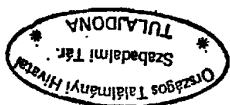


180095

SZABADALMI

LEÍRÁS

Bejelentés napja: 1978. VIII. 04. (SchE-655)

Bejelentés elsőbbsége: US: 1977. VIII. 05.
Közzététel napja: 1982. V. 28.
Megjelent: 1983. VIII. 31.Nemzetközi
osztályozás: NSZÖ
C 07 H 5/06MAGYAR
NEPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

Feltalálók:

Wright John Jessen vegyész, Ledar Grove, New
Jersey, Amerikai Egyesült ÁllamokSzabadalmazás:
Scherio Ltd., Luzern, Svájc

Eljárás szelektíven védett amino-glikozidok előállítására

1

A találmány tárgya új eljárás az 1,3"-di-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolok funkció 3"-amino-csoportjára szelektív megvédése és új 1-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolok előállítására. Ezek a vegyületek mint közitermek használhatók az 1-N-szubstitúált no-ciklitolok előállítására. Ilyen előállításra, amelyek hatásos bakteriumellenes szerek.

A 4 002 742 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás több lépéssel ismert, amellyel 4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolokat átalakítanak bizonyos 1-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolokká. Az utóbbi vegyületek az 1-N-alkilezett-sztrmazékok előállításához mint közitermek használhatók.

A 74-23811 számú francia szabadalmi leírás szerint egy amino-glikozidot per-N-formileznek, majd tovább reagáltatják, és így 1-N-nem védett-poli-N-formilezett-amino-glikozidot állítanak elő, ami tovább reagáltatva 1-N-szubstitúált-amino-glikozidot eredményez.

A találmány szerint új kémiai eljárást dolgoztunk ki, amelynek segítségével az ugyancsak amino-glikozidoként ismert 4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolokat 1-N-nem védett-poli-N-védett-amino-glikozidokká alakítjuk. Ezek közül számos ve-

gyület eddig nem volt ismeretes, és előállításukat az irodalom nem ismertette.

A találmány tárgya eljárás 1,3"-di-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolok — ahol a 6-0-amino-glikozil-rész a 3" helyzetben funkció amino-csoportot és a 2"-és 4"-helyzetekben funkció hidroxilcsoportot tartalmaz — funkció 3"-amino-csoportjának szelektív megvédésére, oly módon, hogy egy 1,3"-di-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolok mint 1-Z-imidazolal — ahol Z rövid szénláncu alkoxikarbonszénláncu alkanoil-, amino-védőcsoport, így rövid szénláncu alkanoil-, bonil-, triklór-etoxikarbonszénláncu alkanoil-, dazol-csoport — reagáltatunk. Így 1-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolokat állítunk elő. Ezek a vegyületek az 1-N-szubstitúált-amino-glikozidok előállításához közitermekként használhatók.

Aléásban az „amino-glikozid” kifejezés 4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolokat jelent, a „per-N-védés” azt jelenti, hogy az amino-glikozid, valamennyi funkció amino-csoportját megvédjük, és a „poli-N-védés” azt jelenti, hogy valamennyi funkció amino-csoportot megvédjük, ha ezt más kifejezés nem zárja ki, mint például az 1,3"-di-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolok.

Az 1,3"-di-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolok funkció 3"-amino-csoportjának szelektív megvédése és új 1-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolok előállítására szolgál.

180 095

1

(NH₄⁺) ioncserelel gyantával kezeljük, a gyantát vízzel mossuk, és 2n vizes ammónium-hidroxiddal elutaljuk. Az ammónias eluátumot száraza páro-
lójuk, és a maradékot kloroform-izopropanol-14%-
os ammónium-hidroxid (2:1:1) keverékének alsó
fázisában feloldjuk, és 300 g szilikagéllel tartalmazó
oszlopon a fenti oldószerrel kromatográfiailag. Így
25 g (80% hozam) 1-N-etil-szizsomiint kapunk.
B) 1-N-Etil-4,6-di-0-(amino-glükózil)-1,3-diamino-
ciklitólak

1. A 2A) példa szerint járunk el, az 1A) és B) pél-
dák szerinti termékek felhasználásával, így a meg-
felelő 1-N-etil-4,6-di-0-(amino-glükózil)-1,3-diamino-
ciklitólokat kapjuk.
2. A 2A) példa szerint járunk el, az 1D) példa
szerinti termékek felhasználásával, így a megfelelő
1-N-etil-4,6-di-0-(amino-glükózil)-1,3-diamino-
ciklitólak kapjuk.

3. példa
1-N-Acetil-szizsomiin

3,0 g 3,2,6-tri-N-(triklóretoxikarbonil)-szizsomi-
cint 75 ml metanol és 15 ml víz keverékében fel-
oldunk, és az oldathoz keverés közben 0,55 g N-
acetoxi-szükcinimidet adunk. A reagenseket szoba-
hőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd a keve-
rékhez 7 ml ecetsavat és 6 g cinkeport adunk, és
2,5 órán át melegítjük. Ezután a reakciókeveréket
lehtűjük, szűrjük és metanollal mossuk. A szűrletet
bepároljuk, és a maradékot 30 ml vízben feloldjuk.
Az oldathoz 600 ml vízben 3 g nátrium-karbonáto-
t adunk, és a keveréket forrásgig melegítjük. A képző-
dött sókat kiszűrjük, és vízzel mossuk. A szűrletet
bepároljuk, és a maradékot 150 ml izopropanolal
visszafolyatással forraljuk, majd szűrjük, a szűr-
letet bepároljuk, és a maradékot 70 g szilikagéllel
kromatográfiailag, kloroform-metanol-töménym-
mónium-hidroxid (3:1:0,15) keverékével elutalva. A
maradékot egyenlő arányú ioncserelel gyanta-
oszlopon átengedjük, és vízzel elutaljuk. Az eluá-
tot liofilizálva 1-N-acetil-szizsomiint kapunk,
amely a standard anyaggal azonos. A hozam 0,9 g
(60%).

4. példa
5-Epi-fluor-5-dezoxi-szizsomiin
A) 4 g 1,3,2,6-tetra-N-benziloxi-karbonil-2"-0-
benzoi-3",4"-N,0-karbonil-szizsomiint 60 ml szá-
raz metilén-kloridban feloldunk, és az oldathoz
—78°-on, argon-atmoszférában keverés közben 3 ml
(6 ekv.) dietilamino-kén-triiluridot adunk. A reak-
ciókeveréket —78°-on 2 órán át keverjük, majd ha-
gyuk 0°-ra felmelegedni. Először 50 ml 5%-os nátrium-
hidrogénkarbonát-oldatot adunk az elegyhez, és a
szerves fázist elválasztjuk. Ezt a fázist 50 ml víz-
zel mossuk, és 25 g nátrium-szulfáttal szűrjük.
A metilénkloridot vákuumban elpárologtatjuk, és
a maradékot sárga habot keverés étérrel eldörzsöljük.
Így 3,6 g 5-epi-fluor-5-dezoxi-1,3,2,6-tetra-N-ben-
ziloxikarbonil-2"-0-benzoi-3",4"-N,0-karbonil-szi-
zomint kapunk, fehér szilárd termék alakjában.
Olvasáspontja 225°.
B) 4 g 5-epi-fluor-5-dezoxi-1,3,2,6-tetra-N-ben-
ziloxikarbonil-2"-0-benzoi-3",4"-N,0-karbonil-szi-

Radex vizet dekanáljuk. A maradékot kevés kloro-
formban oldjuk, és vízzel mossuk. A kloroformot
elvároljuk, és a maradékot benzollal azecotrop
módon elutaljuk. Az így kapott maradékot szili-
kagél oszlopon (30×3 cm) 10% metanol tartalma-
zó kloroformmal elutalva kromatográfiailag. A frak-
ciókat egyestve 428 mg (82% hozam) 3,2,6-tri-
N-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-3"-N-acetil-gentami-
cin C₁₂-t kapunk, amelyek fizikai jellemzői a kö-
vetkezők:
[α]_D²⁰ = +69,9° (CHCl₃);
max (KBr) 1720, 1620 cm⁻¹;
δ (CDCl₃) 1,08 (3H, s, 4"-CH₃), 2,16 (3H, s, NaC),
3,12 (3H, s, 3"-N-CH₃) és 4,76 ppm (6H, s,
CO,CH₂CCl₃).
D) 3,2,6-tri-N-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-3"-N-

4"-0-karbonil-gentamicin C₁₂
1) 20 g imidazol 180 ml tetrahidrofuranban fel-
oldunk, és az így kapott oldatot 0°-ra lehűtjük,
majd 1 óra alatt hozzácsépegtetünk 31 g 2,2,2-
triklóretil-kloroformiátot 180 ml tetrahidrofuran-
ban. Ezután az elegyet 25°-on 1 órán át keverjük,
szűrjük, és a szűrletet száraza párologtatjuk. A szilárd
maradékot vízzel mossuk és szárítjuk. Így kap-
juk az 1-N-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-imidazol,
amelynek olvasáspontja 80°, egyéb fizikai jellemzői
a következők:
max (CHCl₃) 3000, 1780, 1400, 1310,
1280, 1235, 1165, 1015 cm⁻¹;
δ (CDCl₃) 5,03 (2H, s, CH₂CCl₃), 7,13 (1H, m, H₂),
7,48 (1H, m, H₂) és 8,20 ppm (1H, s, H₂).
2) 500 mg 3,2,6-tri-N-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-
gentamicin C₁₂-t 10 ml vízmentes tetrahidro-

turanban feloldunk, hozzáadunk 624 mg 1-N-(2,2,2-
triklóretoxikarbonil)-imidazol, és az oldatot 25°-on
24 órán át állni hagyjuk. Ezután az oldatot bepárol-
juk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, és vízzel
mossuk, majd az etil-acetátos fázist magnézium-
szulfáttal szűrjük. Az etil-acetátos fázist szárítjuk,
a szűrletet száraza párologtatjuk, és a maradékot szili-
kagél oszlopon (110×2,5 cm) kromatográfiailag
elutalva. 290 mg (56% hozam) 3,2,6-tri-N-(2,2,2-
triklóretoxikarbonil)-3"-N-4"-0-karbonil-gentami-
cin C₁₂-t kapunk. A termék fizikai jellemzői a kö-
vetkezők:
[α]_D²⁰ = +78,7° (CHCl₃);
max (KBr) 3375, 2940, 1730, 1520 cm⁻¹;
δ (CDCl₃) 1,38 (3H, s, 4"-CH₃), 2,98 (3H, s, 3"-
NCH₃), 4,77 (6H, széles s, -CH₂CCl₃), 5,08 (1H, m,
H₂), és 5,43 ppm (1H, m, H₂).
2. példa
1-N-szubstituírt-4,6-di-0-(amino-glükózil)-1,3-dia-
mino-ciklitólok
A) 1-N-Etil-szizsomiin
40,5 g 3,2,6,3"-tetra-N-acetil-szizsomiint 500
ml izopropanolban feloldunk, az oldathoz keverés
közben 100 ml izopropanolban 6,5 ml acetaldéhidet
és 2,3 g nátriumbórhidridet adunk, és a reakcióle-
gyet szobahőmérsékleten még 3 órán át keverjük.
Ezután vizet adunk a keverékhez, és az izopropa-
nolt ledesztáljuk. A maradékhoz 150 ml 50%-os
nátrium-hidroxidot adunk, és argon-atmoszférában
18 órán át 100°-on tartjuk. Az oldatot lehűtjük, a
pH-értéket 6-ra beállítjuk, és 2,15 liter IRC—50

egyenérték 1—2-imodazollal, — ahol Z rövid szén-
láncú alkanoil-, rövid szénláncú alkoxikarbonil-, fe-
nilalkoxikarbonil-, triklóretokoxikarbonil- vagy N-
karbonil-imidazol-csoport aminos-védőcsoportok va-
lamelyike — reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogamatossí-
módja azzal jellemmezeve, hogy a reakciót iners szer-
ves oldószerben végezzük, és egyenértéknyi menny-
nyiségű reagenseket reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogamatossí-
módja azzal jellemmezeve, hogy a reakciót vizet
szemben, legfeljebb két egyenérték 1-Z-imidazol-
használva végezzük.

4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti el-
járás fogamatossí-
módja azzal jellemmezeve, hogy
1-Z-imidazolként 1-(rövid szénláncú)-alkanoil-im-
dazol használnak.

5. Az 1—4. igénypontok bármelyike szerinti el-
járás fogamatossí-
módja azzal jellemmezeve, hogy
1-Z-imidazolként 1-acetil-imidazol használnak.

6. Az 1—5. igénypontok bármelyike szerinti el-
járás fogamatossí-
módja azzal jellemmezeve, hogy
cin A, és sziszomlein, valamint ezek 5-epi-, 5-dezoxi-
és 5-epi-fluor-5-dezoxi-anaológjaitak funkciós 3"-ami-
no-csoportjának szelektív megvédésére azzal jelle-
mezeve, hogy a tárgyi körben meghatározott vala-
mely 1,3"-di-N-nem védett-poli-N-védett-4,6-di-0-
(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitol 1,2-imidazolal
— Z az 1. igénypontban megadott — reagáltatjuk.
7. Az 1. vagy 3—6. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás fogamatossí-
módja azzal jellemmezeve,
N-acetil-sziszomlein előállítására azzal jellemmezeve,
hogy két mol-egyenérték 1-acetil-imidazol viz és
tetrahidrofuran elegyében 3,2',6'-tri-N-acetil-szisz-
mleimel reagáltatunk.

8. Az 1. vagy 3—6. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás fogamatossí-
módja azzal jellemmezeve, hogy
til-kanamicin A előállítására azzal jellemmezeve, hogy
legfeljebb két mol-egyenérték 1-acetil-imidazol
viz és tetrahidrofuran keverékében 3,6'-di-N-acetil-
kanamycin A-val reagáltatunk.

A Scherico Ltd. helyett
a meghatározott

szomleim 5 ml tetrahidrofuran és 60 ml folyékony
keverés közben lassan 2 g nátriumot adunk. Az
elegyet még 2 órán át keverjük, majd 15 ml metá-
nolt csepegtetünk hozzá, és éjszakán át szobahőm-
sékletre hagyjuk melegezni, ekkor az ammónia el-
párolog. Az így kapott maradvékot 10 ml 5%-os
nátrium-hidroxidban feloldjuk, és 2 órán át argon-
atmoszférában 100°-on tartjuk. Ezután az oldatot
lehtűjük, és IR—50 (H⁺) gyantán átengedjük.
A gyantát vízzel mossuk, és a terméket 100 ml in
ammónium-hidroxiddal eluáljuk. Az ammónium-
hidroxidos elúátumokat betöményítve 5-epi-fluor-
5-dezoxi-sziszomlein maradvékát visszaz. A terméket szil-
likággel oszlopban kromatográfiával tisztítjuk, kloro-
form-metanol-15%-os ammónium-hidroxid (2:1:1)
oldószerkeverék alsó fázisával eluálva. A vékony-
réteg-kromatográfiával kiválasztott megfelelő eluá-
tumokat egyesítjük, és liofilizáljuk. 750 g a mara-
dék, amely fehér szilárd anyag, ez az 5-epi-fluor-5-
dezoxi-sziszomlein. A termék fizikai jellemzői a
következők:
Op.: 100°—102°; [α]_D²⁰ = +200° (MeOH);
PMR (100 MHz) (D₂O), 5,1 (1H, d, J = 5,7, 0 Hz,
5-H), 5,13 (1H, d, J = 2,5 Hz, 1'-H), 5,03 (1H,
d, J = 4,0 Hz, 1"-H), 4,88 (1H, br, s, 4'-H), 3,85
(1H, d, J = 12,5 Hz, 5'-H), 3,36 (1H, d, J = 12,5
Hz, 5'-H), 2,56 (1H, d, J = 10,5 Hz, 3'-H), 2,47
(3H, s, 3"-N-CH₃), 1,17 (3H, s, 4'-C-CH₃).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 1,3"-di-N-nem védett-poli-N-védett-
4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-ciklitolok —
ahol a 6-0-amino-glikozil-rész a 3"-helyzetben funk-
ciós amino-csoportot, a 2"- és 4"-helyzetekben funk-
ciós hidroxil-csoportot tartalmaz — funkciós 3"-
amino-csoportjának szelektív megvédésére, azzal
jellemmezeve, hogy egy 1,3"-di-N-nem védett-poli-N-
védett-4,6-di-0-(amino-glikozil)-1,3-diamino-cikli-
tol oldószerben legfeljebb egy mol-egyenérték sza-
bad 1-Z-imidazolal, illetve vizet és/vagy rövid szén-
láncú alkanoil tartalmazó oldószerben, legfeljebb két