

(19) H U

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
199498 B



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1986.10.14. (21) 5468/86

(86) PCT/US86/02122

(87) WO87/02365

(30) Bejelentés elsőbbsége:
787,193 85.10.15. US

(51) Int.Cl.₅
C 07 H 15/236

(41) (42) Közzététel napja: 1987.11.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.

(72) Feltalálók:
TANN Chou-Hong, Berkley Heights,
THIRUVENGADAM Tiruvettipuram
Kannappan, Woodbridge,
CHIU John Sze-Hung, Parsippany,
COLON Cesar, Roselle Park, New Jersey
(US)

(71) Bejelentő:
Schering Corporation, Kenilworth,
New Jersey (US)

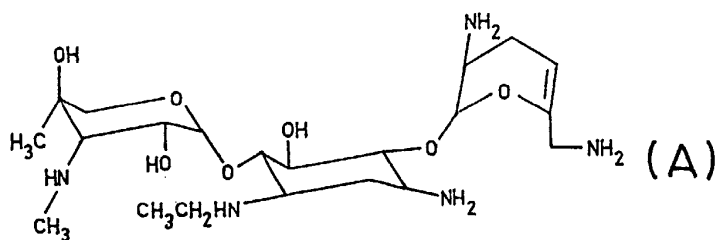
(54) ELJÁRÁS NETILMICIN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás szizomicin át-
alakítására netilmicinné vagyis 1-N-etil-szizo-
micinné.

A találmány tárgyát képező eljárás sze-
rint egy szelektíven védett szizomicin-szár-
mazékot acetaldehiddel reagáltatva a meg-

felelő 1-N-etilidén-származékot képezik, a fe-
leslegben lévő vagy nem reagált acetaldehidet
redukálják, az 1-N-etilidén-csoportot etil-ami-
nocsoporttá redukálják, és a védőcsoportok el-
távolítása után a netilmicint szabad bázis
vagy savaddíciós só alakjában izolálják.



HU 199498 B

A leírás terjedelme: 8 oldal, 15 képlet

1

A találmány tárgya tökéletesített eljárás szizomicin átalakítására netilmicinné vagyis 1-N-etil-szizomicinné.

Közelebbről a találmány tárgya eljárás szelektíven védett szizomicin átalakítására 1-N-imin-származékká, majd az imint redukálva 1-N-etil-származékká (netilmicinné) olyan reakciókörülmények között, amelyek az előállítani kívánt terméket nagy kitermeléssel eredményezik, igen kevés zavaró melléktermék képződése mellett.

Az (A) képletű netilmicin jól ismert aminoglikozid antibiotikum. Az antibiotikumot és előállítását a 4 002 742, 4 029 882, 4 230 847 és 4 337 335 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetik. A netilmicint eredetileg úgy állították elő, hogy szizomicin-szulfátot redukáló körülmények között acetaldehiddel reagáltattak. Mivel azonban a szizomicinnek öt aminocsoportja van, ez az eljárás szokatlanul nagy százalékos mennyiségű nem kívánatos termék képződéséhez vezetett, és az összes kitermelés csak körülbelül 10—11% volt. A 4 230 847 számú amerikai egyesült államokbeli leírás szerinti eljárás lényeges javulást jelentett: réz-komplexek alkalmazásával a szizomicin 3,2' és 6' aminocsoportjait szelektíven megvédték.

Ennek a köztterméknek az alkilezése acetaldehiddel redukálószer jelenlétében, a kitermelés jelentős javulásához vezetett (60% laboratóriumban, 49% üzemi gyártásban).

Ennek a javított eljárásnak a során is képződtek azonban jelentős százalékos mennyiségben nem-kívánatos termékek, amelyek az összes kitermelést csökkentették. A nem-kívánatos legnagyobb mennyiségű melléktermék az 1,1-N-dietil-szizomicin volt. A fent említett eljárásban alkalmazott reakciókörülmények között, vagyis az acetaldehiddel redukálószer jelenlétében végzett reakció során, úgy látszott, hogy a nem reagált vagy feleslegben lévő acetaldehid a már képződött 1-N-etilezett szizomicinnel reagál, és így keletkezik az 1,1-dietilezett termék.

A találmány a fenti eljárás tökéletesítésére vonatkozik, amely kevesebb mellékreakciót és ennek megfelelően nagyobb kitermelést eredményez.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy egy szelektíven védett (I) általános képletű szizomicin-származékot — a képletben X egy (a) általános képletű organoszililcsoport, amelyben R¹, R² és R³ egymástól függetlenül rövidszénláncú alkil-, fenil- vagy fenil-rövidszénláncú-alkilcsoport, X' hidrogénatom vagy egy fenti definíciójú organoszililcsoport,

Y amino-védőcsoport, és Y' hidrogénatom vagy amino-védőcsoport — iners aprotikus szerves oldószerben, vízmentes körülmények között acetaldehiddel reagáltatunk, és így a megfelelő 1-N-etilidén-származékot képezzük;

a reakciókeverékben feleslegben lévő vagy nem reagált acetaldehidet előnyösen vízmen-

2

tes körülmények között fémhidriddel redukáljuk;

5 az 1-N-etilidén-csoportot vizes vagy vízmentes körülmények között a reakcióelegy pH-értékét 7—12 közé állítva etil-aminocsoporttá redukáljuk;

10 valamennyi védőcsoportot eltávolítjuk; és a netilmicint szabad bázis vagy savaddíciós formájában izoláljuk.

15 A szizomicin-származékot a 3,2', 6' és adott esetben a 3'' helyzetben az aminocsoportot védő vegyületekkel reagáltatjuk. Előnyös amino-védő szubsztituensek az acetyl-, formil-, propionil- és aroilcsoportok, ezek közül kiváltképpen előnyös az acetyl-szubsztituens. Az eljárásokat, amelyekkel az acetyl-, propionil- és aroilcsoportok a szizomicinhez adhatók, a 4 337 335 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. A formil szubsztituens úgy vihetjük be, hogy a szizomicint nem-szimmetrikus hangyasav-anhidriddel reagáltatjuk.

25 A 3,2', 6'-tri-N-acetyl-szizomicin (II képletű vegyület) előállítását szizomicinből a 4 230 848 és 4 136 254 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetik. Mindkét leírás 16C (1) példája ismerteti a réz(II)-acetát-hidrát reakcióját szizomicinnel, majd a reakciót ecetsavanhidriddel és ezután hidrogén-szulfid gázzal. A terméket hidroxid-ciklusban lévő ioncserélő gyantáról izolálják. A specifikus példát bejelentésünkbe

35 beépítjük.

A 3,2', 6'-tri-N-acetyl-szizomicin előállításának egy második módja szizomicinből a következő:

40 réz(II)-acetátot N,N-dimetil-formid és víz körülbelül 6:2 arányú keverékben szuszpendálunk, és a szizomicin-koncentrátumot hozzáadjuk. A pH-értékét trietil-amin hozzáadásával 8,5—10,5-re beállítjuk. A szuszpenziót körülbelül 5°C-ra lehűtjük és ecetsavanhidrid N,N-dimetil-formamid oldatát 0—10°C-on, erélyes keverés közben fokozatosan hozzáadjuk. A reakciókeverék pH-értékét trietil-amin további szükség szerű hozzáadásával 8,5—

45 10,5-ön tartjuk. Úgy is eljárhatunk, hogy először az N,N-dimetil-formamid ecetsavanhidrid-oldatnak körülbelül 90%-át adjuk a fentiek szerint a szuszpenzióhoz, a maradék 10% oldatot körülbelül hat térfogat N,N-dimetil-

50 -formamiddal hígítjuk és ezután ezt is hozzáadjuk. A reakció lefolyását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. Ha a reakció nem tökéletes, akkor még adunk N,N-dimetil-formamid ecetsavanhidrid-oldatot a reakciókeverékhez, s így a reakciót teljessé tesszük. Amikor a reakció befejeződött, a keveréket csökkentett nyomáson koncentrálnak. A koncentrátumot vízzel hígítjuk, körülbelül négy órára

60 0—10°C-ra lehűtjük és a szilárd anyagokat kiszűrjük. A terméket részleges ammónium-ciklusban lévő ioncserélő gyantáról izoláljuk.

65

3

Bármely eljárással állítjuk is elő a 3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicint, utána a víz eltávolítása céljából porlasztva szárítjuk.

A találmány szerinti eljárással 85—90% vagy ennél több a netilmicin kitermelés a kiindulási anyagra (II) számítva, körülbelül 3—7%, általában 5% nem reagált szizomicinnel és elhanyagolható mennyiségű melléktermékkel.

A találmány szerinti eljárás kiindulási vegyületének előállítására a 3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicint (II) szililezzük. Azon kívül, hogy a szililezés blokkolja a potenciális reakcióhelyeket, javítja a szizomicin-származék oldhatóságát az oldószerben. A szililező szerek olyan organoszilil-vegyületek, amelyek a hidroxil-helyekkel reagálva egy (a) általános képletű organoszilil-szubsztituenszt eredményeznek, ebben a képletben R^1 , R^2 és R^3 rövidszénláncú alkil-, fenil- vagy fenil-rövidszénláncú-alkilsoport. Előnyös szubsztituensek a tri (rövidszénláncú-alkil)-szililcsoportok, ezek közül elsősorban előnyös a trimetil-szilil-szubsztituens.

Szililezhető a három hidroxil-hely, vagyis az 5, 2" és 4". A találmány körébe tartozik azonban az az eljárás is, amikor csak két helyen, vagyis az 5 és 2" helyeken szililezett származékból indulunk ki. A megfelelően szililezett (I) általános képletű vegyületek előállítását a szililező szer, a szililező reakciókörülmények megfelelő megválasztásával és a bevitt szililező szer mennyiségének a szabályozásával végezhetjük. Az, hogy a szizomicin-származék milyen mértékig szilileződött, az MMR spektrummal ellenőrizhető. A szililezési eljárás egyszerűsítése és az oldhatóság javítása céljából előnyösen mind a három hidroxil-helyet szililezzük. Az alábbiakban ismertetett előnyös eljárásban a 3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicint 3,2',6'-tri-N-acetil-5,2",4"-trimetil-szilil-szizomicinné (III általános képletű vegyület) szililezzük az [A] reakcióvázlat szerint.

Az [A] reakcióvázlaton feltüntetett reakciót vízmentes körülmények között, visszafolytatással, előnyösen katalizátor, így szulfátsó vagy ammóniumsó, így ammónium-klorid vagy ammónium-szulfát, kénsav vagy trimetil-szilil-klorid jelenlétében végezzük. Előnyös katalizátor a (II) általános képletű vegyület szulfátsója, vagyis a 3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicin-szulfát. A (II) képletű vegyület (keverve igen kismennyiségű szulfátsójával) és a szililező szer, például egy trimetil-szililező szer, így a hexametil-diszilazán, bisz(trimetil-szilil)-acetamid (BSA), mono(trimetil-szilil)-acetamid (MSA), trimetil-klór-szilán (TMCS) vagy más ekvivalens szililező szer reakcióját iners szerves oldószerben, vagyis a reakciókörülményekre iners szerves oldószerben, például acetonitrilben, toluolban, 1,2-dimetoxi-etánban vagy hasonlóknak végezzük. Az előnyös oldószer az 1,2-dimetoxi-etán (DME). A szililezés lefolyását a ¹H-MMR spektrummal ellenőrizzük. A reakció 5 óra

4

alatt végbemegy. A szililezett szubsztituenszt azért használjuk, hogy a 3"-aminocsoporton az alkilezést blokkoljuk, a trimetil-szililezett 2"- és adott esetben a 4"-helyzetek sztérikus gátlása miatt.

A (III) képletű vegyület 1-aminocsoportját azután a [B] reakcióvázlat szerint N-iminocsoporttá alakítjuk, előnyösen vízmentes körülmények között. Víz jelenléte az N-iminocsoport képzésének művelete során az 1-helyzeten nem tökéletes reakciót eredményezhet.

Ez az iminképzési reakció a több műveletből álló találmány szerinti eljárás kulcsreakciója. A (III) képletű vegyület és az acetaldehid reakcióját körülbelül 10°C és szobahőmérséklet (körülbelül 25°C) közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül 15°C-on végezzük, szerves aprotikus oldószerben, amely a reakciókörülményekre iners, ilyen oldószer például az 1,2-dimetoxi-etán, acetonitril, toluol, hexán, metilén-diklorid, tetrahidrofuran és hasonló. Előnyös oldószer a metilén-diklorid. Miután a reakció körülbelül 30 perc alatt végbement, a reakciókeverékhez fémhidrid redukálószer adunk, előnyösen még vízmentes körülményeket tartva, hogy az esetleg feleslegben lévő acetaldehid tökéletesen reagáljon és így a nem kívánatos mellékreakciókat megakadályozzuk. Előnyös redukálószer a nátrium-bórhidrid, az amin-boránok és lítium-alumínium-hidrid, ezek közül kiváltképpen előnyös a nátrium-bórhidrid. A reakciókeverékhez hozzáadjuk a nátrium-bórhidridet, körülbelül szobahőmérsékletre felmelegítjük és körülbelül 10—15 percig reagáltatjuk. Az iminképződést ¹H-MMR spektrummal ellenőrizzük. A reakció első művelete körülbelül 30 perc alatt befejeződik. A nátrium-bórhidrid a nem reagált acetaldehidet redukálja, s így megakadályozza a nem kívánatos mellékreakciókat.

Miután a feleslegben lévő acetaldehidet elimináltuk, az amino-szubsztituenszt redukálószerrel, így a fent említettek egyikével, vizes vagy vízmentes körülmények között etil-aminocsoporttá redukálhatjuk. A reakciókeverékhez előnyösen puffert adunk és a pH-értékét körülbelül 7—12, előnyösen körülbelül 9,5—10 tartományban tartjuk. Ha ehhez a művelethez redukálószerként nátrium-bórhidridet használunk, akkor előnyösen jelen van egy protonáló szer, így víz és/vagy egy puffer is. Ezt a reakciót a [C] reakcióvázlat szemlélteti.

A reakcióhoz megfelel bármely szokásos puffer, amely a pH-értéket körülbelül 7—12 tartományban tartja, így például foszfát-, citrát- vagy borát-puffer. Ezek közül előnyösek a borát-pufferok. A puffert gyorsan hozzáadjuk a reakciókeverékhez, amit azután szobahőmérsékleten körülbelül 15—120 percig keverünk, amíg az imin redukciós reakciója végbemegy. A reakció előrehaladását ¹H-MMR spektrummal ellenőrizzük.

Az acetil- és trimetil-szililcsoportokat az (V) képletű vegyületről hidrolízissel eltávolítjuk, így kapjuk a (VI) képletű netilmicint

5

(a leírás bevezető részében (A)-val jelölve). A reakciót a [D] reakcióvázat szemlélteti.

Mielőtt az (V) képletű vegyület védőcsoportjait hidrolízissel eltávolítanánk, elegendő nátrium-hidroxidot adunk kezdetben hozzá, hogy a nátrium-bórhidridet dezaktiváljuk, majd az oldószert eltávolítjuk a reakciókeverékből. Ezt azonnal el kell végezni, amint a reakció befejeződött. A védőcsoportok eltávolítása hidrolízissel szokásos eljárás. Azt tapasztaltuk, hogy ha egy bázist, előnyösen 10%-os nátrium-hidroxidot adunk a vegyülethez, és a hidrolízises reakciót nitrogénatmoszférában, visszafolyatással végezzük 10–20 óráig, akkor kielégítő eredményt kapunk. A reakció lefolyását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizhetjük. Az így kapott hidrolizátumot 6 pH-értékre savanyítjuk, és a netilmicint körülbelül 85–90% hozammal izoláljuk.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját közelebbről a példák szemléltetik.

1. példa

Triszililezett-tri-N-acetil-szizomicin

a) 500 ml-es háromnyakú gömblombikba, amely felső, mechanikus keverővel, visszafolyató hűtővel (szárítócsővel ellátva) és hőmérővel van felszerelve, 15,0 g (26,2 mmól, nagyteljesítményű folyadékkromatográfiával 83% tisztaságú) 3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicint, 0,750 g (1,12 mmól) 3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicin-szulfátot, 150 ml 1,2-dimetoxi-etánt és 25 ml (118,5 mmól) hexametildiszilazánt készítünk. A reakcióelegyet olajfürdőben (az olajfürdő hőmérséklete 105°C) 5 órán át visszafolyatással melegítjük és a szililezés előrehaladását ¹H-MMR-spektrummal ellenőrizzük. A szililezési reakció az 5,2" és 4" helyeken körülbelül 3–8 óra alatt végbe megy.

Szililezett-1-N-etil-3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicin

b) Az a) rész szerinti vízmentes reakciókeverékhez szobahőmérsékleten 150 ml metilén-dikloridot adunk. A keveréket körülbelül 15°C-ra lehűtjük és 3,0 ml (53,6 mmól) hideg acetaldehidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 1,9 g (50,2 mmól) porított nátrium-bór-hidridet, visszamelegítjük szobahőmérsékletre és 10–15 percig keverjük, amíg a feleslegben lévő acetaldehidet tökéletesen elimináltuk. Ezután csepegtető tölcserből gyorsan csepegtetve 30 ml 0,5 M vizes borátpuffert (pH=9,75) adunk a keverékhez és szobahőmérsékleten 2 órán át keverve az imint a megfelelő etil-amino-szubsztituenssé redukáljuk.

Netilmicin

A b) rész szerinti reakciókeverékhez a nátrium-bór-hidrid dezaktiválása céljából

6

30 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A dimetoxi-etán/metilén-diklorid oldószerkeveréket csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékhoz 200 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és a keveréket olajfürdőben (103°C), gyenge nitrogén-áramban 20 órán át visszafolyatással melegítjük. A reakció lefolyását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük, kifejlesztő oldószerként kloroform:metanol-tömény ammónium-hidroxid 1:1:1 arányú keverékének alsó fázisát használva.

A hidrolizátumot jégfürdőben lehűtjük, 25%-os vizes kénsavat használva 6 pH-értékre megsavanyítjuk, és a csapadékot kiszűrjük. A szűrlet egy alikvot részét a nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiás vizsgálat-hoz megfelelő koncentrációra hígítjuk. A korrigált nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiás kitermelés a netilmicinre 88%.

2. példa

25 **2",5-Diszilil-3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicin**

4,0 g (6,04 mmól, nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiával 86,6% tisztaságú) 3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicin és 0,04 g (0,06 mmól) 3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicin-szulfát 40 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített szuszpenziójához keverés közben 4,4 ml hexametildiszilazánt adunk, és az elegyet olajfürdőben 3 órán át visszafolyatással melegítjük. A reakciókeverék tiszta homogén oldattá alakul, ezen a ponton a melegítést megszüntetjük (a ¹H-MMR-spektrum azt mutatja, hogy a keverék főrésze 2",5-diszililezett-tri-N-acetil-szizomicin).

Az iminképzést, a redukciót és a hidrolízist az 1. példában leírtak szerint végezzük.

A korrigált nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiás kitermelés a netilmicinre 83%.

45

3. példa

50 **Netilmicin előállítására 3,2,6',3"-tetra-N-acetil-szizomicinből**

Az ehhez a kísérlethez használt tisztított 3,2',6',3"-tetra-N-acetil-szizomicint úgy állítottuk elő, hogy a 3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicin 3"-aminocsoportját N-acetilimidazollal acetileztük és kovasavgéll oszlopon izoláltuk.

55 4 g liofilizált tetra-N-acetil-szizomicint 40 ml 1,2-dimetoxi-etánban szuszpendálunk és 4,4 ml hexametildiszilazánt adunk hozzá. A keveréket 7 órán át visszafolyatással forraljuk. A ¹H-MMR-spektrum azt mutatja, hogy a szililezési reakció végbement.

60 Az iminképzést, redukciót és hidrolízist az 1. példában leírtakhoz hasonlóan végezzük. A korrigált nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiás kitermelés a netilmicinre 83,5%.

65

A 3,2',6'-tri-N-acetil-5,2'',4''-trimetil-szizomicin és a 3,2',6'-tri-N-acetil-5,2'',4''-1-N-etilidén-szizomicin ¹H-MMR-spektrum adatai az 1. táblázat szemlélteti.

I. táblázat

A. Triszililezett-tri-N-acetil-szizomicin:

¹H-MMR (CD₂Cl₂) δ=0,118 [S, 9H, Si-(CH₃)₃], 0,124 [S, 9H, Si-(CH₃)₃], 0,165 [S, 9H, Si-(CH₃)₃], 1,38 (S, 3H, CH₃-C-4''-en), 1,93 (S, 3H, CH₃-C(O)-N), 1,96 (S, 3H, CH₃-C(O)-N), 1,98 (S, 3H, CH₃-C(O)-N), 2,45 (S, 3H, CH₃-N C-3''-on), 4,69 (dd, 1H, J=3,29 és 4,02 Hz, CH C-4''-en), 5,01 (d, 1H, J=2,19 Hz, CH C-1''-en), 5,08 (d, 1H, J=1,82 Hz, CH C-1''-en), 6,03 (d, 1H, J=6,99 Hz, NH-C(O)-), 6,47 (dd, 1H, J=5,11 és 6,96 Hz, CH₂ NH-C(O)-), és 7,1 ppm (d, 1H, J=9,13 Hz, NH-C(O)-).

B. Szililezett-1-N-etilidén-3,2',6'-tri-N-acetil-szizomicin:

¹H-MMR (CD₃CN) δ=0,08 [S, 9H, Si-(CH₃)₃], 0,102 [S, 9H, Si-(CH₃)₃], 0,140 [S, 9H, Si-(CH₃)₃], 1,5 (S, 3H, CH₃-C-4''-en), 1,83 (S, 3H, CH₃-C(O)-N), 1,86 (S, 3H, CH₃-C(O)-N), 1,89 (d, 3H, J=4,76 Hz, CH₃CH=N), 1,93 (S, 3H, CH₃-C(O)-N), 2,36 (S, 3H, CH₃-N C-3''-on), 4,71 (bm, 2H, CH-k C-4''-en és C-1''-en), 5,19 (d, 1H, J=1,46 Hz, CH C-1''-en), 6,37 (d, 1H, J=8,04 NH-C-)

6;77 (d, 1H, J=8,4 Hz, NH-C-), 6,99 (t, 1H,

J=5,48 Hz, CH₂-N-C- és 7,69 ppm (q, 1H, J=

=4,76 Hz CH₃CH=N),

CMMR (CD₃CN) δ=162,04 (N=CHCH₃) és 22,46 ppm (N=CH-CH₃).

Az 1-N-etil-szizomicin és szulfátsója azonosítási adatai:

[α]_D²⁶=164° (0,3%, víz); PMR (ppm) (D₂O): δ 1,05 (3H, t, J=7 Hz, -CH₂CH₃); 1,19 (3H, s, -C-CH₃); 2,5 (3H, s, N-CH₃); 4,85 (1H, m, =CH-); 4,95 (1H, d, J=4 Hz, H₁''); 5,33 (1H, d, J=2,5 Hz, H₁').

Tömegspektrum (M+1)⁺ m/e 476, valamint m/e 127, 154, 160, 173, 191, 201, 219, 256, 299, 317, 332, 345, 350, 360, 378, 390, 400.

Szulfátsó:

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,33 (t, 3H, J=7,0 Hz, CH₃CH₂), 1,35 (s, 3H, C-CH₃), 2,93 (s, 3H, N-CH₃), 3,18 (q, 2H, J=7 Hz, CH₂CH₂), 3,45 (d, 1H, J=11,0 Hz, H-3''), 5,20 (d, 1H, J=4,0 Hz, H-1'') és 5,67 (d, 1H, J=1,5 Hz, H-1').

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 1-N-etil-szizomicin és savaddíciós sói előállítására szizomicinnek acetaldehiddel végzett 1-N-etilezésével, *azzal jellemezve*, hogy
- 5 egy szelektíven védett (I) általános képletű szizomicin-származékot — a képletben X egy (a) általános képletű szerves szililcsoport, amelyben R¹, R² és R³ egymástól függetlenül rövidszénláncú alkil-, fenil- vagy fenil-rövidszénláncú-alkilcsoport, X' hidrogénatom vagy fenti definíciójú szerves szililcsoport,
- 10 Y amino-védőcsoport, előnyösen legfeljebb 4 szénatomos alkanoilcsoport, és
- 15 Y' hidrogénatom vagy amino-védőcsoport, előnyösen legfeljebb 4 szénatomos alkanoilcsoport —
- 20 iners aprotikus szerves oldószerben, vízmentes körülmények között acetaldehiddel reagáltatunk, és így a megfelelő 1-N-etilidén-származékot képezzük;
- a reakciókeverékben feleslegben lévő vagy reagálatlan acetaldehidet fémhidriddel redukáljuk;
- 25 az 1-N-etilidén-csoportot vizes vagy vízmentes körülmények között a reakcióelegy pH-értékét 7—12 közé állítva etil-aminocsoporttá redukáljuk;
- 30 valamennyi jelenlévő védőcsoportot hidrolízissel eltávolítjuk, és
- az 1-N-etil-szizomicint szabad bázis vagy savaddíciós só formájában izoláljuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciókeverékben feleslegben lévő vagy reagálatlan acetaldehidet vízmentes körülmények között redukáljuk.
3. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási vegyületként Y és Y' amino-védőcsoportként acetyl-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk.
4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R¹, R² és R³ szubsztituensek rövidszénláncú alkilcsoportok.
5. Az 1—4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben az R¹, R² és R³ szubsztituensek metilcsoportok.
6. Az 1—5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben az X' szubsztituens az 1. igénypontban meghatározott szerves szililcsoport.
7. Az 1—6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aprotikus oldószerként 1,2-dimetoxi-etánt, acetonitrilt, toluolt, hexánt, metilén-dikloridot, tetrahidrofuránt vagy ezek keverékét alkalmazzuk.
8. Az 1—7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aprotikus oldószerként 1,2-dimetoxi-etánt alkalmazunk.

9. Az 1—8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a feleslegben lévő vagy reagálatlan acetaldehid eliminálására fém-hidrid redukálószerként nátrium-bór-hidridet vagy lítium-alumínium-hidridet vagy ezek keverékét alkalmazzuk.

10. Az 1—9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a feleslegben lévő acetaldehidet nátrium-bór-hidriddel redukáljuk.

11. Az 1—10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a feleslegben lévő acetaldehid redukálása után vizes puffer hozzáadásával a pH-értéket 7—12 közé állítjuk be.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a puffer bevitele után a pH-értéket 9,5—10 tartományban tartjuk.

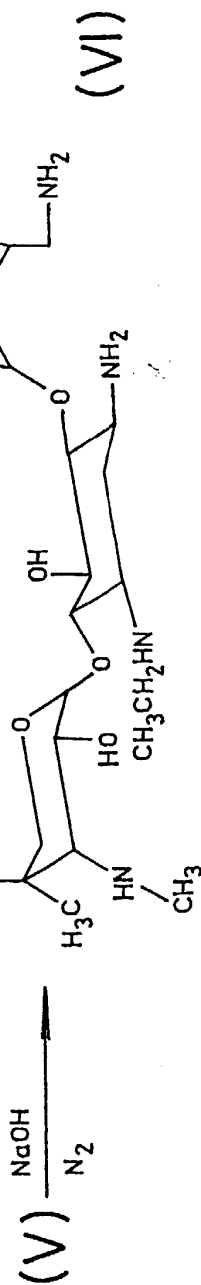
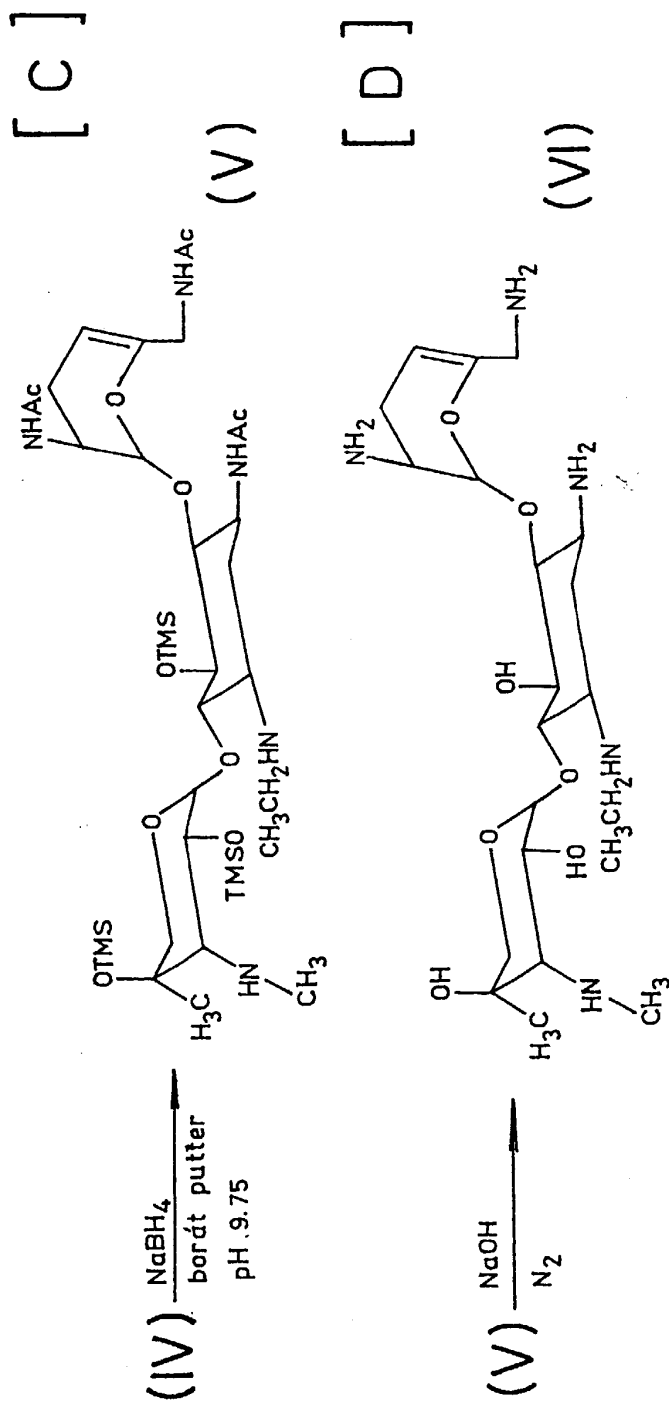
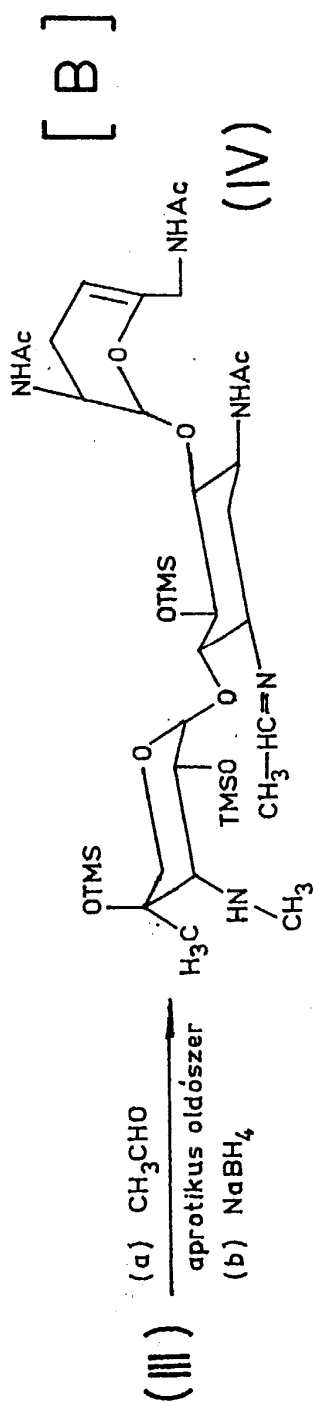
13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vizes pufferként borát-, foszfát-, citrát-puffert vagy ezek keverékét alkalmazzuk.

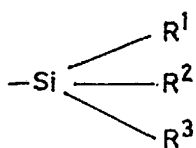
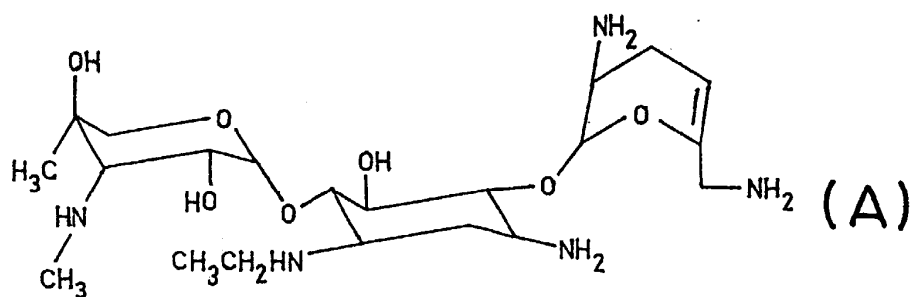
5 14. A 11—13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy pufferként nátrium-borátot alkalmazunk.

10 15. Az 1—14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az 1-N-etilédincsoportot nátrium-bór-hidrid vagy lítium-alumínium-hidrid redukálószernek vagy ezek keverékének a hozzáadásával redukáljuk etil-aminocsoporttá.

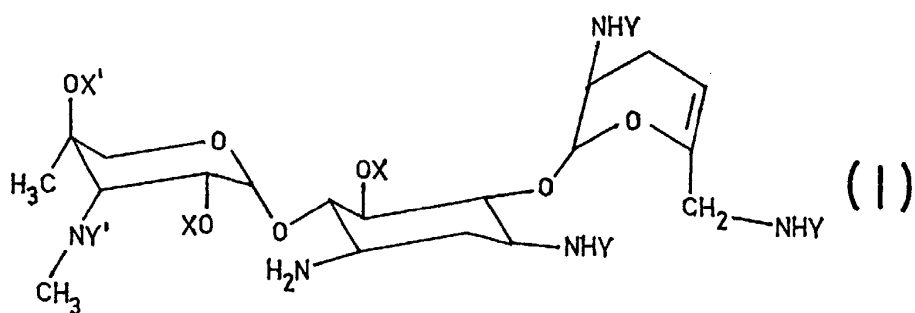
15 16. Az 1—15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az etilédén-szubsztituenst nátrium-bór-hidrid hozzáadásával redukáljuk etil-aminocsoporttá.

2 lap rajz képletekkel

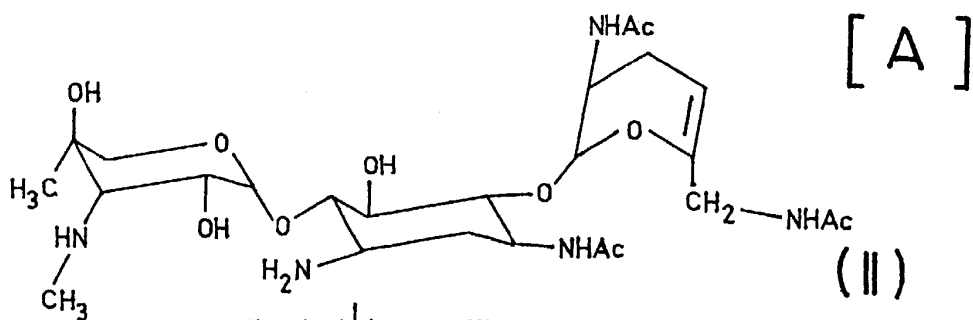




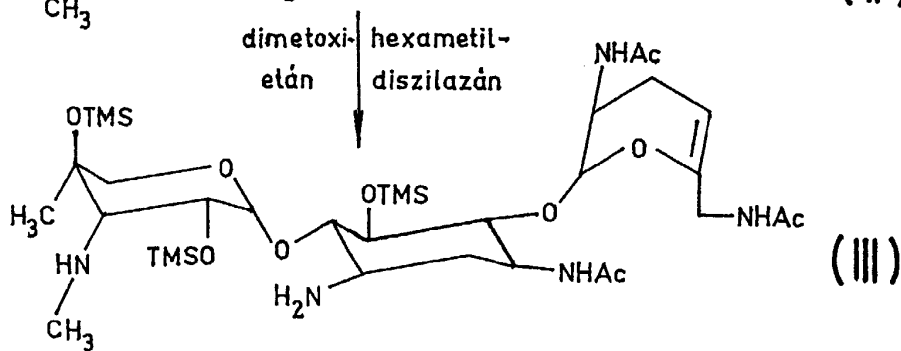
(a)



(I)



(II)



(III)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 1111. Nyomdaipari vállalat, Ungvár