



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

261859
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 H 15/22

(22) Přihlášeno 12 11 79

(21) [PV 9399-82]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 11 78
(138402) Japonsko

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 07 89

(72)

Autor vynálezu

UMEZAWA HAMAO, UMEZAWA SUMIO, TOKIO, TSUCHIYA TSUTOMU,
TAKAGI YASUSHI, JIKIHARA TOMO, KANAGAWA [Japonsko]

(73)

Majitel patentu

ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI, TOKIO [Japonsko]

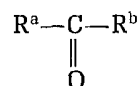
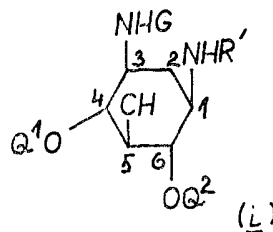
(54) Způsob přípravy selektivně chráněného N-acylovaného derivátu aminoglykosidového antibiotika

1

Způsob přípravy selektivně chráněného N-acylovaného derivátu aminoglykosidového antibiotika obsahujícího 4-O-(aminoglykosyl)-6-O-(3'-amino nebo 3'-methylamino-3'-deoxyglykosyl)-2-deoxystreptamin, ve kterém N-acylovaný derivát má 1-aminoskupinu deoxystreptaminové struktury nechráněnou, avšak všechny ostatní aminoskupiny v aminoglykosidové části molekuly jsou chráněny shodnými nebo rozdílnými acylovými skupinami, a kterýžto N-acylovaný derivát odpovídá obecnému vzorci i, spočívá v tom, že se ester alkanové kyseliny obecného vzorce VIII nechá reagovat jako acylační činidlo s částečně chráněným N-acylovaným derivátem aminoglykosidového antibiotika, ve kterém 1-amino- a 3-amino- nebo 3'-alkylaminoskupiny jsou nechráněny a všechny ostatní aminoskupiny jsou chráněny amino-ochrannou acylovou skupinou, za teploty od -30 do +120 °C v inertním vodném nebo bezvodném rozpouštědle, k dosažení selektivní acylace 3'-amino- nebo 3'-methylaminoskupiny částečně chráněného N-acylovaného derivátu a tedy i požadovaného 1-N-nechráněného a jinak N-plně chráněného derivátu aminoglykosidového antibiotika obecného vzorce i.

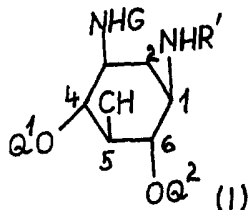
Řešení umožňuje alternativní způsob přípravy aminoglykosidového antibiotika.

2

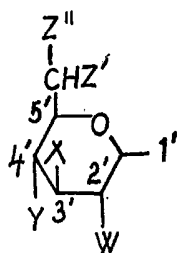


(VIII)

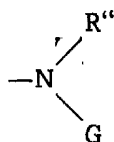
Vynález se týká způsobu přípravy selektivně chráněného N-acylovaného derivátu aminoglykosidového antibiotika obsahujícího 4-O-(aminoglykosyl)-6-O-(3'-amino- nebo 3'-methylamino-3'-deoxyglykosyl)-2-deoxystreptamin, ve kterém N-acylovaný derivát má 1-aminoskupinu deoxystreptaminové struktury nechráněnou, avšak všechny ostatní aminoskupiny v aminoglykosidové molekule jsou chráněny shodnými nebo rozdílnými acylskupinami, přičemž N-acylovaný derivát odpovídá obecnému vzorci I



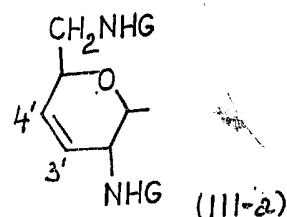
ve kterém R' je atom vodíku nebo ethylskupina, G je formyl, (C₂—C₅)alkanoyl nebo trifluoro-(C₂—C₅)alkanoyl, nebo C je (C₁—C₄)-alkyloxykarbonyl nebo p-methoxyfenyl-(C₁—C₄)alkyloxykarbonyl, Q¹ je N-chráněná aminoglykosylová skupina vzorce



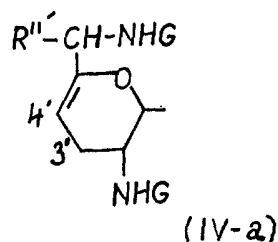
ve kterém W je hydroxyskupina nebo N-chráněná aminoskupina —NHG, kde G má význam definovaný výše, X je atom vodíku nebo hydroxyskupina, Y je atom vodíku nebo hydroxyskupina, Z' je atom vodíku, hydroxyskupina nebo N-chráněná aminoskupina NHG nebo N-chráněná methylaminoskupina



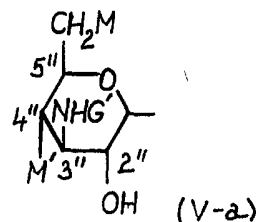
kde R'' je methylskupina a G má význam definovaný výše, Z'' je atom vodíku nebo methylskupina, nebo Q¹ je N-chráněná 3',4'-dideoxy-3'-eno-aminoglykosylová skupina vzorce IIIa



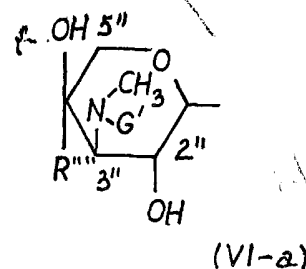
kde G má význam definovaný výše, nebo Q¹ je N-chráněná 3',4'-dideoxy-4'-eno-aminoglykosylová skupina vzorce IVa



kde R'' je atom vodíku nebo methylskupina a G má význam definovaný výše, Q² je N-chráněná 3'-amino-3'-deoxyglykosylová skupina vzorce Va



kde M je hydroxyskupina nebo atom vodíku, M' je hydroxyskupina nebo atom vodíku a G' je amino-ochranná acylskupina vzorce R^aCO—, kde R^a je atom vodíku, (C₁—C₄)alkylskupina nebo dichloro- nebo trichloro-(C₁—C₄)alkyl- nebo trifluoro-(C₁—C₄)alkylskupina nebo Q² je N-chráněná 3'-methylamino-3'-deoxyglykosylová skupina vzorce VIa



kde R''' je atom vodíku nebo methylskupina a G' má význam definovaný výše.

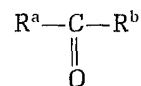
Způsobem podle čs. patentu 261 853 nazývaným dále občas „komplexace zinkem“, je možno připravit takový selektivně, avšak částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika, ve kterém všechny aminoskupiny, mimo 1-amino-, a 3'-amino-, nebo 3"-alkylaminoskupinu aminoglykosidové molekuly jsou chráněny některou acylskupinou a pouze 1-amino- a 3'-amino- nebo 3"-alkylaminoskupiny zůstávají nechráněny. Když tento částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika se nechá reagovat s některou α -hydroxy- ω -aminoalkanovou kyselinou nebo jejím reaktivním ekvivalentem za účelem provedení acylace, získají se smíšené produkty acylace obsahující (i) 1-N-acylovaný produkt, kde pouze 1-aminoskupina aminoglykosidové molekuly byla acylována α -hydroxy- ω -aminoalkanovou kyselinou, (ii) 3'-N-acylovaný produkt, kde pouze 3'-amino- nebo 3"-alkylaminoskupina byla acylována, (iii) obě 1-amino- a 3'-amino- nebo 3"-alkylaminoskupiny byly acylovány, a (iv) nezreagovanou látku, ve které žádná 1-amino- ani 3'-amino- nebo 3"-alkylaminoskupina nebyly acylovány. K získání žádaného produktu 1-N-acylace z výše uvedených smíšených produktů acylace je vždy nutno provést další reakci, při které se produkt 1-N-acylace ze směsi oddělí chromatografií nebo jinou metodou izolace. Protože 1-aminoskupina je na štěstí značně reaktivnější než 3'-amino- nebo 3"-alkylaminoskupiny, je skutečný výtěžek žádaného produktu 1-N-acylace obvykle od 40 % do 60 % hmotnosti a přesahuje teoretický maximální výtěžek 25 % hmotnosti, který by mohl být vypočten za předpokladu, že reaktivita 1-amino- i 3'-amino- nebo 3"-alkylaminoskupin je stejná. Nicméně i když se podmínky reakce pro 1-N-acylaci zajistí co nejlépe, vytvoří se nevyhnutelně nežádoucí vedlejší N-acylované produkty, a vždy je třeba dalšího kroku k odstranění nežádoucích N-acylovaných vedlejších produktů tím, že se smíšené acylované produkty podrobí chromatografickému procesu ve sloupci.

K odstranění této nevýhody se obvykle požaduje připravit takový selektivně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika, ve kterém by všechny aminoskupiny jiné než 1-aminoskupina byly chráněny.

Aby bylo tomuto požadavku vyhověno, provedli původci předloženého vynálezu výzkum ve snaze vytvořit způsob přípravy derivátu aminoglykosidového antibiotika definovaného výše, který by umožnil selektivní ochranu 3'-amino- nebo 3"-alkylaminoskupiny selektivně, avšak částečně chráněného N-acylovaného derivátu aminoglykosidového antibiotika obsahujícího volné 1-amino- a 3'-aminoskupiny, získaného zmíněným postupem „komplexace zinkem“, zatímco 1-aminoskupina zůstává neblokována.

Jako výsledek se původcům vynálezu nyní podařilo zjistit, že když částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika, získaný postupem „komplexace zinkem“, se nechá reagovat s některým acylačním činidlem zvoleným ze skupiny zahrnující estery kyseliny mravenčí, estery dihalogen- nebo trihalogenalkanových kyselin, N-formylimidazol, potom může být 3'-amino- nebo 3"-alkylaminoskupina přednostně acylována za účelem blokování, aniž by nastala acylace 1-aminoskupiny. Tento selektivní způsob 3'-N-ochrany může být kombinován s výše zmíněným způsobem „komplexace zinkem“, to je se způsobem podle čs. patentu č. 261 853, takže se snadným a účinným způsobem vyrobí takový selektivně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika obsahující 6-O-(3'-amino- nebo 3"-alkylamino-3"-deoxyglykosyl)-2-deoxystreptaminovou strukturu, a v tomto derivátu jsou všechny aminoskupiny jiné než 1-aminoskupina molekuly aminoglykosidu selektivně chráněny stejnými nebo odlišnými acylskupinami. Kombinací „komplexace zinkem“ se selektivní 3'-N ochranou se získá výhoda spočívající v tom, že z původního aminoglykosidového antibiotika může být připraven žádaný 1-N-nechráněný derivát kromě N-plně chráněných jiných derivátů s výtěžkem 70 % hmotnosti i více. Použije-li se tento 1-N-nechráněný derivát kromě jiného N-plně chráněného derivátu pro 1-N-acylaci aminoglykosidového antibiotika, vzniká další výhoda spočívající v tom, že při tom nevznikají nežádoucími způsobem N-acylované produkty, takže vytěžení a vyčištění žádaného 1-N-acylovaného produktu je velmi usnadněno.

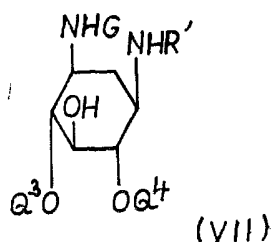
Vynález tudíž vytváří způsob přípravy selektivně chráněného N-acylovaného derivátu aminoglykosidového antibiotika obsahujícího 4-O-(aminoglykosyl)-6-O-(3'-amino- nebo 3"-methylamino-3"-deoxyglykosyl)-2-deoxystreptamin, ve kterém N-acylovaný derivát má 1-aminoskupinu deoxystreptaminové struktury nechráněnou, avšak ostatní aminoskupiny v aminoglykosidové molekule jsou chráněny shodnými nebo rozdílnými acylskupinami, a kterýžto N-acylovaný derivát odpovídá obecnému vzorci (I), který byl definován výše, jehož podstata spočívá v tom, že ester alkanové kyseliny obecného vzorce VIII



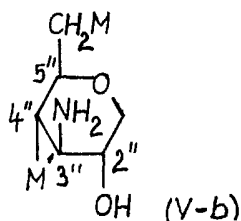
(VIII)

kde R^a má význam definovaný výše, to je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dichloralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trichloralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluoralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^b je alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenoxyskupina, nebo N-formylimidazol nebo

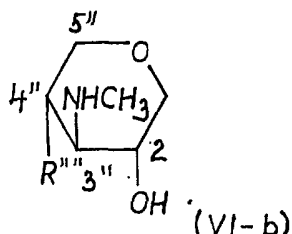
N-acetylimidazol, se nechá reagovat jako acylační činidlo s částečně chráněným N-acylovaným derivátem aminoglykosidového antibiotika, ve kterém 1-amino- a 3"-amino- nebo 3"-alkylaminoskupiny jsou nechráněny a všechny ostatní aminoskupiny jsou chráněny amino-ochrannou acylskupinou a kterýžto částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika odpovídá obecnému vzorci VII



kde R' je atom vodíku nebo ethylskupina a G má význam definovaný výše, Q³ je identické s výše definovaným Q¹, což je N-chráněná aminoglykosylová skupina vzorce IIa, N-chráněná 3',4'-dideoxy-3'-eno-aminoglykosylová skupina vzorce IIIa nebo N-chráněná 3',4'-dideoxy-4'-eno-aminoglykosylová skupina vzorce IVa a Q⁴ je 3"-amino-3"-deoxyglykosylová skupina vzorce Vb



kde M má význam definovaný výše, to je hydroxyskupina —OH nebo atom vodíku a M' má význam definovaný výše, to je hydroxyskupina nebo atom vodíku, nebo Q⁴ je 3"-methylamino-3"-deoxyglykosylová skupina vzorce



kde R''' má význam definovaný výše, to je atom vodíku nebo methylskupina, při teplotě od —30 °C do +120 °C v inertním organickém rozpouštědle, které je bezvodé nebo vodné, k vytvoření selektivní acylace 3"-amino- nebo 3"-methylamino-skupiny čás-

tečně chráněného N-acylovaného derivátu vzorce VII acylskupinou R^aCO— zmíněného acylačního činidla vzorce VIII a tedy i žádání 1-N-nechráněného a jinak N-plně chráněného derivátu aminoglykosidového antibiotika obecného vzorce I.

Je výhodné, když acylační činidlo se uvede do reakce s částečně chráněným N-acylovaným derivátem vzorce VII při teplotě od —30 °C do +120 °C po dobu od 30 minut do 24 hodin nebo do 48 hodin v inertním organickém rozpouštědle zvoleném ze skupiny zahrnující dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethylfosfortriamid, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, nitromethan, sulfolan, dimethylacetamid, chloroform, dichlormethan, methanol, ethanol, n-butanol, terc.-butanol, benzen, toluen a ethylether, kteréžto rozpouštědlo je bezvodé nebo vodné.

Dále je výhodné, když acylační činidlo vzorce VIII je zvoleno ze skupiny zahrnující methylformiát, ethylformiát, fenylformiát, methylchloracetát, methyltrichloracetát, methyltrifluoracetát, ethyltrifluoracetát, fenyltrifluoracetát, N-formylimidazol a N-acetylimidazol.

Dále je výhodné, když částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika obecného vzorce VII je částečně chráněný N-acylovaný derivát sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující

kanamycin A,
6'-N-alkylkanamycin A,
3'-deoxykanamycin A,
6'-N-methyl-3'-deoxykanamycin,
4'-deoxykanamycin A,
6'-N-methyl-4'-deoxykanamycin A,
3',4'-dideoxykanamycin A,
6"-deoxykanamycin A,
4"-6"-dideoxykanamycin A,
kanamycin B,
3'-deoxykanamycin B,
4'-deoxykanamycin B,
3',4'-dideoxykanamycin B,
3',4'-dideoxy-3'-eno-kanamycin B,
6'-N-methyl-3',4'-dideoxykanamycin B,
kanamycin C,
3'-deoxykanamycin C,
3',4'-dideoxykanamycin C,
gentamycin A,
gentamycin B,
gentamycin C,
verdamycin,
sisomycin a
netilmycin.

Aminoglykosidová antibiotika, která je možno použít ve způsobu podle vynálezu, jsou tatáž jako aminoglykosidová antibiotika použitelná ve způsobu podle čs. patentu č. 261 853.

Provedení způsobu podle vynálezu budou nyní podrobně popsána.

Částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika, který má být

uveden do reakce s acylačním činidlem vzorce VIII podle vynálezu, a který má všechny aminoskupiny jiné než 1-amino- a 3"-amino- nebo 3"-alkylaminoskupiny v aminoglykosidu chráněny, může být takový, který je vytvořen zmíněným způsobem „komplexace zinkem“. Acylskupina původně přítomná v částečně chráněném N-acylovaném derivátu aminoglykosidového antibiotika použitého ve způsobu podle předložené- ho vynálezu může obecně být alkanoyl, aryl, alkoxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylsulfonyl, aralkylsulfonyl, nebo arylsulfonylskupina známá jako obvyklá skupina pro ochranu aminoskupin. Kromě toho částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika použitý jako výchozí látka může být takový, jaký byl připraven způsobem podle Nagabushana a spol. popsáným v patentovém spise Sp. st. am. č. 4 136 254.

Při provádění způsobu podle vynálezu se částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika mající nechráněné 1-amino- a 3"-amino- nebo 3"-alkylamino-skupiny použije jako výchozí látka a rozpustí se nebo suspenduje se v některém vhodném inertním anorganickém rozpouštědle. K výslednému roztoku nebo výsledné suspenzi se přidá ester alkanové kyseliny vzorce VIII nebo N-formylimidazol jako acylační činidlo v množství, které je přinejmenším ekvimolární ke množství použité výchozí látky. Inertní organické rozpouštědlo může být s výhodou takové, které má vysokou schopnost rozpouštění pro výchozí materiál, například dimethylsulfoxid, dimethylformamid a hexamethylfosforečný triamid, je však možno použít i tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, nitromethan, sulfolan, dimethylacetamid, chloroform, dichlormethan, methanol, ethanol, n-butanol a terc.butanol, jakož i tato rozpouštědla ve vodné formě. Benzen, toluen a ethylether mohou být použity jako rozpouštědlo v prostředí reakce, ačkoliv nejsou příliš vhodné a dávají nižší výtěžky žádaného produktu. V acylačním činidle vzorce VIII, R^a může být s výhodou dihalogenalky- nebo trihalogenalkylskupina, zejména dichlormethyl, trifluormethyl nebo trichlormethyl, a R^b může být s výhodou alkoxykupina, například methoxy- nebo ethoxykupina. Když R^b je aryloxykupina, může to být fenoxyskupina. Zvláštní příklady acylačního činidla vzorce VIII jsou methylformiát, ethylformiát, butylformiát, benzylformiát, fenylformiát, methylchloracetát, methyltrichloracetát, ethyltrifluoracetát a fenyltrifluoracetát. Při použití této řady acylačních činidel může být 3"-aminoskupina výchozí látky přednostně formylována, dichloracetylována, trichloracetylována nebo trifluoracetylována. Ester kyseliny trifluoroctové, zejména trifluoracetát, je nejvhodnější. Tato třída acylskupiny je výhodná tím, že je velmi snadno odstranitelná v následujícím

zrušení N-ochrany obvyklým způsobem pro zrušení ochrany. Nepoužije-li se alkylester alkanové kyseliny vzorce VIII jako acylační činidlo, nýbrž použije-li se místo něho odpovídající anhydrid alkanové kyseliny nebo některý její aktivní ester, například N-hydroxysukcinimidester pro proces acylace, nemůže být dosaženo selektivní acylace 3"-aminoskupiny, avšak nastane vedlejší formace 1-N-acylovaného produktu a/nebo formace smíšených acylovaných produktů, obsahujících převážně 1-N-acylovaný produkt. Je pozoruhodné, že žádaná selektivní acylace 3"-aminoskupiny nemůže být dosažena při použití některého anhydridu kyseliny nebo aktivního esteru téže alkanové kyseliny pro acylační činidlo.

Acylační činidla podle vzorce VIII použitelná podle vynálezu mají různou reaktivnost a jejich reaktivnost je v širokém rozmezí od „silné“ do „slabé“ reaktivnosti. Použije-li se acylační činidlo se silnou reaktivností, může být acylační reakce prováděna po kratší dobu při současném ochlazování. Naproti tomu, použije-li se acylační činidlo se slabou reaktivností, může být acylační reakce uskutečněna buď při zahřívání, nebo za delší dobu. Obecně se však má acylační reakce provádět při teplotách v rozmezí od -30°C do $+120^\circ\text{C}$ a doba trvání reakce má být v rozmezí od 30 minut do 24 hodin, popřípadě do 48 hodin.

Žádaný selektivně acylovaný 3"-N-acylovaný produkt takto získaný může být z reakční směsi vytěžen známým způsobem, například odpařením rozpouštědla nebo vysrážením přidáním vody, a je-li to nutné, s následujícím dalším vyčištěním produktu.

Reakční mechanismus, kterým se uskuteční selektivní 3"-acylace způsobem podle vynálezu, nebyl dosud plně vysvětlen. Možné vysvětlení je takové, že acylační činidlo vzorce VIII acyluje nejprve hydroxyskupinu výchozí látky k bezprostřednímu vytvoření esteru a tato O-esterifikační skupina odpovídající 3"-amino- nebo 3"-alkylaminoskupině v případě tohoto postupu, je-li tato aminoskupina v sousedství esterifikované hydroxyskupiny přechodně vytvořené, čímž se dosáhne acylace zmíněných aminoskupin. Sleduje-li se tento předpoklad, je možné vysvětlit důvod, proč 1-aminoskupina, která nemá v sousedství žádnou hydroxyskupinu, nemůže být acetylována při provádění způsobu podle vynálezu. Dále je jasné, že mezi produkt -ester- nemůže být získán, když se trifluoracetylce nebo formylace provádí způsobem podle vynálezu. Důvod, proč esterový produkt nemůže být vytěžen trifluoracetylací nebo formylací, je pravděpodobně v tom, že O-trifluoracetyl skupina je nestabilní a že určitý podíl nestabilní O-acylskupiny, který nebyl podroben převedení na amino-skupinu, jmenovitě známá O-N-acylmigrace, je odstraněn z acylované hydroxyskupiny během vytěžení a čištění produk-

tu 3"-N-acylace k obnovení volné hydroxyskupiny. Nicméně vynález není omezen na výše uvedené vysvětlení mechanismu reakce zavedené v předmětném způsobu. Zdá se, že kromě sloučenin, které jsou použitelné jako acylační činidlo vzorce VIII podle vynálezu, jsou pro účely vynálezu výhodnější ty sloučeniny, které mají acylskupinu, která má sklon poskytovat méně stabilní esterový produkt, když je tato acylskupina transformována na O-acylskupinu reakcí s hydroxyskupinou a tudíž dávající esterový produkt. Nicméně je velmi zajímavé poznamenat, že když se způsob podle vynálezu provádí tak, že místo N-formylimidazolu se použije některý N-alkanoylimidazol, například N-propionylimidazol a N-butyroylimidazol, potom 3"-amino- nebo 3"-alkylaminoskupina částečně chráněného N-acylovaného derivátu aminoglykosidového antibiotika není acylována, nýbrž hydroxyskupina sousední ke zmíněné 3"-amino- nebo 3"-alkylaminoskupině může být esterifikována alkanoylskupinou N-alkanoylimidazolu použitého k vytvoření přechodného produktu O-esterifikace. Nechá-li se tento produkt O-esterifikace nebo celá reakční směs obsahující tento produkt O-esterifikace následně reagovat s alkalickým činidlem, například s hydroxidem amonným při teplotě místnosti, potom O-esterifikující alkanoylskupina je nucena se posunout nebo migrovat k sousední 3"-amino- nebo 3"-alkylaminoskupině, což má za následek selektivní acylaci a tedy ochranu 3"-amino- nebo 3"-alkylaminoskupiny. Reakční směs z reakce částečně chráněného N-acylovaného derivátu aminoglykosidového antibiotika s N-alkanoylimidazolem tudíž neobsahuje žádaný 3"-N-acylovaný produkt, avšak z této reakční směsi může být tento žádaný 3"-N-acylovaný produkt vytěžen teprve potom, když tato reakční směs byla zalkalizována některým alkalickým činidlem, například vodným čpavkem, viz příklad 39 uvedený dále.

Vynález bude dále vysvětlen na příkladech, které neomezuji jeho rozsah.

Příklad 1

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-trifluoracetylskanamycinu A

Roztok 504 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonylskanamycinu A ve 4 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 220 mg ethyltrifluoracetátu a takto získaná směs byla ponechána v klidu při teplotě místnosti. Potom byl k reakční směsi přidán malý objem kyseliny trifluoroctové a reakční roztok byl vlit do velkého objemu ethyletheru a vzniklá olejovitá usazenina byla dobře promyta ethyletherem, přičemž se získala pevná látka. Tato látka byla důkladně usušena, přičemž se získalo 640 mg žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

Výtěžek 99 %; $[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$, (c1, pyridin).

Pro $C_{36}H_{47}N_4O_{16}F_3 \cdot CF_3COOH$

vypočteno:

47,40 % C, 5,02 % H, 5,82 % N;

nalezeno:

47,13 % C, 5,15 % H, 5,79 % N.

Příklad 2

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-trifluoracetylskanamycinu A

Roztok 20 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonylskanamycinu A v 0,4 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 6 mg fenyiltrifluoracetátu a takto získaná směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Potom byla reakční směs zpracována stejně jako v příkladu 1, čímž se získalo 24,8 mg žádané sloučeniny shodné se sloučeninou připravenou v příkladu 1.

Výtěžek 97 %.

Příklad 3

Příprava 3,6-di-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-trifluoracetylskanamycinu A

Roztok 10 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonylskanamycinu A v 0,3 ml triamidu kyseliny hexamethylfosforečné byl smíchán se 7 mg ethyltrifluoracetátu a takto získaná směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok byl potom smíchán s malým objemem kyseliny trifluoroctové a potom vlit do velkého objemu ethyletheru. Olejovitá usazenina byla důkladně promyta ethyletherem a výsledná pevná látka byla usušena, čímž se získalo 11,7 mg, to je 91 % žádaného produktu jako mono-trifluoroctanu ve formě pevné látky.

Příklad 4

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-trifluoracetylskanamycinu A

Suspenze 10 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonylskanamycinu A v 0,3 ml dimethylformamidu byla smíchána se 7 mg ethyltrifluoracetátu a takto získaná směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Takto získaný homogenní reakční roztok byl smíchán s malým objemem kyseliny trifluoroctové a potom vlit do velkého objemu ethyletheru. Olejovitá usazenina byla důkladně promyta ethyletherem, čímž se získala pevná látka a z ní po usušení 11,5 mg, to je 90 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoroctanu ve formě pevné látky.

Příklad 5

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-
-3''-N-trifluoracetylkamamycinu A

Suspenze 10 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-kamamycinu A v 0,35 ml sulfolanu byla smíchána se 7 mg ethyltrifluoracetátu a směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Potom byla reakční směs zpracována stejně jako v příkladu 1, čímž se získalo 12,0 miligramů, to je 94 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoracetátu ve formě pevné látky.

Příklad 6

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-
-3''-N-trifluoracetylkamamycinu A

Suspenze 22 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonylkamamycinu A v 0,8 ml tetrahydrofuranu byla smíchána s 10 mg ethyltrifluoracetátu a směs byla míchána 2 dny. Výsledný homogenní reakční roztok byl smíchán s 15 mg ethyltrifluoracetátu a 8 mg bezvodého uhlíčitanu sodného a byl míchán přes noc a potom ponechán v klidu 2 dny. Výsledný reakční roztok byl zahuštěn na malý objem a koncentrát byl promyt vodou a potom usušen, přičemž se získala pevná látka. Pevná látka byla suspendována v malém objemu tetrahydrofuranu spolu s malým množstvím kyseliny trifluoroctové. Takto získaná směs byla míchána a potom byl přidán ethylether. Sraženina byla přefiltrována, promyta etherem a usušena, čímž se získalo 21 mg, to je 74 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoracetátu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$, (c1, pyridin).

Příklad 7

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-
-3''-N-trifluoracetylkamamycinu A

Roztok 10 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonylkamamycinu A ve směsi voda—tetrahydrofuran 1 : 1, v 0,3 ml byl smíchán s roztokem 5 mg ethyltrifluoracetátu v 0,1 ml tetrahydrofuranu a výsledná směs byla ponechána v klidu při teplotě okolí jeden den. Potom byla k výslednému roztoku celkem čtyřikrát v pětihodinových intervalech přidána směs 10 mg ethyltrifluoracetátu, 4,4 mg bezvodého uhlíčitanu sodného a 0,1 ml tetrahydrofuranu, čímž byla uskutečněna 3''-N-trifluoracetylace. Reakční roztok byl zahuštěn a potom zpracován stejným způsobem jako v příkladu 6, čímž se získalo 5,5 mg, to je 43 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoracetátu ve formě pevné látky.

Příklad 8

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-
-3''-N-trifluoracetylkamamycinu A

Roztok 10 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-kamamycinu A v 0,6 ml směsi voda—ethanol 2 : 3 byl smíchán s roztokem 5 mg ethyltrifluoracetátu v 0,1 ml tetrahydrofuranu a směs byla ponechána v klidu při teplotě místnosti jeden den. Reakční roztok byl potom zpracován stejně jako v příkladu 6, čímž se získalo 2,3 mg, to je 18 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoracetátu ve formě pevné látky.

Příklad 9

Příprava 3,6'-di-N-terc.butoxykarbonyl-
-3''-N-trifluoracetylkamamycinu A(a) Příprava 3,6'-di-N-terc.butoxy-
karbonylkamamycinu A

500 mg, to je 1,03 mM kamamycinu A ve formě volné báze bylo suspendováno ve 12 mililitrech dimethylsulfoxidu a k takto získané suspenzi byl přidán 1 g, to je 4,55 mM dihydrátu octanu zinečnatého. Směs byla míchána při teplotě místnosti až do vytvoření homogenního roztoku, k němuž bylo potom přidáno 370 mg, to je 2,59 mM terc.butoxykarbonylazidu. Výsledná směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti a potom byla zpracována stejným způsobem jako v příkladu 1 (ii) a (iii) B čs. patentu č. 261 853, čímž se získalo 590 mg, to je 80 % bezbarvé pevné látky žádané sloučeniny.

$[\alpha]_D^{25} = +89^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid, 1 : 2).

(b) Příprava 3,6'-di-N-terc.butoxykarbonyl-
-3''-N-trifluoracetylkamamycinu A

60 mg 3,6'-di-N-terc.butoxykarbonylkamamycinu A bylo rozpuštěno v 0,5 ml dimethylsulfoxidu a výsledný roztok byl smíchán s 25 mg ethyltrifluoracetátu a takto získaná směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Potom byla reakční směs zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 76,8 mg, to je 98 % žádané sloučeniny jako trifluoracetátu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid, 1 : 2).

Pro $C_{30}H_{51}N_4O_{16}F_3 \cdot CF_3COOH$

vypočteno:

42,95 % C, 5,86 % H, 6,26 % N;

nalezeno:

42,77 % C, 5,92 % H, 6,38 % N.

Příklad 10

Příprava 3,6'-di-N-(p-methoxybenzyloxykarbonyl)-3''-N-trifluoracetylkanamycinu A

Roztok 40 mg 3,6'-di-N-(p-methoxybenzyloxykarbonyl)kanamycinu A podle příkladu 8 čs. patentu č. 261 853 v 0,4 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán s 18 mg ethyltrifluoracetátu a směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Potom byl reakční roztok zpracován stejně jako v příkladu 1 a bylo získáno 49,3 mg, to je 98 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Pro $C_{38}H_{51}N_4O_{18}F_3 \cdot CF_3COOH$

vypočteno:

46,97 % C, 5,12 % H, 5,48 % N;

nalezeno:

47,18 % C, 5,03 % H, 5,31 % N.

Příklad 11

Příprava 3,6',3''-tri-N-trifluoracetylkanamycinu A

75 mg 3,6'-di-N-trifluoracetylkanamycinu A podle příkladu 10 čs. patentu č. 261 853 a 12 mg triethylaminu bylo smícháno s 0,6 ml dimethylsulfoxidu a potom se 35 mg ethyltrifluoracetátu a směs byla míchána přes noc, přičemž nastala 3''-N-trifluoracetylace. Reakční roztok byl potom zpracován stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 94,2 miligramu, to je 96 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +76^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

pro $C_{24}H_{33}N_4O_{14}F_9 \cdot CF_3COOH$

vypočteno:

35,22 % C, 3,87 % H, 6,32 % N;

nalezeno:

35,09 % C, 3,99 % H, 6,07 % N.

Příklad 12

Příprava 3,6'-di-N-fenoxykarbonyl-3''-N-trifluoracetylkanamycinu A

Roztok 53 mg 3,6'-di-N-fenoxykarbonylkanamycinu A podle příkladu 11 čs. patentu č. 261 853 a 9 mg triethylaminu v 0,5 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 23 mg methyltrifluoracetátu a směs byla potom zpracová-

vána stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 65 mg, to je 95 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Pro $C_{34}H_{43}N_4O_{16}F_3 \cdot CF_3COOH$

vypočteno:

46,26 % C, 4,74 % H, 5,99 % N;

nalezeno:

45,88 % C, 4,96 % H, 5,77 % N.

Příklad 13

Příprava 3,6',3''-tri-N-formylkanamycinu A

Směs 62 mg 3,6'-di-N-formylkanamycinu A podle příkladu 13 čs. patentu č. 261 853, 90 mg mravenčanu ethylnatého a 1 ml dimethylsulfoxidu byla zahřívána na 100 °C po 12 hodin v zatavené zkumavce, aby došlo ke 3''-N-formylaci. Reakční roztok byl smíchán s malým množstvím kyseliny mravenčí a potom vlit do velkého objemu ethyletheru a zpracován stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 69 mg, to je 98 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky, pozitivní vůči ninhydrinu.

$[\alpha]_D^{25} = +109^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Pro $C_{21}H_{36}N_4O_{14} \cdot HCOOH$

vypočteno:

43,00 % C, 6,23 % H, 9,12 % N;

nalezeno:

42,83 % C, 6,19 % H, 9,10 % N.

Příklad 14

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-6'-N-methyl-3''-N-trifluoracetylkanamycinu A

Směs 68 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-6'-N-methylkanamycinu A podle příkladu 15 čs. patentu č. 261 853 11 g triethylaminu, 30 mg ethyltrifluoracetátu a 0,7 ml dimethylsulfoxidu byla zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 86 mg, to je 99 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoracetátu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +65^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 15

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxy-3''-N-trifluoracetylkanamycinu A

Roztok 52 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxykanamycinu A podle příkladu 16 čs. patentu č. 261 853 a 11 mg triethylaminu v 0,4 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 21 mg ethyltrifluoracetátu a směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Potom byla směs zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 64,8 miligramu, to je 97 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 ku 2).

Pro $C_{36}H_{47}N_4O_{15}F_3 \cdot COOH$

vypočteno:

48,21 % C, 5,11 % H, 5,92 % N;

nalezeno:

47,94 % C, 5,35 % H, 5,77 % N.

Příklad 16

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxy-3''-N-formylkanamycinu A

Roztok 78 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxykanamycinu A v 0,7 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 65 mg kyseliny fenylmravenčí a směs byla zahřívána přes noc při 50 °C, přičemž nastala 3''-N-formylace. Reakční roztok byl smíchán s malým množstvím kyseliny mravenčí a potom byl zpracován stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 83 mg, to je 97 % žádané sloučeniny jako monoformiátu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 17

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3''-N-dichloracetatyl-3'-deoxykanamycinu A

Roztok 35 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxykanamycinu A v 0,5 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán s 12 mg methyl-dichloracetátu a směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok byl smíchán s malým objemem kyseliny dichloroctové a potom zpracován stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 44,5 miligramu, to je 96 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +65^\circ$, (c1, voda — dimethylformamid 1 : 2).

Pro $C_{36}H_{46}N_4O_{15}Cl_2 \cdot CHCl_2COOH$

vypočteno:

46,73 % C, 5,16 % H, 5,74 % N, 14,52 % Cl;

nalezeno:

46,58 % C, 5,33 % H, 5,62 % N, 14,28 % Cl.

Příklad 18

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3''-N-trichloracetatyl-3'-deoxykanamycinu A

Roztok 58 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxykanamycinu A v 0,7 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán s 25 mg trichloracetátu methylnatého a směs byla ponechána v klidu přes noc při 50 °C. Reakční roztok byl smíchán s malým objemem kyseliny trichloroctové a potom zpracován stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 80,5 mg, to je 98 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +65^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Pro $C_{36}H_{47}N_4O_{15}Cl_3 \cdot CCl_3CO_2H$

vypočteno:

43,65 % C, 4,63 % H, 5,36 % N, 20,34 % Cl;

nalezeno:

43,44 % C, 4,77 % H, 5,30 % N, 20,19 % Cl.

Příklad 19

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxy-3''-N-trifluoracetatyl-6'-N-methylkanamycinu A

Roztok 72 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxy-6'-N-methylkanamycinu A v 1 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 30 mg trifluoroctanu ethylnatého a směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Potom byl reakční roztok zpracován stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 89,5 miligramu, to je 97 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoracetátu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 20

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-4'-deoxy-3''-N-trifluoracetatylkanamycinu A

Roztok 71 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-4'-deoxykanamycinu A podle příkladu 18 čs. patentu č. 261 853, 12 mg triethylaminu a 30 mg trifluoroctanu ethylnatého v 1 ml dimethylsulfoxidu byl zpracován stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 90 mg, to je 99 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoracetát ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 21

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3',4'-dideoxy-3"-N-trifluoracetylkanamycinu A

Roztok 75 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3',4'-dideoxykanamycinu A a 30 mg trifluoroctanu ethylnatého v 1 ml dimethylsulfoxidu byl zpracován stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 96 mg, to je 99 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$, (c1, voda—dimethylsulfoxid 1 : 2).

Pro $C_{36}H_{47}N_4O_{14}F_3 \cdot CF_3COOH$

vypočteno:

49,03 % C, 5,20 % H, 6,02 % N;

nalezeno:

48,83 % C, 5,46 % H, 5,87 % N.

Příklad 22

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3',4'-dideoxy-3"-N-formylkanamycinu A

75 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3',4'-dideoxykanamycinu A a 65 mg mravenčanu fenylatého bylo rozpuštěno v 1 ml dimethylsulfoxidu a výsledný roztok byl zpracován stejně jako v příkladu 16, přičemž se získalo 80 mg, to je 97 % žádané sloučeniny jako monomravenčanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +80^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 23

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3',4'-dideoxy-3"-N-dichloracetylkanamycinu A

Roztok 68 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3',4'-dideoxykanamycinu A v 0,9 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán s 25 mg dichloroctanu methylnatého a směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok byl smíchán s malým množstvím kyseliny dichloroctové a potom zpracován stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž se získalo 88 mg, to je 97 % žádané sloučeniny jako monodichloroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 24

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-trifluoracetylkanamycinu B

Roztok 78 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonylkanamycinu B podle příkladu 19 čs. patentu č. 261 853 a 11 mg triethylaminu v 1 mililitru dimethylsulfoxidu byl smíchán se 35 mg trifluoroctanu ethylnatého a směs byla zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 92 mg, to je 95 % žádané sloučeniny jako monotrifluoroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +60^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 25

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-formyltobramycinu

Roztok 82 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyltobramycinu podle příkladu 20 čs. patentu č. 261 853 a 12 mg triethylaminu v 1,2 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 60 mg mravenčanu fenylatého a směs byla zpracována stejně jako v příkladu 16, přičemž se získalo 86 mg, to je 97 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +71^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Pro $C_{43}H_{55}N_5O_{16} \cdot HCOOH$

vypočteno:

55,98 % C, 6,09 % H, 7,42 % N;

nalezeno:

55,50 % C, 6,22 % H, 7,28 % N.

Příklad 26

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-6'-N-methyl-3"-N-trifluoracetyltobramycinu

Roztok 80 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-6'-N-methyltobramycinu podle příkladu 21 čs. patentu č. 261 853 a 12 mg triethylaminu v 1,2 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 30 mg trifluoroctanu ethylnatého a směs potom byla zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 97 mg, to je 98 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +60^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 27

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-trifluoracetyldibekacinu

Roztok 82 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyldibekacinu podle příkladu 23 čs. patentu č. 261 853 v 1 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 30 mg trifluoroctanu ethylnatého a

směs byla zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 100 mg, to je 98 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +61^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Pro $C_{44}H_{54}N_5O_{15}F_3 \cdot CF_3COOH$

vypočteno:

51,93 % C, 5,21 % H, 6,58 % N;

nalezeno:

51,84 % C, 5,38 % H, 6,47 % N.

Příklad 28

Příprava 3,2',6',3"-tetra-N-trifluoracetyldibekacinu

Směs 71 mg 3,2',6'-tri-N-trifluoracetyldibekacinu a 30 mg trifluoroctanu ethylnatého v 1 ml dimethylsulfoxidu byla ponechána v klidu přes noc při 40 °C. Potom byl reakční roztok zpracován stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 90 mg, to je 99 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Pro $C_{26}H_{33}N_5O_{12}F_{12} \cdot CF_3COOH$

vypočteno:

35,42 % C, 3,61 % H, 7,38 % N;

nalezeno:

35,40 % C, 3,89 % H, 7,17 % N.

Příklad 29

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-formyldibekacinu

Směs 79 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyldibekacinu a 60 mg mravenčanu fenylatého v 1,1 ml dimethylsulfoxidu byla zpracována stejně jako v příkladu 16, přičemž se získalo 84 mg, to je 98 % žádané sloučeniny jako monomravenčanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 30

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-dichloracetyldibekacinu

Roztok 84 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyldibekacinu v 1,2 ml dimethylsulfoxidu se nechal reagovat stejně jako v příkladu 17, přičemž se získalo 104 mg, to je 97 % žádané sloučeniny jako mono-dichloroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +59^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 31

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-6'-N-methyl-3"-N-trifluoracetyl-dibekacinu

Roztok 85 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-6'-N-methyldibekacinu podle příkladu 24 čs. patentu č. 261 853 v 1 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 30 mg trifluoroctanu ethylnatého a směs byla zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 103,5 miligramu, to je 98 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +60^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 32

Příprava 3,2'-di-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-formylkanamycinu C

Roztok 81 mg 3,2'-di-N-benzyloxykarbonylkanamycinu C podle příkladu 25 čs. patentu č. 261 853 a 14 mg triethylaminu v 1,5 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán s 90 mg mravenčanu ethylnatého a takto získaná směs byla zpracována stejně jako v příkladu 16, přičemž se získalo 85,5 mg, to je 96 % žádané sloučeniny jako monomravenčanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +81^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 33

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-trifluoracetyl sisomycinu

Roztok 82 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonylsisomycinu podle příkladu 29 čs. patentu č. 261 853 v 1,5 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 30 mg trifluoroctanu ethylnatého a směs byla zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 99 mg, to je 97 % žádané sloučeniny jako mono-trifluoroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +151^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 34

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3"-N-trifluoracetyl netilmycinu

Roztok 85 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonylnetilmycinu v 1,3 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 30 mg trifluoroctanu ethylnatého a směs byla zpracována stejně jako

v příkladu 1, přičemž se získalo 103 mg, to je 98 % žádané sloučeniny jako monotrifluoroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +145^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 35

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3''-N-trifluoracetylgentamycinu B

Roztok 72 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-gentamycinu B v 1,2 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 30 mg trifluoroctanu ethylnatého a směs byla zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 91 mg, to je 99 % žádané sloučeniny jako monotrifluoroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +92^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 36

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3''-N-trifluoracetylgentamycinu C₁ a C_{1a} ve směsi

Roztok 84 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-gentamycinu C₁ a C_{1a} ve směsi v 1,5 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 30 mg trifluoroctanu ethylnatého a výsledná směs byla zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 101 mg žádané sloučeniny jako mono-trifluoroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +97^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 37

Příprava 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3',4'-dideoxy-3'-eno-3''-N-trifluoracetylkanamycinu B

Směs 83 mg 3,2',6'-tri-N-benzyloxykarbonyl-3',4'-dideoxy-3'-eno-kanamycinu B podle příkladu 28 čs. patentu č. 261853 a 35 mg trifluoroctanu ethylnatého v 1,2 ml dimethylsulfoxidu byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Potom byla reakční směs zpracována stejně jako v příkladu 1, přičemž se získalo 99,5 mg, to je 96 % žádané sloučeniny jako monotrifluoroctanu ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Příklad 38

Příprava 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxy-3''-N-formylkanamycinu A

Roztok 90 mg 3,6'-di-N-benzyloxykarbonyl-3'-deoxy-kanamycinu A v 0,8 ml dimethylsulfoxidu byl smíchán se 13 mg N-formylimidazolu a směs byla ponechána v klidu přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok byl smíchán s malým množstvím kyseliny mravenčí a potom zpracován s ethyletherem jako v příkladu 1, přičemž se získalo 94 mg, to je 95 % žádané sloučeniny jako mravenčanu ve formě pevné látky.

Příklad 39

Příprava 3,6',3''-tri-N-acetylkanamycinu A

Směs 100 mg 3,6'-di-N-acetylkanamycinu A a 20 mg, což je 1,03 M vůči jednomu molu výchozího materiálu, N-acetylimidazolu v 1 ml dimethylsulfoxidu byla míchána za chlazení ledem 3 hodiny a potom ponechána v klidu přes noc. Reakční roztok byl zalizován přidáním 0,3 ml 28% vodného čpavku a potom ponechán v klidu při teplotě místnosti 3 dny. Výsledná reakční směs byla zpracována s ethyletherem, čímž se získal v etheru nerozpustný sirup, který byl rozpuštěn ve vodě a chromatografován na koloně CM-Sephadexu C-25 v NH₄⁺ formě, výrobku ly Pharmacia Fine Chemicals Co., Švédsko. Kolona byla vyvolána 0,05 N vodným roztokem čpavku. Eluované frakce obsahující žádaný produkt byly spojeny a zahuštěny do sucha. Koncentrát byl rozpuštěn ve vodě, vodný roztok zneutralizován kyselinou octovou a zahuštěn do sucha, přičemž se získalo 109 mg, to je 90 % žádané sloučeniny ve formě pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$, (c1, voda—dimethylformamid 1 : 2).

Pro C₂₄H₄₂N₄O₁₄ · CH₃COOH · H₂O

vypočteno:

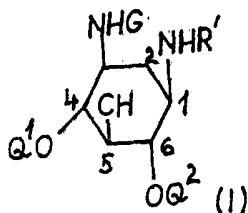
45,34 % C, 7,02 % H, 8,14 % N;

nalezeno:

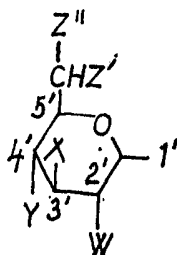
45,22 % C, 7,20 % H, 8,11 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

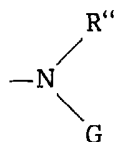
1. Způsob přípravy selektivně chráněného N-acylovaného derivátu aminoglykosidového antibiotika obsahujícího 4-O-(aminoglykosyl)-6-O-(3'-amino- nebo 3'-methylamino-3'-deoxyglykosyl)-2-deoxystreptamin, ve kterém N-acylovaný derivát má 1-aminoskupinu deoxystreptaminové struktury nechráněnou, avšak všechny ostatní aminoskupiny v aminoglykosidové molekule jsou chráněny shodnými nebo rozdílnými acylskupinami, a kterýžto N-acylovaný derivát odpovídá obecnému vzorci I



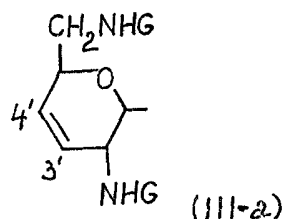
ve kterém R' je atom vodíku nebo ethylskupina, G je formyl, (C₂—C₅)alkanoyl nebo trifluor-(C₂—C₅)alkanoyl, nebo G je (C₁—C₄)alkyloxykarbonyl nebo p-methoxyfenyl-(C₁—C₄)alkyloxykarbonyl, Q¹ je N-chráněná aminoglykosilová skupina vzorce



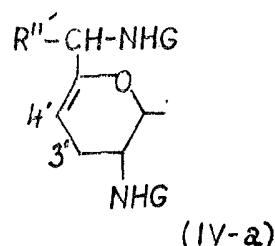
ve kterém W je hydroxyskupina nebo N-chráněná aminoskupina vzorce —NHG, kde G má význam definovaný výše, X je atom vodíku nebo hydroxyskupina, Y je atom vodíku nebo hydroxyskupina, Z' je atom vodíku, hydroxyskupina nebo N-chráněná aminoskupina NHG nebo N-chráněná methylaminoskupina



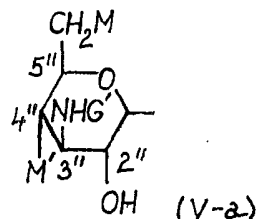
kde R'' je methylskupina a G má význam definovaný výše, Z'' je atom vodíku nebo methylskupina, nebo Q¹ je N-chráněná 3',4'-dideoxy-3'-eno-aminoglykosylová skupina vzorce IIIa



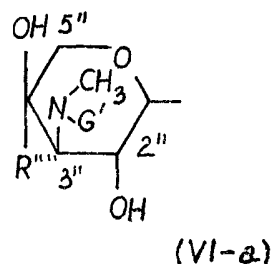
kde G má význam definovaný výše, nebo Q¹ je N-chráněná 3',4'-dideoxy-4'-eno-aminoglykosylová skupina vzorce IVa



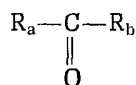
kde R'' je atom vodíku nebo methylskupina a G má význam definovaný výše, Q² je N-chráněná 3'-amino-3'-deoxyglykosylová skupina vzorce Va



kde M je hydroxyskupina nebo atom vodíku, M' je hydroxyskupina nebo atom vodíku a G' je amino-ochranná acylskupina vzorce R_aCO—, kde R_a je atom vodíku, (C₁—C₄)alkylskupina nebo dichlor- nebo trichlor-(C₁—C₄)alkyl- nebo trifluor-(C₁—C₄)alkylskupina nebo Q² je N-chráněná 3'-methylamino-3'-deoxyglykosylová skupina vzorce VIa

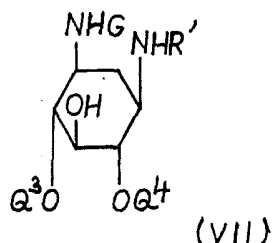


kde $R^{''''}$ je atom vodíku nebo methylskupina a G' má význam definovaný výše, vyznačený tím, že ester alkanové kyseliny vzorce

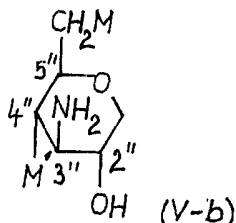


(VIII)

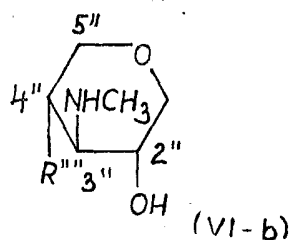
kde R_a má význam definovaný výše, to je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dichloralkyl nebo trichloralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluoralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, a R_b je alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenoxyskupina, nebo N-formylimidazol nebo N-acetylimidazol, se nechá reagovat jako acylační činidlo s částečným N-a-cylovaným derivátem aminoglykosidového antibiotika, ve kterém 1-amino- a 3"-amino- nebo 3'-alkylaminoskupiny jsou nechráněny a všechny ostatní aminoskupiny jsou chráněny amino-ochrannou acylskupinou a kterýžto částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika odpovídá obecnému vzorci VII



kde R' je atom vodíku nebo ethylskupina a G má význam definovaný výše, Q^3 je identické s výše definovaným Q^1 , což je N-chráněná aminoglykosylová skupina vzorce IIa, N-chráněná 3',4'-dideoxy-3'-eno-aminoglykosylová skupina vzorce IIIa nebo N-chráněná 3',4'-dideoxy-4'-eno-aminoglykosylová skupina vzorce IVa a Q^4 je 3"-amino-3"-deoxyglykosylová skupina vzorce Vb



kde M má význam definovaný výše, to je hydroxyskupina nebo atom vodíku a M' má význam definovaný výše, to je hydroxyskupina nebo atom vodíku, nebo Q^4 je 3"-methylamino-3"-deoxyglykosylová skupina vzorce VI-b



kde $R^{''''}$ má význam definovaný výše, to je atom vodíku nebo methylskupina, při teplotě od -30°C do $+120^\circ\text{C}$ v inertním organickém rozpouštědle, které je bezvodé nebo vodné, k vytvoření selektivní acylace 3"-amino- nebo 3'-methylamino-skupiny částečně chráněného N-acylovaného derivátu vzorce VII acylskupinou $R_a\text{CO}-$ zmíněného acylačního činidla vzorce VIII a tedy i žádaného 1-N-nechráněného a jinak N-plně chráněného derivátu aminoglykosidového antibiotika obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že acylační činidlo se uvede do reakce s částečně chráněným N-acylovaným derivátem vzorce VII při teplotě od -30°C do $+120^\circ\text{C}$ po dobu od 30 minut do 48 hodin v inertním organickém rozpouštědle zvoleném ze skupiny zahrnující dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethylfosforický triamid, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, nitromethan, sulfolan, dimethylacetamid, chloroform, dichlormethan, methanol, ethanol, n-butanol, terc.butanol, benzen, toluen a ethylether, kteréžto rozpouštědlo je bezvodé nebo vodné.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že acylační činidlo vzorce VIII je zvoleno ze skupiny zahrnující methylformiát, ethylformiát, fenylformiát, methyldichloracetát, methyltrichloracetát, methyltrifluoracetát, ethyltrifluoracetát, fenyltrifluoracetát, N-formylimidazol a N-acetylimidazol.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika obecného vzorce VII je částečně chráněný N-acylovaný derivát aminoglykosidového antibiotika obecného vzorce VII je částečně chráněný N-acylovaný derivát sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující kanamycin A, 6'-N-alkylkanamycin A, 3'-deoxykanamycin A, 6'-N-methyl-3'-deoxykanamycin A, 4'-deoxykanamycin A, 6'-N-methyl-4'-deoxykanamycin A, 3',4'-dideoxykanamycin A, 6''-deoxykanamycin A,

4'',6''-dideoxykanamycin A, kanamycin B, 3'-deoxykanamycin B, 4'-deoxykanamycin B, 3',4'-dideoxykanamycin B, 3',4'-dideoxy-3'-eno-kanamycin B, 6'-N-methyl-3',4'-dideoxykanamycin B, kanamycin C, 3'-deoxykanamycin C, 3',4'-dideoxykanamycin C, gentamycin A, gentamycin B, gentamycin C, verdamycin, sisomycin a netilmycin.