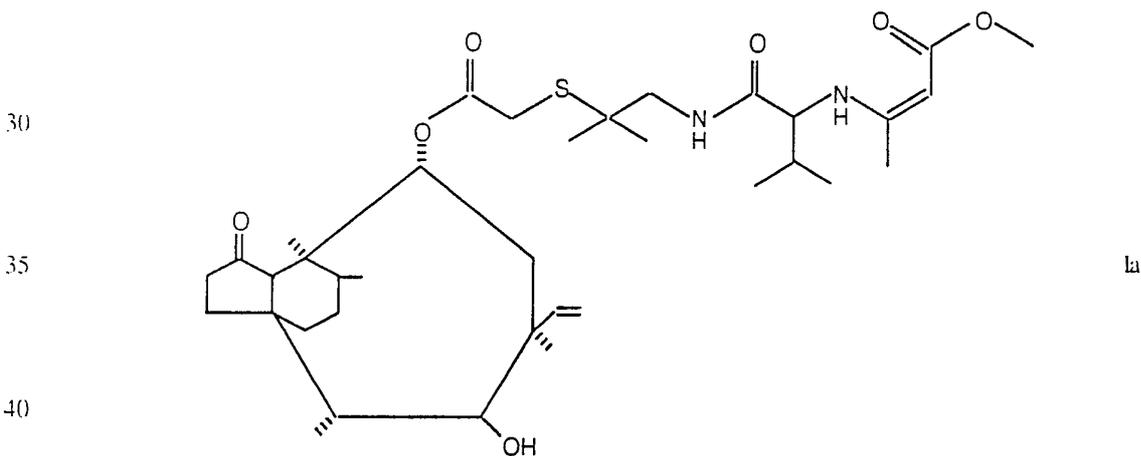
IIIa

und ohne Isolierung weiter zum Pleuromutilindimethylcysteamin der Formel



umsetzt und

b) die erhaltene Verbindung der Formel IIb mit einem aktivierten, geschützten D-Valin zur Verbindung der Formel



umsetzt und ohne Isolierung anschließend die Schutzgruppe abspaltet und gegebenenfalls zu einem Säureadditionssalz weiter umsetzt.

50 Vorzugsweise werden die jeweils unter a) und b) zusammengefaßten Reaktionsschritte im Eintopfverfahren durchgeführt, d. h. ohne Isolierung der Zwischenprodukte.

Das erfindungsgemäße Verfahren besitzt gegenüber den bisher bekannten Verfahrensschritten große Vorteile, insbesondere ist es technisch leicht durchführbar und umweltfreundlich.

Im Verfahrensschritt a) gelangt man im Eintopfverfahren von Pleuromutilin direkt zum Pleuromutilindimethylcysteamin. Die Umsetzung des Tosylates zum Dimethylcysteaminderivat wurde bisher mit Natrium im Ethanol durchgeführt. Dies bedingte eine lange Reaktionszeit (etwa 15 Stunden), zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches benötigt man wiederholte Extraktionsschritte, und die Reinigung wird mittels Chromatographie durchgeführt. Im erfindungsgemäßen Verfahrensschritt verläuft die Reaktion mit Natronlauge und Phasentransferkatalyse in relativ kurzer Zeit (etwa 2 Stunden). Die Isolierung der kristallinen Reinsubstanz kann direkt aus dem Reaktionsgemisch durch Filtration erfolgen. Man benötigt keine Extraktion, keine Chromatographie, es werden nur geringe Lösungsmittelmengen und keine Chlorkohlenwasserstoffe eingesetzt, was wiederum eine geringe Umweltbelastung ergibt.

Im Verfahrensschritt b) wird ein aktiviertes, geschütztes D-Valin eingesetzt. Der Schutz der Aminofunktion

wurde bisher mit üblichen Schutzgruppen ausgeführt, beispielsweise mit t.Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder Trichlorethoxycarbonyl. Die zum Schützen verwendeten entsprechenden Ester sind teure Substanzen, die zum Teil auch giftig und ätzend sind. Demgegenüber wird erfindungsgemäß der Schutz der Aminofunktion durch Umsetzen von D-Valin mit Acetessigsäuremethylester zum D-Valin-Dane-Salz ausgeführt. Die Aktivierung erfolgte bisher durch Dicyclohexylcarbodiimid und Nitrophenol zum Aktivester, während erfindungsgemäß das gemischte Anhydrid erzeugt wird. Dies bringt den Vorteil, daß kein Abfallprodukt (Dicyclohexylharnstoff) anfällt und die Reaktionsführung vereinfacht wird (keine Filtration, kein Eindampfen, keine Isolierung). Die Acylierung des Pleuromutilindimethylcysteamins nach der Kohlensäure-Mischanhydrid-Methode bringt als Nebenprodukte nur CO₂ und Ethanol, nicht wie bisher schwer abtrennbares 4-Nitrophenol. Schließlich verläuft die Abspaltung der Schutzgruppe durch Hydrolyse mit Salzsäure wesentlich einfacher als die Abspaltung der bisher üblichen Schutzgruppen.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Das Verfahren ist in technischem Maßstab sehr leicht durchführbar und bietet sowohl aus ökonomischer als auch ökologischer Sicht offensichtlich Vorteile:

Billige Reagenzien.

Als Lösungsmittel für die Reaktionsstufen a) und b) werden nur Wasser und t. Butylmethylether, der leicht recycelt werden kann, verwendet.

Durch die Verwendung von t. Butylmethylether als Lösungsmittel vereinfacht sich die Isolierung von Pleuromutilindimethylcysteamin, wird die Durchführung der Reaktionsstufe b) im Eintopfverfahren möglich und kann die Bildung des Hydrochlorides einfach durch Extraktion mit wäßriger HCl erfolgen.

Keine Chromatographie.

Keine Chlorkohlenwasserstoffe.

Keine Abfallprodukte, die kostspielig entsorgt werden müssen.

Keine technologisch schwierigen Prozesse (wie z. B. Hydrierung).

In der folgenden detaillierten Verfahrensbeschreibung, die die Erfindung erläutern soll, ohne ihren Umfang einzuschränken, sind alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1:

N-[3-Methoxy-1-methyl-3-oxo-1-propenyl]-D-valin.Kaliumsalz

36,6 g feste KOH werden unter leichtem Erwärmen in 1250 ml Isopropanol gelöst. Dann gibt man 65 g D-Valin, gefolgt von 65,9 ml Acetessigsäuremethylester, zu. Die innerhalb ca. 10 Minuten unter Rühren entstehende hellgelbe Lösung wird für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Rückflußkühler wird anschließend durch einen Claisenkühler und eine kurze Kolonne (ca. 10 cm) ersetzt und das entstandene Wasser (2 Molequivalente) durch Abdestillieren von ca. 1100 ml Isopropanol entfernt. Man gibt anschließend nochmals 500 ml Isopropanol zu und destilliert erneut 500 ml Isopropanol ab. Anschließend wird die noch warme Lösung (wird in der Kälte fest) entweder auf 3 l t. Butylmethylether gegossen oder mit der gleichen Menge an t. Butylmethylether verdünnt und ca. 3 Stunden unter Eiskühlung gerührt. Die entstehende Suspension wird dann über Nacht bei 4° unter Feuchtigkeitsabschluß gelagert (das Produkt ist hygroskopisch), abfiltriert und mit 500 ml t. Butylmethylether gewaschen. Die Trocknung erfolgt im Vakuumtrockenschrank bei 40 bis 50° über Nacht. Fp. 212 - 218°

Beispiel 2:

14-O-[(1-Amino-2-methylpropan-2-yl)thioacetyl]mutilin

In einem 0,5 l Schmitz-Reaktor mit Rührer, Innenthermometer und Rückflußkühler werden 75,7 g Pleuromutilin und 42 g p-Toluolsulfonylchlorid in 200 ml t. Butylmethylether und 40 ml Wasser vorgelegt und 50 ml 10 N Natronlauge langsam zugegeben. Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch auf ca. 30°. Das Gemisch wird heftig gerührt und 1 Stunde am Rückfluß erhitzt; danach ist die Umsetzung vollständig.

Nachdem das Gemisch auf 25° abgekühlt ist, werden unter Rühren 31,2 g Dimethylcysteamin.HCl, 3,2 g Benzyltributylammoniumchlorid und 50 ml 10 N Natronlauge zugegeben. Die Innentemperatur steigt dabei bis auf 30°. Das Reaktionsgemisch wird unter heftigem Rühren auf 40 - 45° erwärmt. Nach ca. 1 Stunde ist die Reaktion beendet. Das Gemisch wird mit 500 ml Wasser verdünnt, auf 0° abgekühlt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird über eine Glassinternutsche filtriert. Das Produkt wird mit Wasser und mit kaltem t. Butylmethylether (zweimal je 100 ml) gewaschen und über Nacht im Vakuumtrockenschrank bei 55° getrocknet.

Fp: 153 - 155°

Beispiel 3:

14-O-[1-((D)-2-Amino-3-methylbutyrylamino)-2-methylpropan-2-yl-thioacetyl]mutilin.Hydrochlorid

In einem 0,5 l Schmitz-Doppelmantelreaktor mit Thermometer und Rührer werden 14 g D-Valin-Dane-Salz in 200 ml t. Butylmethylether suspendiert. Man gibt 0,6 ml N-Methylmorpholin zu und kühlt die Suspension auf

-10° ab. Zu der gerührten und gekühlten Suspension tropft man während ca. 5 Minuten 5 ml Chlorameisensäureethylester zu und rührt noch 30 Minuten bei -10° nach. Zu diesem Gemisch gibt man 23,3 g festes 14-O-[(1-Amino-2-methylpropan-2-yl)thioacetyl]mutilin und spült mit 50 ml t. Butylmethylether nach. Die Reaktions suspension wird 60 Minuten bei 0° und 30 Minuten bei 20° gerührt und anschließend mit 150 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit 200 ml Wasser versetzt und das heftig gerührte Gemisch mit 6 N Salzsäure (ca. 14 ml) auf pH 1,0 - 1,2 gestellt. Das Gemisch wird 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur heftig gerührt, wobei der pH-Wert durch Zugabe von 2 N Salzsäure konstant gehalten wird. Die Vollständigkeit der Hydrolyse der Enamin-Schutzgruppe wird mittels HPLC überprüft. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zur Entfernung des Acetessigesters dreimal mit je 125 ml t. Butylmethylether extrahiert. Zur gerührten Wasserphase gibt man 150 ml t. Butylmethylether und stellt zunächst mit 10 N Natronlauge auf ca. pH 7 und dann mit 2 N Natronlauge auf pH 8,0 - 9,0. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird noch zweimal mit je 100 ml Wasser extrahiert. Anschließend wird die Etherphase mit 150 ml Wasser versetzt und der pH-Wert des heftig gerührten Gemisches wird mit 2 N Salzsäure auf 2,5 - 3,0 gestellt. Das Gemisch wird noch 5 Minuten nachgerührt, und anschließend werden die Phasen getrennt. Zur Entfernung von t. Butylmethylether wird die wäßrige Phase 30 - 60 Minuten bei 30° Badtemperatur im Vakuum am Rotavapor gehalten. Aus dieser wäßrigen Lösung erhält man die Titelverbindung durch Sprüh- oder Gefriertrocknung.

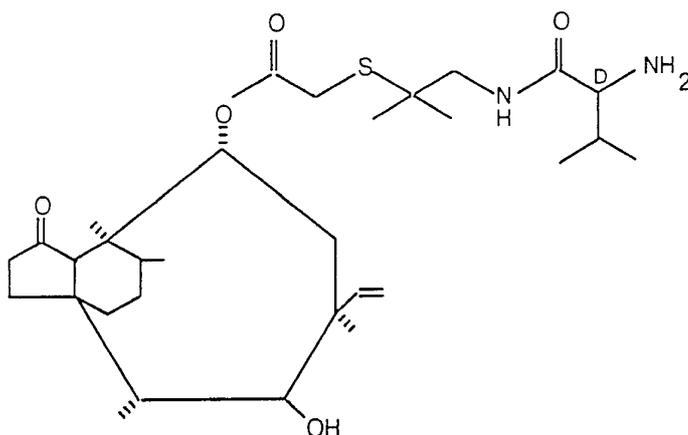
20

PATENTANSPRÜCHE

25

1. Verfahren zur Herstellung des Pleuromutilinderivats der Formel

30



35

I

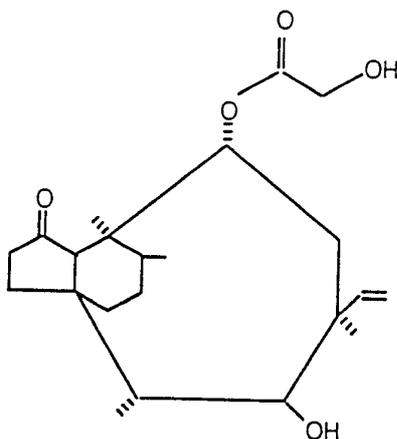
40

45

und seiner Säureadditionssalze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

a) Pleuromutilin der Formel

50

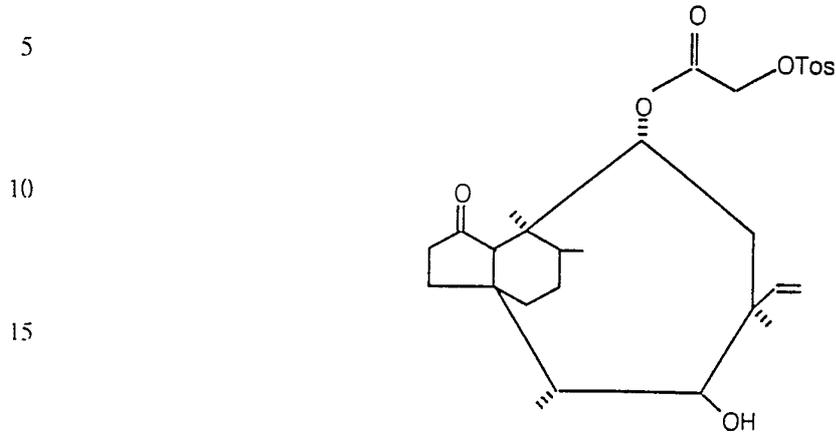


55

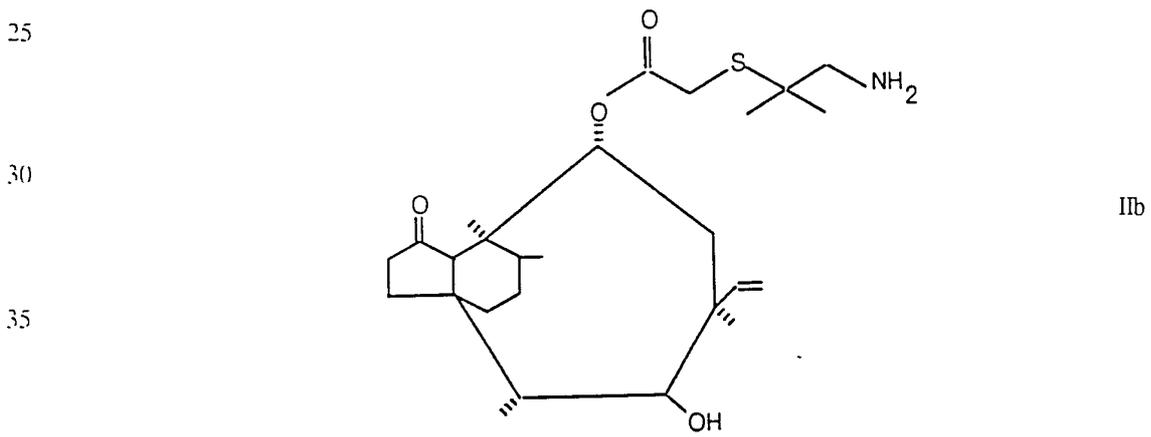
II

60

zum Tosylat der Formel

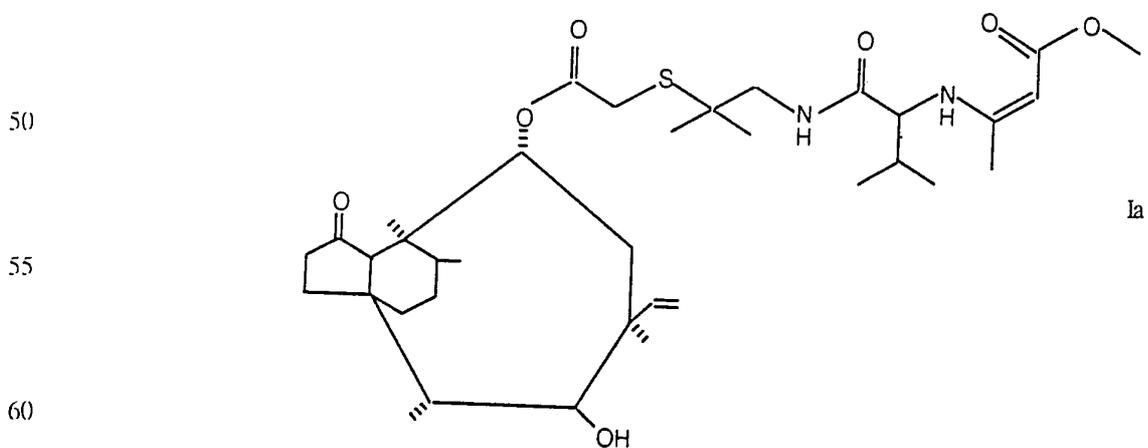


und ohne Isolierung weiter zum Pleuromutilindimethylcysteamin der Formel



umsetzt und

b) die erhaltene Verbindung der Formel IIb mit einem aktivierten, geschützten D-Valin zur Verbindung der Formel



umsetzt und ohne Isolierung anschließend die Schutzgruppe abspaltet und gegebenenfalls zu einem Säureadditionssalz weiter umsetzt.

5 2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die jeweils unter a) und b) zusammengefaßten Reaktionsschritte im Eintopfverfahren durchgeführt werden, d. h. ohne Isolierung der Zwischenprodukte.

3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß im Verfahrensschritt a) die Umsetzung des Tosylats zum Dimethylcysteaminderivat mit Natronlauge und Phasentransferkatalyse durchgeführt wird.

10 4. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Schutz der Aminofunktion des eingesetzten D-Valins durch Umsetzung mit Acetessigsäuremethylester zum D-Valin-Dane-Salz und die Aktivierung durch Herstellung des gemischten Anhydrids durchgeführt wird, das Pleuromutilindimethylcysteamin nach der Kohlensäure-Mischanhydrid-Methode acyliert und anschließend die Schutzgruppe durch Hydrolyse mit HCl abgespaltet wird.

15