



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43331 (13) C2

(51) 7 A61K31/16, C07C233/22,
C07C315/04, C07C317/32,
C07D263/14, C07D301/19МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ АСИМЕТРИЧНОГО ОДЕРЖАННЯ ФЛОРФЕНІКОЛУ, СПОСІБ РЕГІОВИБІРКОВОГО РОЗКРИТТЯ ХІРАЛЬНОГО ЕПОКСИДУ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ R, S-ІЗОМЕРУ ФЛОРФЕНІКОЛУ

(21) 95073385

(22) 15 12 1993

(24) 17 12 2001

(31) 07/993 932

(32) 18 12 1992

(33) US

(86) PCT/US93/12071, 15 12 1993

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

(72) Гуанг-Зонг Ву, CN, Ванда Тормос I, US

(73) ШЕРІНГ КОРПОРЕЙШН, US

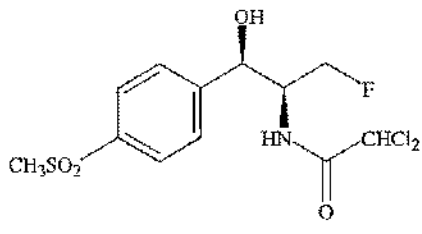
(56) 1 WO 93/07824 A1, 14 05 92

2 EP 0423705 A2, 24 04 92

3 US 4235892 A, 25 11 80

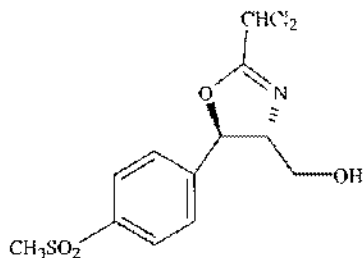
4 US 4876352 A, 24 10 89

(57) 1 Способ асимметричного получения флорфеникола формулы (I)



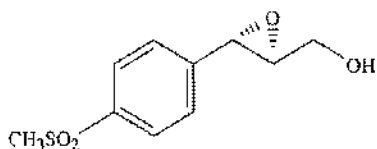
(I)

включающий получение оксазолина формулы (IV)



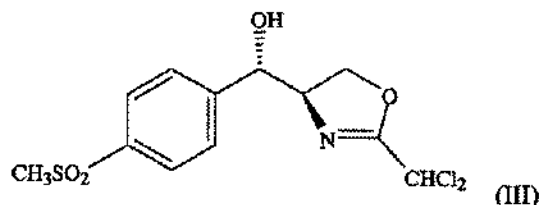
(IV)

обработку его агентом фторирования с последующим гидролизом кислотой, отличающийся тем, что получение оксазолина вышеприведенной формулы (IV) включает стадию региоизбирательного открытия хирального эпоксида формулы (II)



(II)

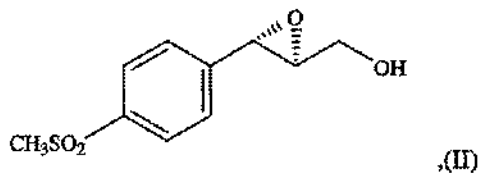
путем последовательной обработки сильным основанием, кислотой Льюиса и дихлорацетонитрилом с получением оксазолина формулы (III)



(III)

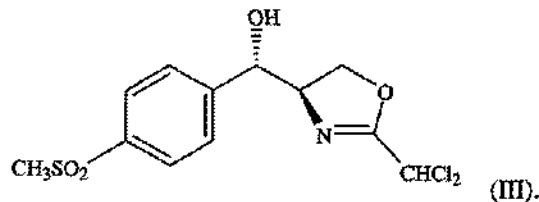
и стадию избирательной инверсии-изомеризации полученного оксазолина формулы (III) путем последовательной обработки третичным амином и низшим алкилсульфонилхлоридом, водной кислотой и гидроксидом щелочного металла

2 Способ региоизбирательного открытия хирального эпоксида формулы (II)



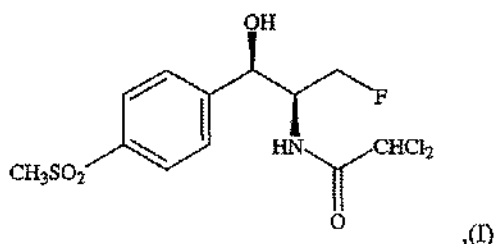
(II)

отличающийся тем, что он включает последовательную обработку сильным основанием, кислотой Льюиса и дихлорацетонитрилом с получением оксазолина формулы (III)

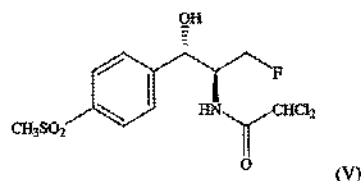


(III)

3 Способ получения R, S-изомера флорфеникола формулы (I)



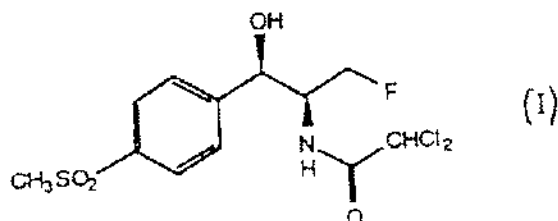
отличающийся тем, что S, S-изомер флорфеникола формулы (V)



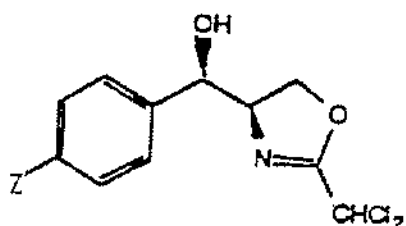
подвергают изомеризации путем последовательной обработки третичным амином и низшим алкилсульфонилхлоридом, водной кислотой и гидроксидом щелочного металла

Настоящее изобретение относится к стереоспецифичному способу получения флорфеникола, в частности к способу получения флорфеникола, способу региоизбирательного открытия хирального эпоксида и к способу получения его R,S-изомера

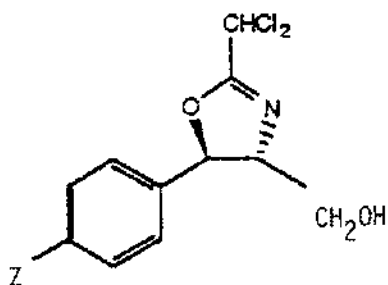
Известен способ получения флорфеникола [R-(R*, S*)]-2,2-дихлор-N-1-(фтор-метил)-2-гидрокси-2-[4-(метилсульфонил)-фенил]-этилацетамида формулы (I)



который заключается в том, что производное оксазолина формулы А



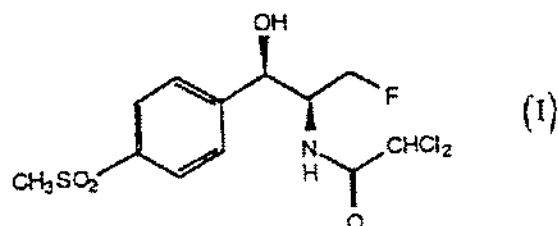
где Z означает метансульфонил, подвергают взаимодействию с реагентом, вызывающим равновесие с получением равновесной смеси, содержащей производное оксазолина вышеприведенной формулы А и производное оксазолина формулы Б



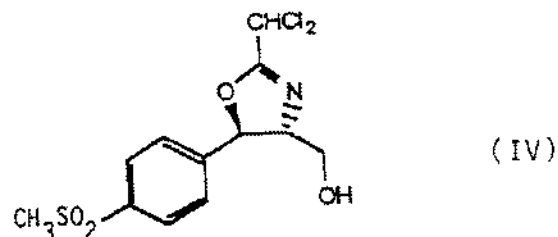
где Z имеет вышеуказанное значение, и полученное производное оксазолина формулы Б обрабатывают агентом фторирования с последующим гидролизом кислотой с получением флорфеникола (см WO 92/07824 A1, кл C07C 315/04, 14 05 92)

Задачей изобретения является расширение технологической базы эффективного и экономичного получения флорфеникола

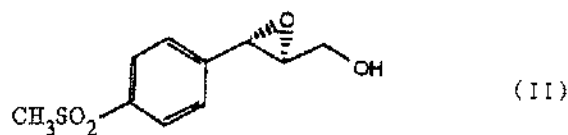
Данная задача решается предлагаемым способом получения флорфеникола формулы (I)



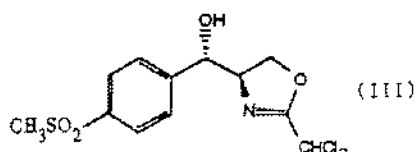
включающим получение оксазолина формулы (IV)



обработку его агентом фторирования с последующим гидролизом кислотой, который заключается в том, что получение оксазолина вышеприведенной формулы (IV) включает стадию региоизбирательного открытия хирального эпоксида формулы (II)

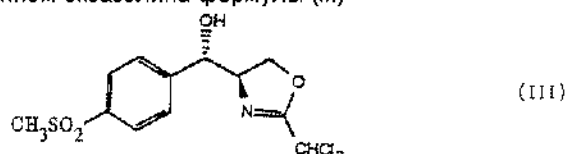


путем последовательной обработки сильным основанием, кислотой Льюиса и дихлорацетонитрилом с получением оксазолина формулы (III)

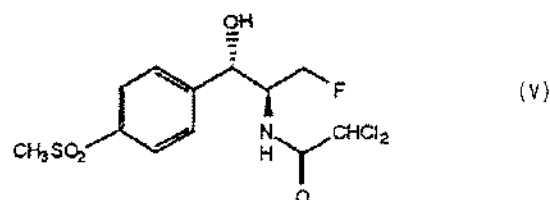


и стадию избирательной инверсии/изомеризации полученного оксазолина формулы (IV) путем последовательной обработки третичным амином и низшим алкилсульфонилхлоридом, водной кислотой и гидроксидом щелочного металла

Дополнительным объектом изобретения является способ региоизбирательного открытия хирального эпоксида вышеприведенной формулы (II), заключающийся в том, что он включает последовательную обработку сильным основанием, кислотой Льюиса и дихлорацетонитрилом с получением оксазолина формулы (III)



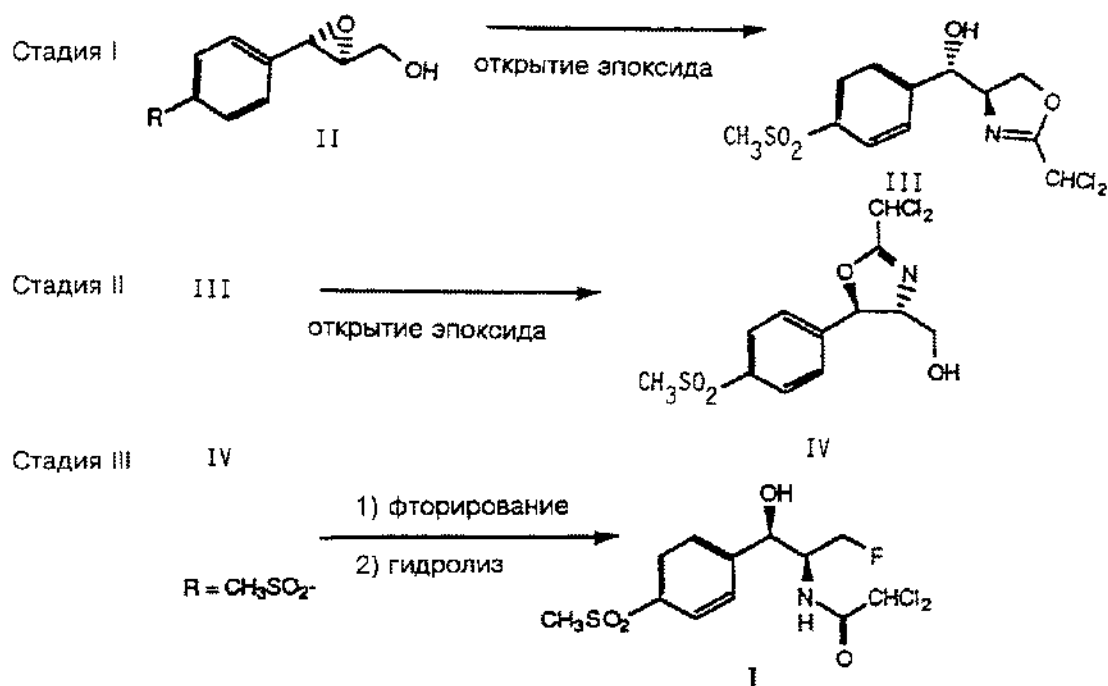
Дальнейшим объектом изобретения является способ получения R,S-изомера флорфеникола вышеприведенной формулы (I), заключающийся в том, что S,S-изомер флорфеникола формулы (V)



подвергают изомеризации путем последовательной обработки третичным амином и низшим алкилсульфонилхлоридом, водной кислотой и гидроксидом щелочного металла

Предлагаемый способ асимметричного получения флорфеникола иллюстрируется следующей реакционной схемой А

Реакционная схема А



Хиральный эпоксид формулы (II) можно получать общеизвестными методами

На стадии I эпоксид формулы (II) в виде раствора в пригодном растворителе, например тетрагидрофуране, медленно добавляют, предпочтительно каплями, к суспензии гидроксида натрия в тетрагидрофуране при температуре от -10 до +20°C, предпочтительно от 0 до +10°C, наиболее предпочтительно примерно +5°C, и реакционную смесь оставляют стоять в течение около 30 минут. К получаемой таким образом холодной смеси добавляют раствор безводного хлористого цинка в тетрагидрофуране. Примерно через 30 минут при температуре от -10 до +20°C, предпочтительно от 0 до +10°C, наиболее предпочтительно примерно

+5°C, к смеси добавляют раствор дихлорацетонитрила в тетрагидрофуране и молекулярное сито величиной пор 4Å. Смесь перемешивают в течение около 15 минут, нагревают до температуры 30 - 80°C, предпочтительно 50 - 60°C, наиболее предпочтительно 55°C, в течение 16 часов. Получаемую смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют пригодным растворителем, например этилацетатом, получаемый сырой продукт суспендируют в изопропанол, фильтруют и сушат с выделением хирального оксазолина формулы (III).

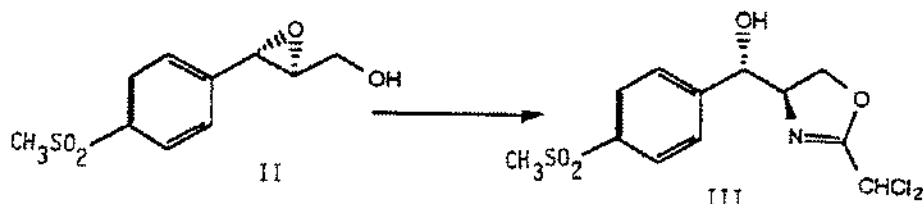
На стадии II оксазолин формулы (III) смешивают с триалкиламином, предпочтительно триэтиламином, и пиридином при комнатной температуре. Смесь охлаждают до температуры -20 - $+20^{\circ}\text{C}$, предпочтительно 0 - $+10^{\circ}\text{C}$, наиболее предпочтительно около $+5^{\circ}\text{C}$, после чего к смеси медленно добавляют, предпочтительно каплями, алкилсульфонилхлорид, предпочтительно метансульфонилхлорид, и перемешивают в течение приблизительно 2 часов. Значение pH смеси доводят до $1,9$ - $4,0$, предпочтительно примерно $2,0$, добавлением водной кислоты, предпочтительно серной кислоты, наиболее предпочтительно примерно $3,0$ -н серной кислоты. Добавляют тетрагидрофуран для получения однородной смеси. После нагревания до комнатной температуры в течение 10 минут смесь обрабатывают гидроксидом щелочного металла, предпочтительно гидроксидом натрия, наиболее предпочтительно в виде 50%-ного водного гидроксида натрия, для доведения pH до $>9,5$, предпочтительно около $12,5$. Затем смесь сгущают и экстрагируют пригодным раство-

рителем, например этилацетатом, в результате чего получают изомеризованный оксазолиновый продукт формулы (IV).

На служащей для получения флорфеникола стадии III изомеризованный оксазолин формулы (IV), фторируют известным образом с последующим гидролизом путем обработки кислотой. Фторирование предпочтительно осуществляют обработкой оксазолина формулы (IV) N-(1,1,1,2,3,3-гексафторпропил)-диэтиламино в среде пригодного растворителя, например дихлорметана, в автоклаве при температуре приблизительно 110°C . Гидролиз получаемого таким образом промежуточного фторированного оксазолина предпочтительно осуществляют добавлением 1 н водной серной кислоты для доведения pH до $6,5$ - $6,0$, после чего добавляют уксусную кислоту для дальнейшего подкисления смеси до достижения pH около $5,5$ - $5,0$.

Предлагаемый способ региоизбирательного открытия хирального эпоксида вышеприведенной формулы (II) иллюстрируется следующей реакционной схемой Б.

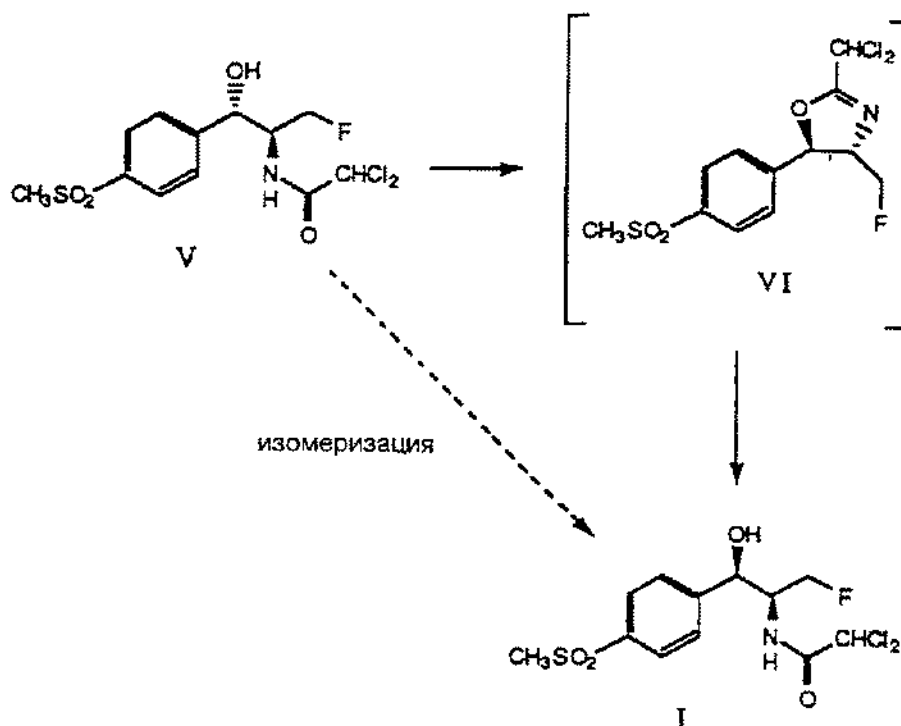
Реакционная схема Б



Открытие эпоксида осуществляют тем же образом, что и описано выше в связи со стадией I предлагаемого способа асимметричного получения флорфеникола.

Предлагаемый способ получения R,S-изомера флорфеникола вышеприведенной формулы (I) иллюстрируется следующей реакционной схемой В.

Реакционная схема В

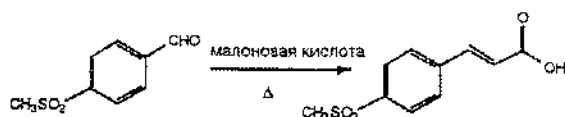


Изомеризацию осуществляют аналогично вышеописанной стадии II. S,S-изомер флорфеникола смешивают с триалкиламином, предпочтительно триэтиламином, и пиридином при комнатной температуре. Смесь охлаждают до температуры -20 до +20°C, предпочтительно 0 до +10°C, наиболее предпочтительно примерно +5°C, после чего к смеси медленно, предпочтительно каплями, добавляют алкилсульфонилхлорид, предпочтительно метансульфонилхлорид, и перемешивают в течение приблизительно 2 часов. Затем реакцию смесь обрабатывают гидроксидом щелочного металла, предпочтительно гидроксидом натрия, наиболее предпочтительно в качестве 50%-ного водного гидроксида натрия, для доведения значения pH до примерно 12,5. Получаемый при этом промежуточный оксазолин формулы (VI) обрабатывают водным раствором кислоты, например уксусной кислоты, при комнатной температуре с получением R,S-изомера флорфеникола формулы (I).

Следующие примеры поясняют настоящее изобретение.

Исходное соединение

Пример 1

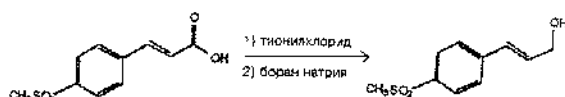


Смесь 312 г (2,99 моль) малоновой кислоты, 596 мл пиридина, 30 мл пиперидина и 300 г (1,49 моль) п-метилсульфонил-бензальдегида нагревают при 95 - 100° в течение 4 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и медленно подают в 3 л смеси соляной кислоты, воды и льда. Выпавший осадок фильтруют, твердое вещество сушат и получают 340 г (83 %) производного Е-коричной кислоты. Температура плавления 294 - 296°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, ч/милл) 7,96 (с, 4H), 7,78 (д, J = 16 гц, 1H), 6,71 (д, J = 16 гц, 1H), 3,5 (шир с, 1H), 3,25 (с, 3H).

Пример 2

Стадия А

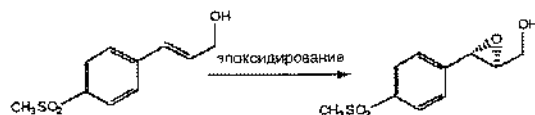


Смесь 96 мл (1,35 моль) тионилхлорида и 50 г (0,225 моль) продукта примера 1 нагревают с обратным холодильником в течение часа. Избыточный тионилхлорид отгоняют, после чего добавляют 100 мл дихлорметана. Получаемый раствор прикапывают к предварительно охлажденной (до -5°C) смеси 42 г (1,1 моль) борана натрия и 500 мл этанола. Реакционную смесь размешивают при 10°C в течение часа, после чего ее подают в смесь соляной кислоты, воды и льда, три раза экстрагируют дихлорметаном, взятым в количестве по 300 мл, экстракты объединяют, сгущают и

фильтруют. Получают 28 г (74 %) аллилового спирта. Температура плавления 126 - 127°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃, ч/милл) 7,85 (д, J = 9 гц, 2H), 6,52 (дт, J = 16 гц, 5 гц, 1H), 4,38 (дд, J = 5 гц, 1 гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 1,93 (шир с, 1H).

Стадия Б

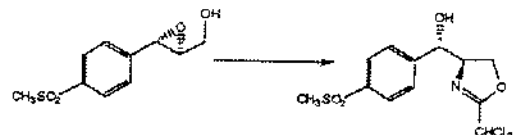


К 8 г молекулярного сита величиной пор 4Å добавляют 1,74 г (7,4 ммоль) L-диизопропилвинной кислоты и 2,16 г (7,4 ммоль) изопропанолата титана (IV) при -20°C в безводных условиях и получаемую смесь перемешивают в течение 30 минут. Прикапывают раствор 8,1 г (37 ммоль) аллилового спирта, получаемого на стадии А, в 500 мл дихлорметана и 13,4 мл 3,0-м раствора трет-бутилгидропероксида в 2,2,4-триметилпентане. Смесь перемешивают при -20°C в течение 4 часов, после чего добавляют 6,0 мл диметилсульфоксида, фильтруют, к фильтрату добавляют 250 мл насыщенного водного раствора фтористого натрия и перемешивают при 25°C в течение 16 часов. Фильтруют на кизельгуре марки Целите и фильтрат три раза экстрагируют дихлорметаном, взятым в количестве по 100 мл. Экстракты объединяют, дважды промывают водой, взятой в количестве по 100 мл, сгущают и фильтруют. Получают 7,15 г (82%) S,S-эпоксида, оптическая чистота которого составляет 97%. Температура плавления 104 - 106°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) 7,92 (д, J = 8 гц, 2H), 7,49 (д, J = 8 гц, 2H), 4,10 (дд, J = 17 гц, 3 гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,85 (дд, J = 17 гц, 3 гц, 1H), 3,20 - 3,17 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 1,88 (шир с, 1H).

Оптическую чистоту эпоксида определяют хиральной хроматографией на колонке марки Chiracel OJ размером 25 см x 4,6 мм при температуре 25°C с применением в качестве элюента смеси гексана и изопропанола в соотношении 1:1, содержащей 1% ацетонитрила.

Стадия В

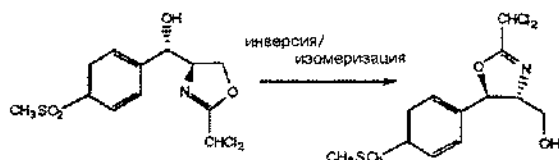


Смесь 6,1 г (153 ммоль) 60 %-ной дисперсии гидрида натрия в масле и 90 мл тетрагидрофурана охлаждают до 5°C. К получаемой суспензии прикапывают раствор 30 г (128 ммоль) эпоксида стадии Б в 300 мл тетрагидрофурана, перемешивают при 5°C в течение 30 минут, после чего прикапывают 17,8 г (128 ммоль) безводного хлористого цинка в качестве раствора в 250 мл тетрагидрофурана и перемешивают при 5°C в течение 30 минут. Прикапывают раствор 17,0 г (153 ммоль) дихлорацетонитрила в 10 мл тетрагидрофурана, после чего добавляют 1 г молекулярного сита ве-

личной пор 4А и продолжают перемешивать при температуре 5°C в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревают до 55°C, перемешивают в течение 16 часов, охлаждают до комнатной температуры и добавляют водный раствор бикарбоната натрия. Экстрагируют четыре раза этилацетатом, взятым в количестве по 400 мл, экстракты объединяют и сгущают. Получаемый остаток суспендируют в изопропанол, фильтруют и твердое вещество сушат. Получают 16,0 г оксазолина, который перекристаллизовывают из метилизобутилкетона и получают очищенный оксазолин, чистота которого составляет 97%. Температура плавления 156,5 - 157,5°C.

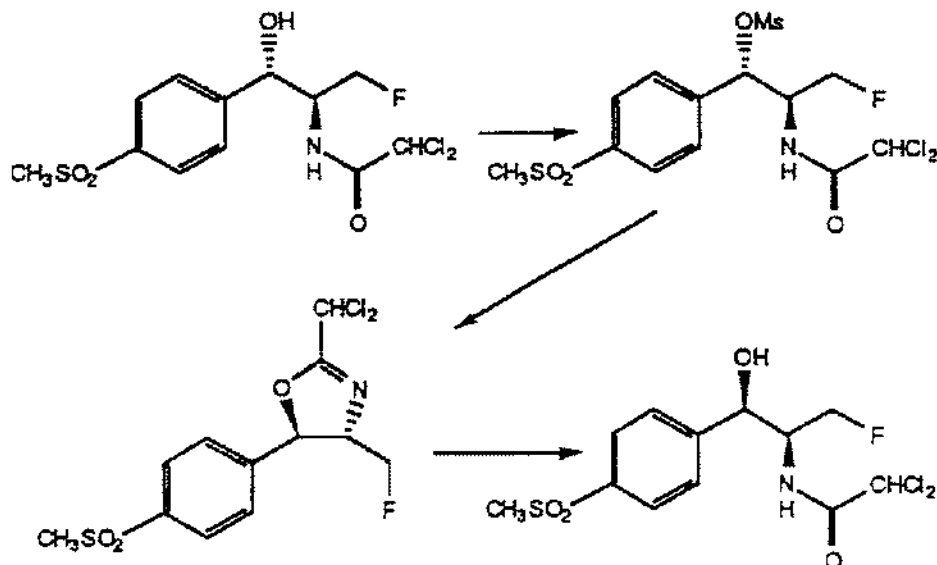
¹H-ЯМР (CDCl₃) 7,93 (д, J = 8,4 гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,14 (д, J = 4 гц, 1H), 4,57 (ддд, J = 8,7 гц, 7,9 гц, 4,0 гц, 1H), 4,46 (дд, J = 9,7 гц, 7,9 гц, 1H), 4,28 (дд, J = 9,7 гц, 8,7 гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,60 (шир с, 1H).

Стадия Г



К 3,5 г (10 ммоль) оксазолина стадии В добавляют 5 мл пиридина и 2,8 мл триэтиламина при 25°C, получаемую смесь охлаждают до 5°C и прикапывают 0,95 мл (12 ммоль) метансульфонилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при 5°C в течение 2 часов, после чего добавлением 3,0-н водной серной кислоты pH доводят до 2. Затем к реакционной смеси добавляют 5 мл тетрагидрофурана, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 10 минут. Добавлением 50%-ной водной гидроокиси натрия pH доводят до 12,5. Смесь сгущают и три раза экстрагируют этилацетатом, взятым в количестве по 30 мл. Экстракты объединяют и сгущают, в ре-

Пример 3

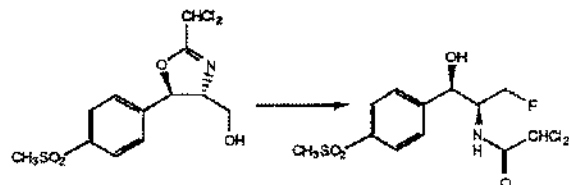


зультате чего получают продукт оптической чистоты >99,9%. Продукт очищают хроматографией на силикагеле. Температура плавления 144 - 145°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 8,00 (д, J = 8,3 гц, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,3 гц, 2H), 5,75 (д, J = 6,4 гц, 1H), 5,18 (т, J = 5,6 гц, 1H), 4,10 - 4,05 (м, 1H), 3,75 - 3,65 (м, 1H), 3,60 - 3,55 (м, 1H), 3,23 (с, 3H).

Оптическую чистоту оксазолина определяют хиральной хроматографией на колонке марки Chiracel OJ размером 25 см x 4,6 мм при температуре 25°C с применением в качестве элюента смеси гексана, изопропанола и ацетонитрила в соотношении 69:30:1.

Стадия Д



В автоклав емкостью 30 мл подают 8,9 мл 23,3%-ного по весу раствора N-(1,1,2,3,3,3-гексафторпропил)диэтиламина в метиленхлориде, после чего добавляют 2,0 г водной суспензии дихлорметилноксазолина стадии Г. Автоклав закрывают и нагревают при температуре 100°C на масляной бане в течение 3 часов. Затем охлаждают до 0°C, автоклав открывают и его содержимое перемешивают с 0,35 г ацетата калия и 2,0 мл метанола. Органические растворители отгоняют и добавляют 20 мл смеси 2-пропанола и воды в соотношении 65:35. Остаток метиленхлорида отгоняют в вакууме и водную фазу нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Половину растворителя отгоняют в вакууме и оставшуюся водную фазу охлаждают до -5°C при перемешивании. Получаемые кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат. Выход 82% флорфеникола с чистотой 98,5%.

Смесь 3,0 г (8,4 ммоль) S,S-изомера флорфеникола, 3 мл тетрагидрофурана, 3 мл пиридина и 2,3 мл триэтиламина при перемешивании охлаждают до 10 - 15°C. Медленно прикапывают раствор 1,9 г (16,8 ммоль) метансульфонилхлорида в 2 мл тетрагидрофурана, поддерживая температуру при 10 - 15°C. Получаемую смесь перемешивают при 10°C в течение 30 минут, потом нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение часа. В этот момент образование промежуточного мезилата закончено. К реакционной смеси добавляют 10 мл воды, охлаждают до 10°C, после чего медленно прикапывают раствор 2,7 г 50 %-ного водного гидроксида натрия, разбавленного в 5 мл воды. Перемешивают в течение 10 минут при 10°C, добавляют

еще 0,5 г 50 %-ного водного гидроксида натрия и продолжают перемешивать еще 10 минут до завершения образования промежуточного оксазолина. Добавлением 1,0-н водной серной кислоты pH доводят до 6,5 - 6,0, после чего смесь дополнительно подкисляют добавлением уксусной кислоты до pH 5,5 - 5,0. Образуется осадок, который растворяют в ацетоне. Получаемый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов, сгущают в вакууме для удаления тетрагидрофурана, пиридина и ацетона и получаемую смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Фильтруют, твердое вещество сушат и получают 2,5 г флорфеникола вышеприведенной формулы (I), имеющего чистоту 99%.

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
