

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 000 057
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 78100099.7

(51) Int. Cl.²: C 07 H 15/22, A 61 K 31/70

(22) Anmeldetag: 06.06.78

(30) Priorität: 10.06.77 DE 2726197
10.06.77 DE 2726208

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
20.12.78 Patentblatt 78/1

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH DE FR GB

(72) Erfinder: Voss, Eckart, Dr.,
Morgengraben 10,
D-5000 Köln 80 (DE)

(72) Erfinder: Stadler, Peter, Dr.,
Ohligserstrasse 85,
D-5657 Haan (DE)

(72) Erfinder: Petersen, Uwe, Dr.,
Auf dem Forst 4,
D-5090 Leverkusen 1 (DE)

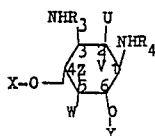
(72) Erfinder: Kabbe, Hans-Joachim, Dr.,
Walter-Flex-Strasse 16,
D-5090 Leverkusen 1 (DE)

(71) Anmelder: Bayer Aktiengesellschaft,
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen Bayerwerk,
D-5090 Leverkusen 1 (DE)

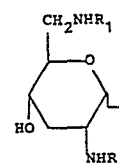
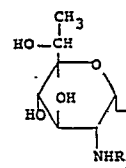
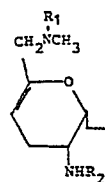
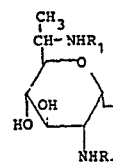
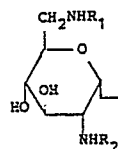
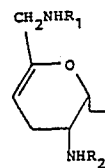
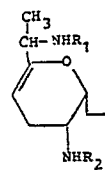
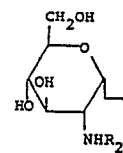
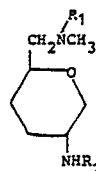
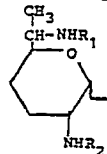
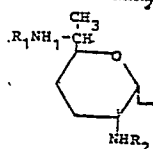
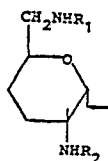
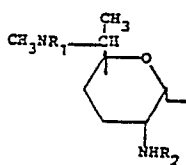
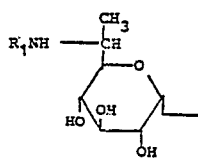
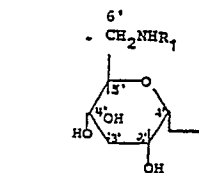
(72) Erfinder: Metzger, Karl Georg, Dr.,
Pahlkestrasse 15,
D-5600 Wuppertal 1 (DE)

(54) Selektiv geschützte 4,6-Di-O-(aminoglycosyl)-1,3-diaminocyclitole, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Antibiotika.

(57) Die Erfindung betrifft neue selektiv acylierte oder sulfonylierte 4,6-Di-O-(aminoglycosyl)-1,3-diaminocyclitole der Formel (I)



in der X für einen Rest

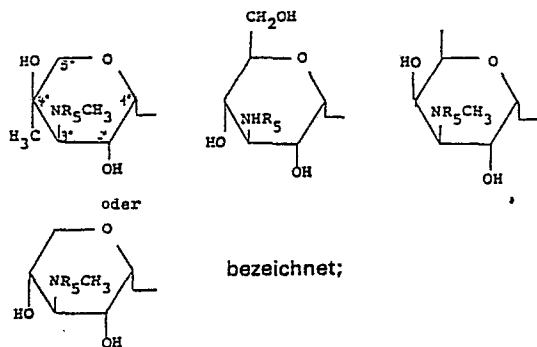


steht,

./.

EP 0 000 057 A1

Y einen Rest



und

U, V, W für Wasserstoff oder Hydroxy stehen, und

Z Wasserstoff, Hydroxy oder Amino bedeutet und

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ – Wasserstoff, einen Rest -SR' oder -CO-A, bezeichnen, mit der Maßgabe, daß ein bis vier der Reste R₁ bis R₅ für Wasserstoff stehen, wobei

R' für Phenyl substituiertes Phenyl, Di- oder Triphenylmethyl steht und

A eine Gruppe
 - (CH₂)_n-B oder -O-C $\begin{cases} (\text{CH}_2)_{n1}^{-D} \\ (\text{CH}_2)_{n2}^{-H} \\ (\text{CH}_2)_{n3}^{-H} \end{cases}$

bezeichnet, in denen

B, D für Wasserstoff, Phenyl oder substituiertes Phenyl stehen, und

n, n₁, n₂, n₃ – unabhängig voneinander für eine Zahl von 0 bis 5 stehen,

ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von 1-N-formylisomycin.

BEZEICHNUNG GEÄNDERT
siehe Titelseite

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

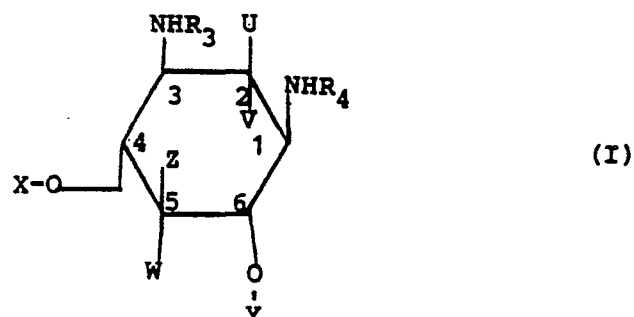
5090 Leverkusen, Bayerwerk
PG-by

Selektiv geschützte 4,6-Di-O-(aminoglykosyl)-1,3-diamino-
cyclitole

Die Erfindung betrifft neue, selektiv acylierte oder sulfenylierte 4,6-Di-O-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitole, die als Zwischenprodukte zur Herstellung wertvoller neuer und bekannter Antibiotika dienen, sowie ein Verfahren zur Herstellung

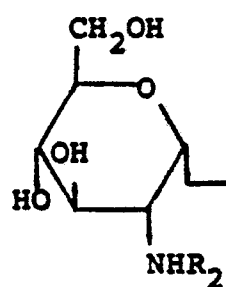
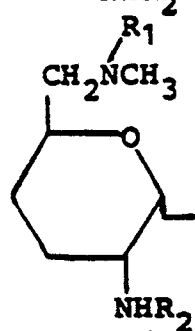
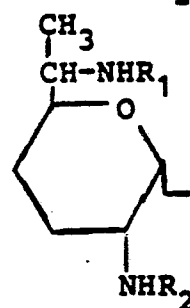
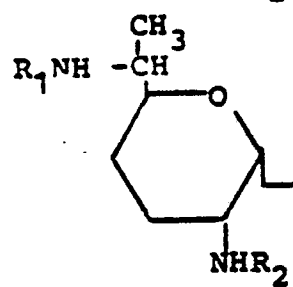
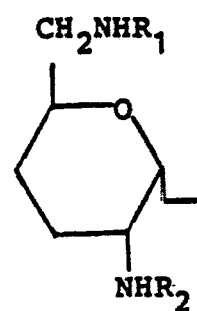
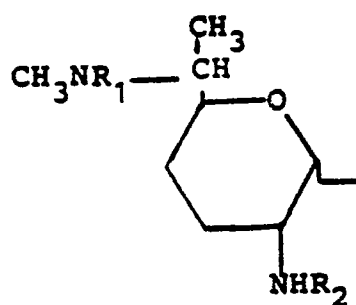
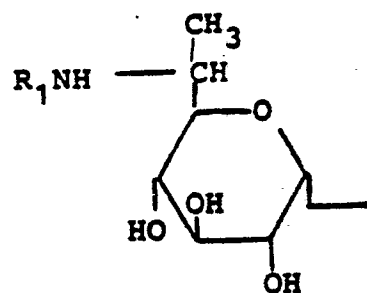
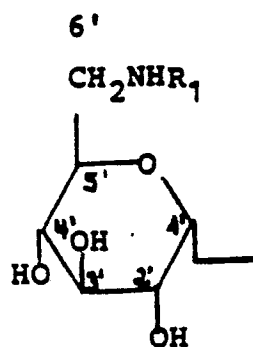
5 der selektiv geschützten Verbindungen.

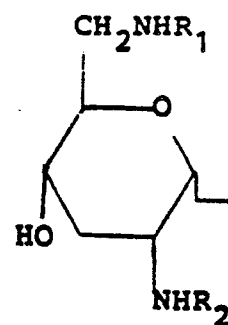
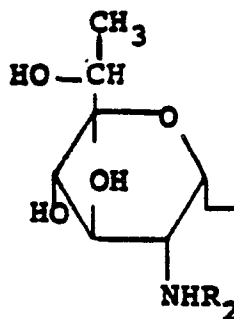
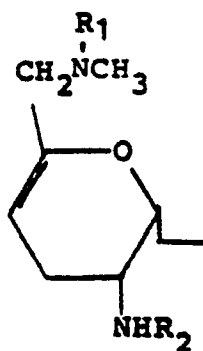
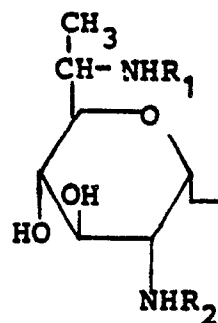
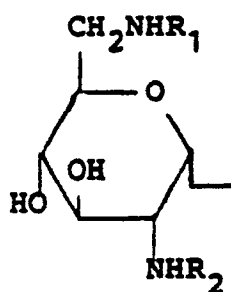
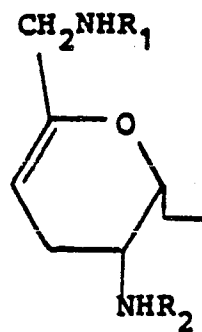
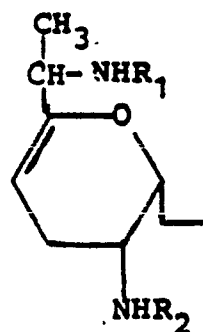
Die neuen Acyl- oder Sulfenylderivate der 4,6-Di-O-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitole lassen sich durch Formel (I) wiedergeben



10 in der X für einen Rest

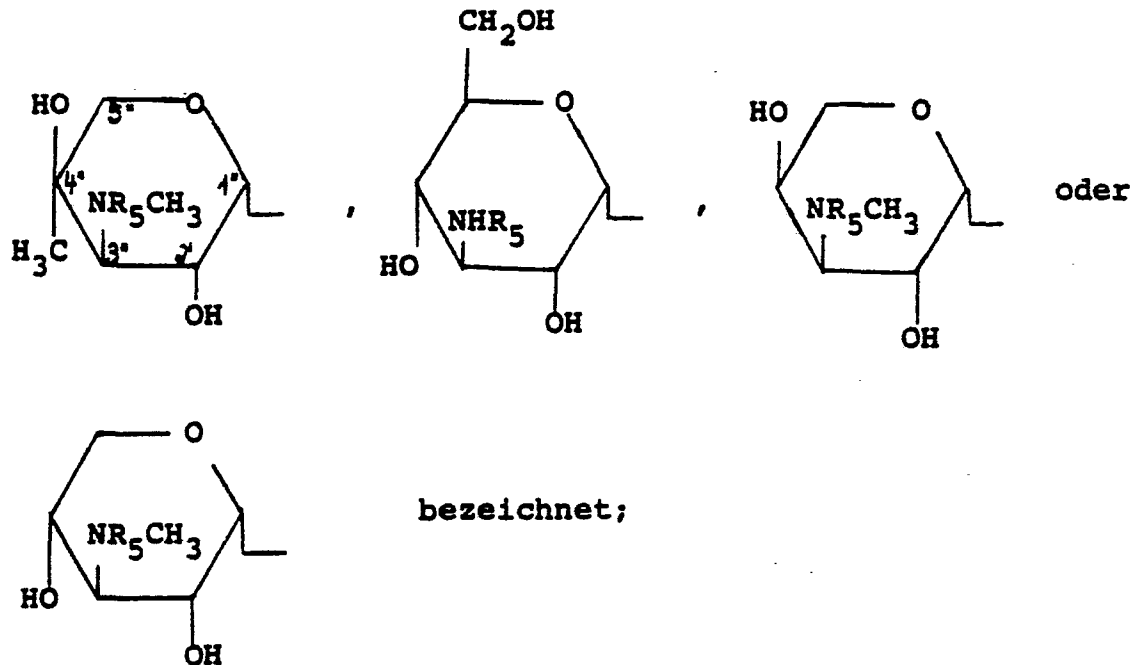
- 2 -





steht,

Y einen Rest



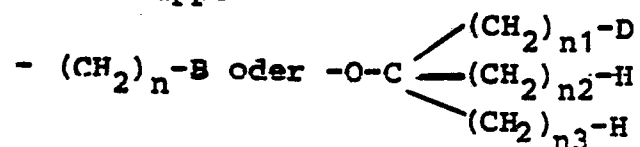
und

U, V, W für Wasserstoff oder Hydroxy stehen, und

5 Z Wasserstoff, Hydroxy oder Amino bedeutet und

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 -Wasserstoff, einen Rest $-SR'$ oder $-CO-A$,
bezeichnen, mit der Maßgabe, daß ein bis
vier der Reste R_1 bis R_5 für Wasserstoff
stehen, wobei

10 R' für Phenyl, substituiertes Phenyl, Di- oder
Triphenylmethyl steht und
A eine Gruppe



15 bezeichnet, in denen

B, D für Wasserstoff, Phenyl oder substituiertes Phenyl stehen und

n, n_1, n_2, n_3 unabhängig voneinander für eine Zahl von 0 bis 5 stehen.

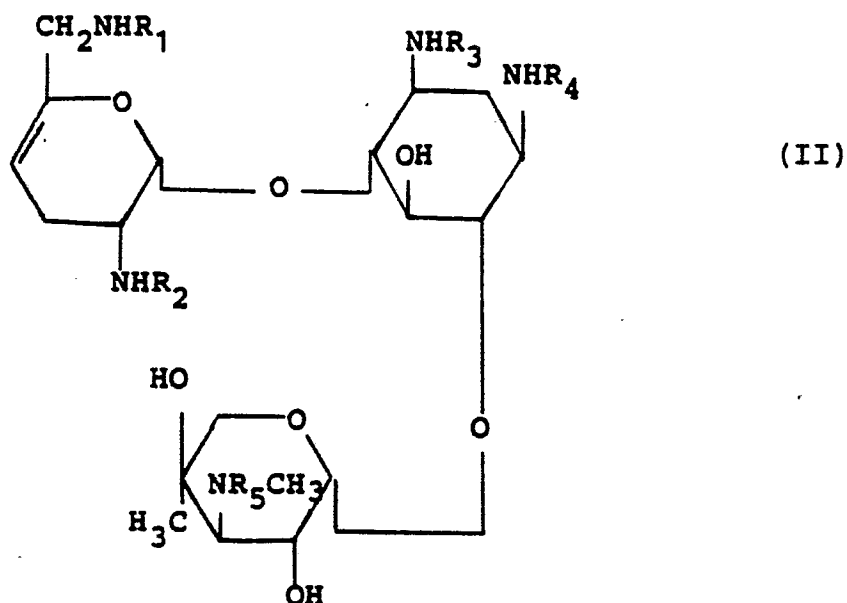
- 5 R' in der Bedeutung von "substituiertes Phenyl" steht bevorzugt für einen Phenylrest, der durch einen bis drei Substituenten aus der Reihe Nitro-, C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- oder Phenylreste oder 1 bis 5 Halogenatome vorzugsweise Chloratome
10 substituiert ist. Als Beispiele seien der o-Nitrophenylsulfenylrest und der 2,4,5-Trichlorphenylsulfenylrest genannt.

- B und D in der Bedeutung von "substituiertes Phenyl" stehen bevorzugt für Phenylreste, die durch einen oder zwei Substituenten aus der Reihe Nitro-, C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-,
15 oder Phenylreste oder Halogenatome vorzugsweise Chloratome substituiert sind.

- Von besonderem Interesse sind die erfindungsgemäßen N-geschützten Verbindungen, gemäß Formel (I), die sich von den
20 Antibiotika Gentamicin A, Gentamicin B, Gentamicin B₁, Gentamicin C₁, Gentamicin C_{1a}, Gentamicin C₂, Gentamicin C_{2a}, Gentamicin C_{2b}, Gentamicin X₂, Sisomicin, Verdamicin, Tobramycin, G-418, 66-4QB, 66-4OD, JI-20A, JI-20B, G52, Mutamicin 1

Mutamycin 2, Mutamycin 4, Mutamycin 5 und Mutamycin 6 ableiten, die also an den Stickstoffatomen dieser Antibiotika die Reste R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 tragen.

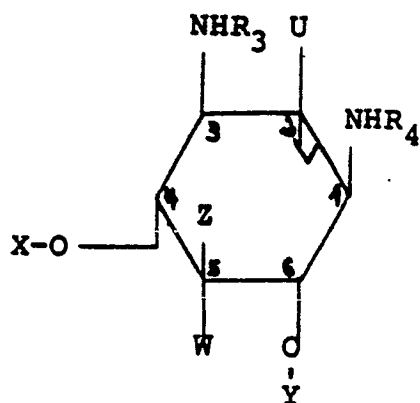
Von diesen sind die durch Formel (II) wiedergegebenen Derivate
5 von Sisomicin



in der

R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben, besonders wertvoll.

- 10 Des weiteren wurde gefunden, daß man die neuen selektiv acylierten oder sulfenylierten 4,6-Di-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitole der Formel (I)

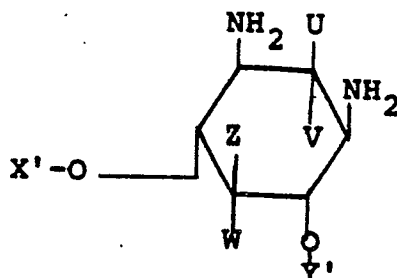


(I)

in der

R_3, R_4, U, V, W, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen, erhält, wenn man

5 Verbindungen der Formel (III)



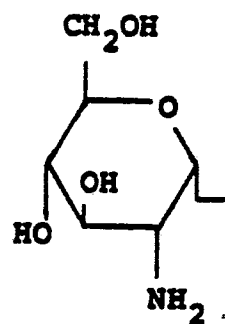
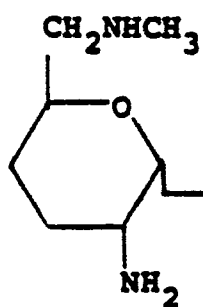
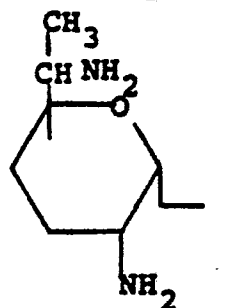
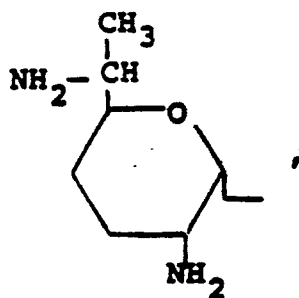
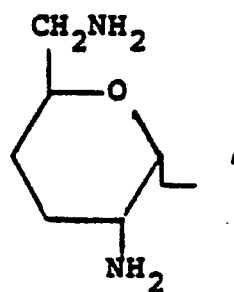
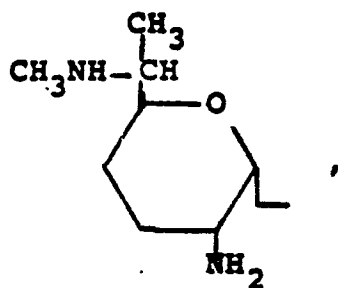
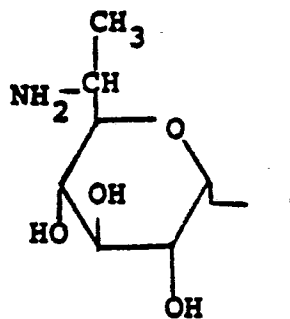
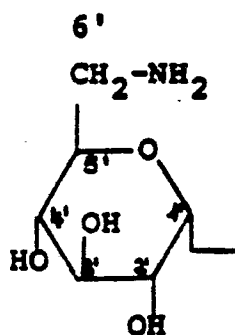
(III)

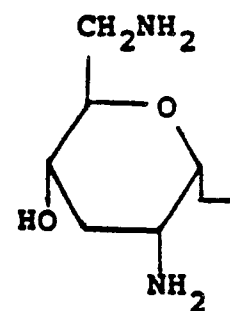
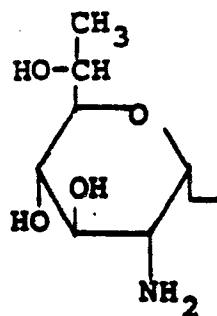
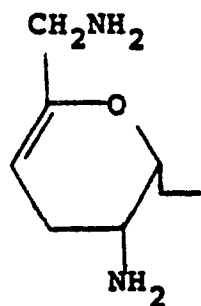
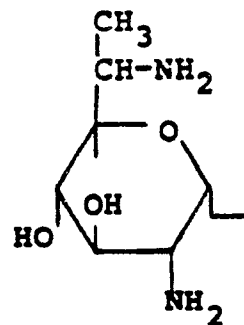
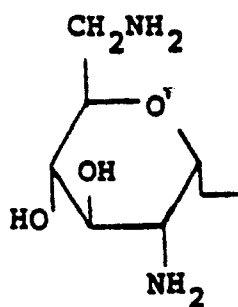
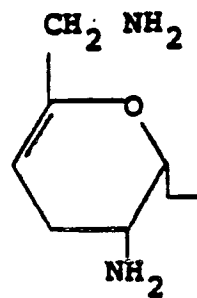
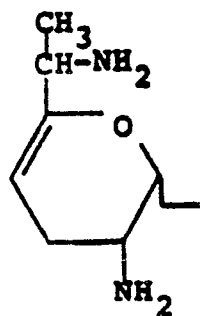
oder deren Säureadditionssalze

in der

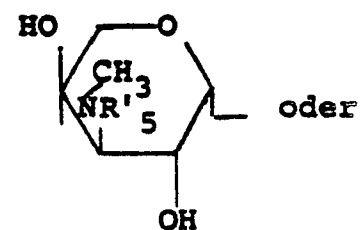
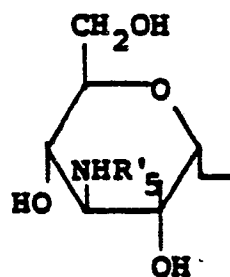
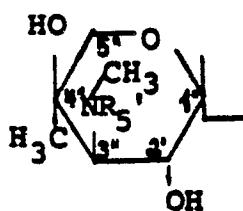
U, V, W und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen und

10 X' für einen Rest

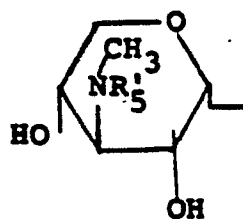




steht und Y' einen Rest



oder

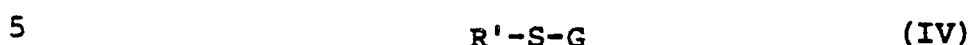


bezeichnet,

in dem

R'_5 die im Vorhergehenden für R_5 angegebene Bedeutung besitzt,

mit etwa 3 bis 4 Äquivalenten einer Verbindung der Formel (IV)



in der

R' die oben angegebene Bedeutung besitzt und

10 G Halogen oder eine bei Sulfenylierungsreaktionen gebräuchliche Abgangsgruppe, vorzugsweise einen aktivierenden Esterrest bezeichnet, oder mit etwa 3 bis 4 Äquivalenten einer Verbindung der Formel (V)

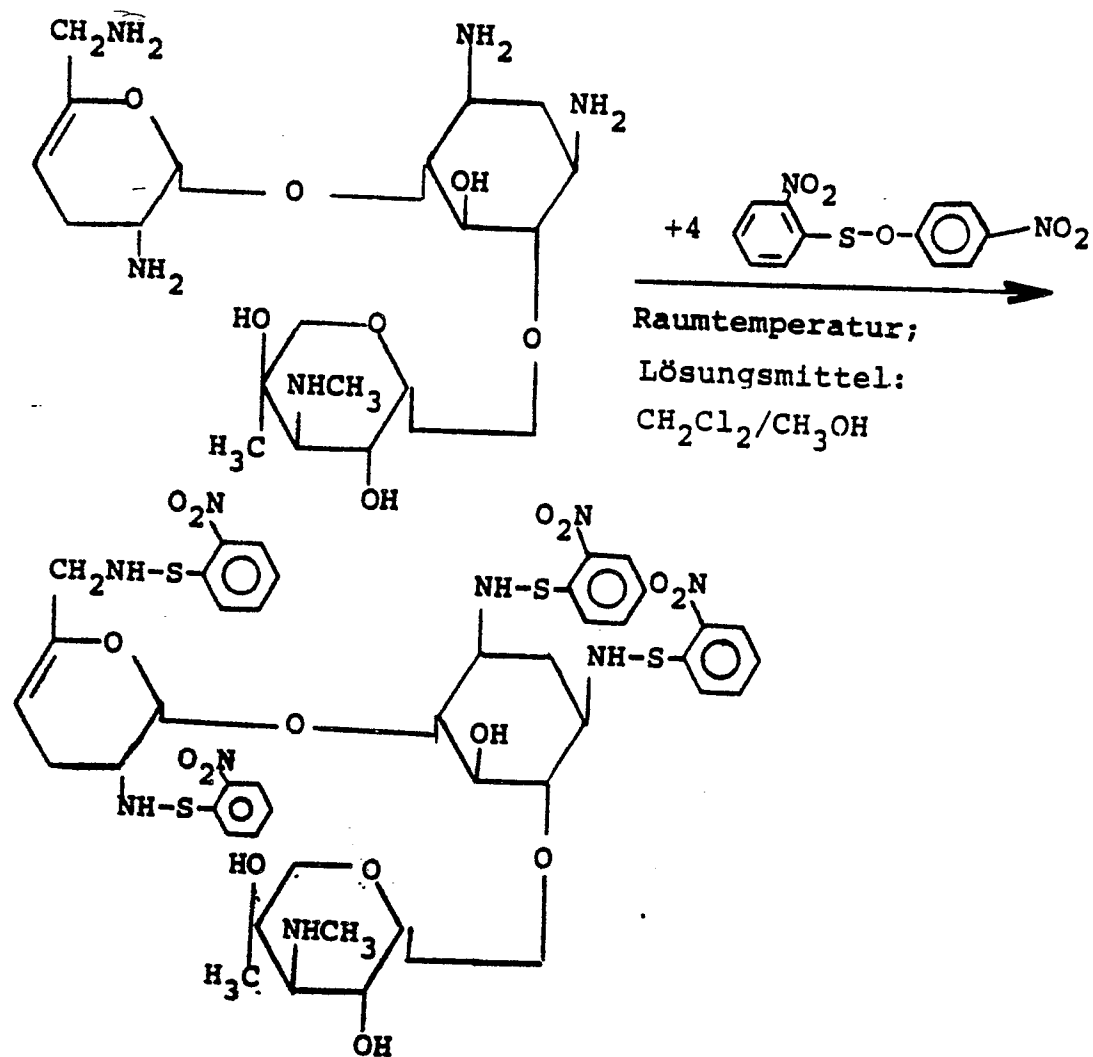


in der

A die obengenannte Bedeutung besitzt und

15 G' Halogen oder eine bei Acylierungsreaktionen gebräuchliche Abgangsgruppe, vorzugsweise einen aktivierenden Esterrest, oder eine Gruppe $-O-CO-A$ mit der obigen Bedeutung für A bezeichnet, in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser bei Temperaturen
20 zwischen etwa $-30^{\circ}C$ und $+50^{\circ}C$, vorzugsweise zwischen etwa $0^{\circ}C$ und etwa $+25^{\circ}C$, in Gegenwart einer Base umgesetzt und das Reaktionsprodukt in üblicher Weise aufarbeitet.

Verwendet man Sisomicin und o-Nitrophenylsulfensäure-p-nitrophenylester als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



Für die Darstellung der Verbindungen der Formel (I) auf dem oben geschilderten Wege durch Umsetzung der un- oder teilgeschützten 4,6-Di-O-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitole der Formel (III) mit einem Reagenz der Formel (IV), finden vorzugsweise die Verbindungen der Formel (IV) Verwendung, in denen G Chlor oder den p-Nitrophenyloxyrest bezeichnet. Als Beispiele seien genannt: Tritylsulfenylchlorid, o-Nitrophenylsulfenylchlorid, 2,4-Dinitrophenylsulfenylchlorid, 2,4,5-Trichlorphenylsulfenylchlorid, Pentachlorphenylsulfenylchlorid und o-Nitrophenylsulfensäure-p-nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylsulfensäure-p-nitrophenylester, 2,4,5-Trichlorphenylsulfensäure-p-nitrophenylester und Pentachlorphenylsulfensäure-p-nitrophenylester.

Diese reaktiven Sulfensäurederivate sind entweder bereits bekannt (siehe z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV, 1, Seite 203-222, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974) oder können nach analogen Verfahren wie die bereits bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Bevorzugte Ausgangsstoffe der Formel (V) sind solche, bei denen G' Chlor oder den Rest -O-CO-A, mit der oben angegebenen Bedeutung für A, bezeichnet. Beispielhaft seien genannt: Acetanhydrid, Acetylchlorid und Di-t-Butylpyrocarbonat, wobei zur Darstellung von N-Alkyl-oxycarbonyl-derivaten des Sisomicins die Verwendung von Dialkylpyrocarbonaten als Blockierungsreagenzie allgemein besonders zu bevorzugen ist.

Als Verdünnungsmittel für die Umsetzung mit Sulfensäurehalogeniden kommen sowohl inerte organische Lösungsmittel wie Chloroform und Toluol, vorzugsweise aber mit Wasser mischbare Lösungsmittel wie Dioxan, DMF und Dimethoxyäthan sowie deren Gemische mit Wasser in Frage.

Die Umsetzungen mit aktivierten Estern der obengenannten Sulfensäuren erfolgen vorzugsweise in inerten organischen Lösungsmitteln wie CHCl_3 , DMF, Pyridin oder Gemischen von solchen Lösungsmitteln mit Alkoholen, vorzugsweise Methanol oder Äthanol. Die Darstellung der erfindungsgemäßen Acylverbindungen erfolgt in beliebigen inerten organischen Lösungsmitteln oder in Gemischen organischer Lösungsmittel mit Wasser, wobei Gemische von Methanol, Äthanol oder Aceton mit Wasser zu bevorzugen sind.

- 10 Als Basen können alle in der organischen Chemie üblichen basischen Verbindungen wie z.B. Triäthylamin, Pyridin, Diazabicyclononen eingesetzt werden; vorzugsweise werden aber Alkali-hydroxide bzw. -carbonate wie z.B. Natronlauge oder Natriumcarbonat verwendet.
- 15 Die Sulfonylierungen bzw. Acylierungen werden bei Temperaturen zwischen etwa -30° und etwa $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise zwischen etwa 0° und $+25^\circ\text{C}$, durchgeführt.

Die Umsetzungen können sowohl bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen

- 20 arbeitet man bei Normaldruck.

- Bei der Sulfonylierung bzw. Acylierung der Aminoglycoside setzt man für jede umzusetzende NH_2 -Gruppe 1 Mol Reagens ein. Bei der Darstellung von Penta-N-geschützten Aminoglycosiden kann auch ein 2- bis 3-facher Überschuß an Reagens
- 25 eingesetzt werden. Es können auch die Säureadditionssalze aus den 4,6-Di-O-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitolen mit anorganischen und organischen Säuren, vorzugsweise die Chloride und Sulfate, eingesetzt werden.

In diesem Falle muß die Menge der verwendeten Hilfsbase entsprechend der Zahl der in Salzform vorliegenden Aminogruppen variiert werden.

- Die neuen Verbindungen der Formel (I) sind wertvolle Zwischen-
5 produkte auf dem Wege der Darstellung von Derivaten der 4,6-Di-O-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitole, insbesondere von Derivaten der Antibiotika Gentamicin A, Gentamicin B, Gentamicin B₁, Gentamicin C₁, Gentamicin C_{1a}, Gentamicin C₂, Gentamicin C_{2a}, Gentamicin C_{2b}, Gentamicin X₂, Sisomicin,
10 Verdamicin, Tobramycin, Antibiotikum G-418, Antibiotikum 66-40B, Antibiotikum 66-40D, Antibiotikum JI-20A, Antibiotikum JI-20B, Antibiotikum G-52, Mutamicin 1, Mutamicin 2, Mutamicin 4, Mutamicin 5 und Mutamicin 6.
Diese Antibiotika sind wertvolle Substanzen zur wirkungs-
15 vollen Bekämpfung bakterieller Infektionen. Ihre hohe Wirksamkeit ist jedoch häufig verbunden mit relativ großer Nephro- und Ototoxizität; hinzu kommt Resistenzbildung der bekämpften Keime. Aus diesen Gründen ist es wünschenswert, Derivate der Aminoglykosid-Antibiotika mit verbesserten
20 Eigenschaften herzustellen, die bei verringerter Toxizität eventuell auch die Bekämpfung resistenter Keime ermöglichen. Als Substanzen mit derartig verbesserten Eigenschaften sind Verbindungen wie 1-N-Acetylsisomicin und 1-N-Äthylsisomicin bekannt geworden (DT-OS 2 437 160).
- 25 Die Darstellung mono-N-substituierter Sisomicin-Derivate erweist sich jedoch ausgehend von ungeschütztem Sisomicin als schwierig, da im Sisomicin-Molekül fünf Aminogruppen vergleichbarer Reaktivität vorhanden sind. Man gelangt

daher immer zu Reaktionsgemischen, was aufwendige chromatographische Verfahren zur Isolierung der gewünschten Verbindung notwendig macht.

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Darstellung von Derivaten von Aminoglykosid-Antibiotika mit einer oder zwei selektiv ungeschützten Aminogruppen, wobei die Natur der Schutzgruppen so beschaffen ist, daß sowohl Alkylierungen als auch Acylierungen an den freien Stickstoffatomen möglich sind und eine anschließende schonende Entblockierung durchgeführt werden kann.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte zur Herstellung wertvoller neuer und bekannter Derivate von 4,6-Di-O-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitolen sei im folgenden erläutert:

Die 4,6-Di-O-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitole gemäß Formel (I), die am 3"-C-Atom und/oder an einem der C-Atome 1,2',3 oder 6' eine ungeschützte Amino- oder Methylaminofunktion tragen, lassen sich in glatter Weise an den genannten, ungeschützten Stellen alkylieren oder acylieren, wobei N-(Di)-Mono-N-alkyl- oder N-(Di)-Di-N-acyl-Derivate der 4,6-Di-o-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitole entstehen.

Die Sulfenyl-Schutzgruppen können sowohl mit Nucleophilen wie z.B. H_2S Thiophenol etc. als auch durch schwache Säuren abgespalten werden, d.h. unter Bedingungen, unter denen die neu eingeführten Acyl- oder Alkylreste stabil sind. Werden Acylreste, wie z.B. Acetyl-, Äthylloxycarbonyl- oder t-Butyloxycarbonylgruppen als Schutzgruppen verwendet, kann die Deblockierung mit

wässrigem Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder mit Säuren wie Trifluoressigsäure, Perchlorsäure oder Bortrifluoridätherat in organischen Lösungsmitteln bzw. Mischungen von organischen Lösungsmitteln mit Wasser erfolgen. Auch hier werden bei
5 entsprechender Wahl von Acyl-Schutzgruppen und Abspaltungsreagenzien neu eingeführte Alkyl- bzw. Acylreste bei der Deblockierung nicht angegriffen.

Die selektive Abspaltung der Schutzgruppen kann sowohl mit äquivalenten Mengen Abspaltungsreagens als auch mit einem
10 Überschuß erfolgen, vorzugsweise aber mit einem 20-50-fachen Überschuß. Dabei wird die optimale Reaktionszeit dünnschichtchromatographisch ermittelt.

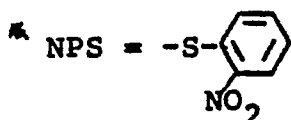
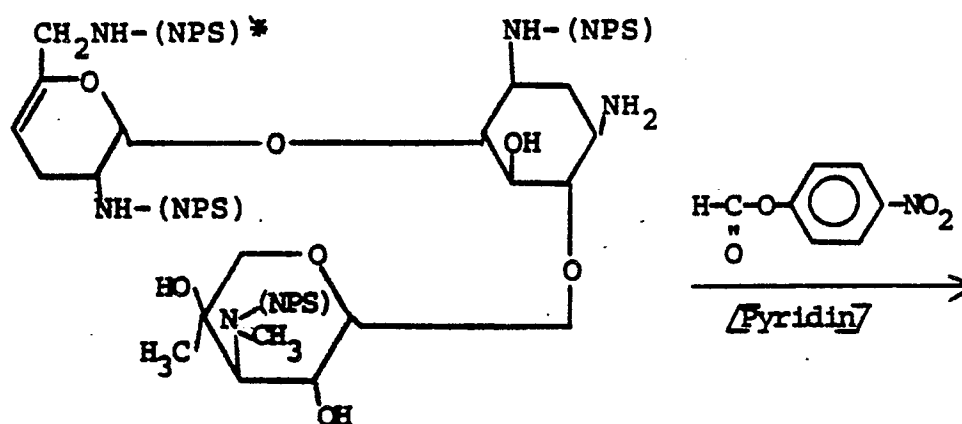
Zur Herstellung von 1-N-Acetyl-sisomicin unter Verwendung eines der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte geht man z.B.
15 so vor, daß man ein geschütztes Sisomicinderivat der Formel (II), in der R_1 , R_2 , R_3 und R_5 den o-Nitrophenylsulfonylrest bezeichnen, mit 1 Äquivalent Essigsäure-p-nitrophenylester in Pyridin umsetzt, die o-Nitrophenylsulfonylschutzgruppen mit überschüssigem Schwefelwasserstoff in Alkohol bei pH 1-3 ab-
20 spaltet und 1-N-Acetylsisomicin durch Behandlung mit einem basischen Ionenaustauscher isoliert.

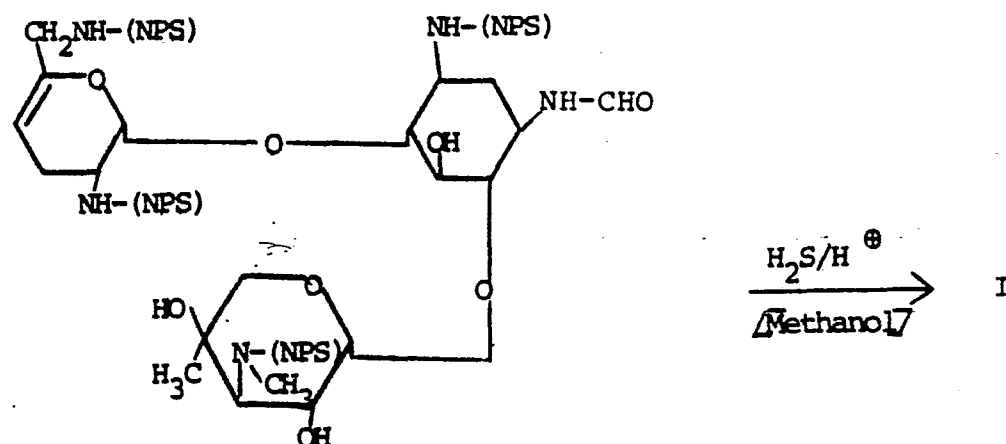
Zur Darstellung von 2'-N-Acetylsisomicin setzt man z.B. 1 Mol einer Verbindung der Formel (II), in der R_1 , R_3 , R_4 und R_5 tert.-Butyloxycarbonyl-Reste bezeichnen, mit 1 Äquivalent
25 Essigsäureanhydrid in Methanol um und spaltet nach Beendigung der Acylierungsreaktion die Schutzgruppen mit überschüssigem Bortrifluorid-Ätherat in Aceton ab und isoliert das entstandene 2'-N-Acetylsisomicin durch Behandlung mit einem basischen Ionenaustauscher.

Besonders vorteilhaft gelingt die Herstellung von ~~Formylsisomicin~~ ⁰⁰⁰⁰⁰⁵⁷ Formylsisomicin. Dazu setzt man 2', 3, 3'', 6'-Tetra-N-(6-nitro-phenylsulfenyl)-sisomicin, das durch Sulfenylierung von Sisomicin bzw. dessen Säureadditionssalzen zugänglich

5. ist, mit etwa einem bis etwa 5 Mol Formylierungsmittel umspaltet die o-Nitrophenylsulfenylgruppen mit schwefelhaltigen, nucleophilen Reagentien wie z. B. H₂S oder Thiophenol und arbeitet den Reaktionsansatz in üblicher Weise auf das freie 1-N-Formylderivat hin auf und über-
- 10 führt dieses gegebenenfalls in die pharmazeutisch verwendbaren Salze.

- Die Formylierung des Sulfenylderivates erfolgt vorzugsweise in Pyridin als Verdünnungsmittel. Verwendet man bei der zuvor beschriebenen Umsetzung Ameisensäure-p-nitrophenylester als Formylierungsmittel, so kann der
- 15 Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:





- 5 Anstelle der o-Nitrophenylsulfenyl-Derivate können mit gutem Erfolg auch andere Sulfenylderivate, die in analoger Weise durch Umsetzung von Sisomicin mit entsprechenden Sulfonsäurechloriden bzw. den Sulfonsäuren-p-nitrophenylestern erhältlich sind, eingesetzt werden. Als Beispiele seien genannt: Tritylsulfenyl-, Pentachlorphenylsulfenyl-, 2,4-Dinitrophenylsulfenyl-sisomicin-Derivate.
- 10 An Stelle von Ameisensäure-p-nitrophenylester eignet sich auch Ameisensäure-essigsäure-anhydrid besonders gut zur Formylierung des Sulfenylderivates.

Somit weist die Verwendung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte zur Herstellung von neuen und bekannten Derivaten von 4,6-Di-(aminoglykosyl)-1,3-diaminocyclitolen eine Reihe von Vorteilen auf. So können die Zwischenprodukte in glatter
5 Reaktion mit hohen Ausbeuten alkyliert oder acyliert werden. Nach der Abspaltung der Schutzgruppen, die auf einfache und schonende Weise erfolgt, erhält man die gewünschten einheitlichen Endprodukte, ohne daß aufwendige chromatographische Reinigungsoperationen erforderlich werden.

Beispiel 11,3,3'',6'-Tetra-N-(butoxycarbonyl-sisomicin

450 mg Sisomicin werden in 10 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 10 ml Methanol versetzt man unter gutem Rühren mit
5 870 mg Pyrokohlensäure-di-t-butylester. Nach 1,3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur versetzt man mit 5 ml Wasser, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Man löst den Rückstand in Methanol und fällt das gewünschte Produkt durch Zugabe von Äther und Petroläther.
10 Ausbeute = 600 mg.

^{13}C -NMR (CD_2OD):

$\sigma = 66.01$ (C-3''); 52.23 (C-1);
51.67 (C-3); 48.23 (C-2'); 43.74
(C-6'); 157.69 ($>\text{C}=\text{O}$) ppm.

15 Beispiel 21,3,6'-Tri-N-(äthoxycarbonyl-sisomicin

0,77 g Sisomicin werden mit 70 ml Wasser gelöst. Man versetzt mit 70 ml Äther und kühlt auf 0°C ab. Nun werden unter starkem Rühren 1,75 ml Pyrokohlensäurediäthylester zugetropft. Nach

- 21 -

beendeter Zugabe wird weitere 10 Minuten bei 0°C gerührt. Die Wasserphase wird dann abgetrennt, zweimal mit je 50 ml Äther gewaschen und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man erhält so 1,1 g Rohprodukt, welches zur
 5 Reinigung in 10 ml Methanol gelöst wird; man versetzt mit 20 ml Äther und fällt auf diese Weise das gewünschte Produkt aus.

¹³C-NMR (CD₃OD):

10 δ = 52.12 (C-1); 50.93 (C-3);
 48.31 (C-2'); 43.66 (C-2'); 43.66 (C-6');
 158.98, 158.69 u. 158.33
 (>C=O) ppm.

Beispiel 3

1,2',3,6'-Tetra-N-(äthoxycarbonyl-sisomicin

15 1,1 g Sisomicin werden in 50 ml Äthanol und 70 ml Wasser gelöst. Nach Abkühlen auf -10°C tropft man unter gutem Rühren 1,35 ml Pyrokohlensäurediäthylester dazu. Nach weiteren 2 1/2 Stunden bei -10°C wird mit 100 ml Wasser versetzt. Man extrahiert anschließend mit 150 ml Petroläther und dampft
 20 die wässrige Phase im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird im Methanol gelöst. Durch Zugabe von überschüssigem Äther und Petroläther wird das gewünschte Produkt ausgefällt.
 Ausbeute = 1,5 g (91 %)

25 ¹³C-NMR(CD₃OD/CDCl₃): δ = 50.86 (C-1); 49.90 (C-2); 46.33 (C-2');
 42.87 (C-6'); 157.94, 157.73, 157.29 und
 157.22 (>C=O) ppm.

Beispiel 41,2',3,6'-Tetra-N-acetyl-sisomicin

1,1 g Sisomicin werden in 120 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 60 ml Methanol tropft man unter Rühren 2,5 ml Acetanhydrid 5 dazu. Nach 15 Minuten wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den Rückstand löst man in 10 ml Methanol und tropft diese Lösung in eine Mischung von 30 ml Äther und 30 ml Petroläther wobei das gewünschte Produkt ausfällt. Ausbeute = 1,43 g, MS: m/e = 615.

10

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD); $\delta = 50,14$ (C-1); 49.20 (C-3);

46.88 (C-2'); 42.26 (C-6')

173.24, 173.13, 172.63 ($\geq \text{C=O}$) ppm.

Beispiel 53"-N-p-Aminobenzylsisomicin

- 1,3 g des Produktes von Beispiel 4 in 20 ml Dimethylformamid werden mit 2,5 g Silberoxid und 2,2 g p-Nitrobenzylbromid für
5 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend verdünnt man mit 50 ml Chloroform, rührt kurz mit wenig Holzkohle und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Chloroform mit Petroläther umgefällt. Ausbeute = 1,1 g.
- 10 Zur Reduktion der Nitrogruppe löst man 200 mg des oben erhaltenen Produktes in 2 ml Wasser und gibt nach Zusatz von 0,06 ml Essigsäure 400 mg Eisenpulver dazu. Man erhitzt für 10 Minuten auf 70°C und läßt anschließend noch 1 Stunde bei Raumtemperatur reagieren. Zur Aufarbeitung wird filtriert,
15 das Filtrat eingedampft und der Rückstand in 5 ml Methanol und 5 ml Wasser mit Holzkohle entfärbt. Nach Filtrieren der Lösung wird im Vakuum eingedampft. Zur Abspaltung der N-Acetylgruppen erhitzt man den so erhaltenen Rückstand in 2 ml Wasser mit 1 g Bariumhydroxidooctahydrat für 8 Stunden am
20 Rückfluß. Man läßt erkalten, fällt die Bariumsalze mit Kohlendioxid und filtriert. Eindampfen des Filtrats und Fällen des erhaltenen Rückstands aus Methanol mit Äther liefert die Titelverbindung.
Ausbeute = 95 mg.

Beispiel 62'-N-Acetyl-1,3,3'',6'-tetra-N-butoxycarbonyl-sisomicin

- 175 mg 1,3,3'',6'-Tetra-N-butoxycarbonyl-sisomicin werden in 7 ml Methanol gelöst. Diese Lösung versetzt man nacheinander mit 7 ml Aceton sowie 2 ml Acetanhydrid. Nach 2 Stunden wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der dabei erhaltene Rückstand in Methanol gelöst. Man fällt das gewünschte Produkt durch Zugabe von überschüssigem Äther und Petroläther.
- 10 Ausbeute = 170 mg.

^{13}C -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$):
 $\sigma = 56.72$ (C-2'); 23.14
und 175.80 (Acetyl) ppm.

Beispiel 72'-N-Acetylsisomicin (Methode 1)

Zur Abspaltung der Butoxycarbonylschutzgruppen löst man 150 mg des nach Beispiel 6 erhaltenen Produktes in 3 ml Aceton und
5 versetzt mit 0,6 ml Bortrifluorid-Diäthyläther-Komplex. Nach
1 Stunde gießt man in eine Mischung von 15 ml Äther und 5 ml
Petroläther, wobei das gewünschte Produkt ausfällt. Man
entionisiert durch Rühren mit einem basischen Ionenaustauscher
(OH⁻-Form) in wässriger Lösung. Das Harz wird abfiltriert und
10 das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rück-
stand wird in wenig Methanol gelöst und durch Eingießen in
überschüssigen Äther gefällt. Ausbeute = 60 mg.

¹³C-NMR (D₂O/Dioxan):

δ = 56.67 (C-2'); 21.62 und

15 177.01 (Acetyl) ppm.

Beispiel 82'-N-Acetylsisomicin (Methode 2)

265 mg (0,25 mmol) 1,3,3",6'-Tetra-N-NPS-
Sisomicin und 47 mg Essigsäure-p-nitrophenylester werden in
20 1,25 ml absol. Pyridin 1 Stunde bei Raumtemperatur ge-

rührt, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in 5 ml
Dichlormethan aufgenommen und mit 5 ml einer methanolischen
Schwefelwasserstofflösung (bei 0°C gesätt.) sowie 0,7 ml
einer gesätt. (20°) Lösung von HCl in Methanol 1 Minute bei
5 Raumtemperatur geschüttelt, das Reaktionsgemisch eingedampft
und der Rückstand mit 20 ml Wasser digeriert. Das Digerat
wird filtriert, das Filtrat zweimal mit Äther ausgeschüttelt,
die wäßrige Phase über 10 ml basischem Ionenaustauscher
(OH⁻-Form) filtriert und eingedampft. Der farblose Eindampf-
10 rückstand besteht aus dem reinen 2'-N-Acetylsisomicin.

Beispiel 9

Penta-N-(o-nitrophenylsulfenyl)-sisomicin

13,84 g (20 mmol) Sisomicinsulfat in 100 ml 1 n NaOH und
450 ml frisch destilliertem Dioxan werden mit 38 g (0,20 Mol)
15 o-Nitrophenylsulfenylchlorid in 200 ml Dioxan und mit
260 ml 1n-NaOH versetzt, so daß der pH zwischen 12 und 14 liegt.
Der Niederschlag wird abfiltriert, in CH₂Cl₂/H₂O gelöst, und
die CH₂Cl₂-Phase mit Na₂SO₄ getrocknet.

Das Filtrat wird mit CH_2Cl_2 versetzt, die wäßrige Phase verworfen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Trockne eingedampft und über 250 g Kieselgel (Säulendurchmesser 8 cm) zuerst mit CH_2Cl_2 , dann mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=97,5/2,5$ filtriert. Das Eluat liefert nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 22 g (91 %) Penta-N-(o-Nitrophenylsulfenyl)-sisomicin als orangefarbenem Schaum.

10 13-C-NMR(CDCl_3):
 $\sigma = 124-148$ (arom. H);
102.30 ($-\text{C}-1'$); 99.00 ($\text{C}-1'$),
97.92 ($\text{C}-4'$); 89.05 ($\text{C}-6$);
82.33 ($\text{C}-4$); 57.31 ($\text{C}-1$)
56.73 ($\text{C}-3$) ppm.

15 Beispiel 10

1,2',3,6'-Tetra-N-(o-nitrophenylsulfenyl)-sisomicin

4,5 g Sisomicin in 10 ml Methanol und 90 ml Dichlormethan werden mit 13 g o-Nitrophenylsulfensäure-p-nitrophenylester versetzt, das Reaktionsgemisch nach 1 Stunde auf 300 ml Methanol gegossen, der Niederschlag mit 50 ml Dichlormethan digeriert und das unlösliche Produkt (3,6 g) getrocknet. Filtrat und Digerat werden vereinigt und an einer 6 x 15 cm SiO_2 -Säule chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan mit steigendem Methanol-Zusatz, zuletzt 10 % Methanol).

Nach Abdampfen des Lösungsmittels werden aus dem Eluat 3,4 g 1,2',3,6'-Tetra-NPS-sisomicin (Gesamtausbeute 7,0 g = 66 %) und 2,5 g (21 %) Penta-NPS-sisomicin isoliert.

5 13-C-NMR (♢-6-DMSO) :
63.87 (C-3"); 146.07,
145.28, 145.67, 145,11
(jeweils C-1 der arom.
Ringe) ppm

Beispiel 11

10 3"-N-(o-Nitrophenylsulfenyl)-sisomicin

16,0 g (13,2 mmol) Penta-N-NPS-sisomicin in 80 ml absol. Pyridin werden mit 160 ml Thiophenol versetzt, nach 1 Stunde auf 500 ml Diäthyläther gegossen, der Niederschlag in Dichlormethan/Methanol = 8/2 aufgenommen und über Kieselgel
15 filtriert (Säule 5,5 x 12 cm, Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 8/2, steigender Zusatz des Laufmittelgemisches Methanol/Dichlormethan/20 proz. Ammoniak = 4/2/1); die rote Zone liefert nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 6,6 g
20 (83 %) 3"-N-o-Nitrophenylsulfenyl-sisomicin als tief-roten Schaum.

13-C-NMR (CD₃OD) :
33.59 (CH₃N); 52.23 (C-1);
51,16 (C-3); 53 (C-2')
43.84 (C-6') ppm

Le A 18 047

Beispiel 122',3,3'',6'-Tetra-N-(o-nitrophenylsulfenyl)-sisomicin und
1,2',3'',6'-Tetra-N-(o-nitrophenylsulfenyl)-sisomicin

- 3,0 g (5,0 mmol) 3''-N-NPS-sisomicin in 5 ml Methanol und 45 ml
 5 Dichlormethan werden mit 4,4 g (15,0 mmol) o-Nitrophenyl-
 sulfensäure-p-nitrophenylester in 85 ml Dichlormethan ver-
 setzt, das Reaktionsgemisch sofort zur Trockne eingedampft,
 in Dichlormethan aufgenommen und an Kieselgel (Säule 5,5 x 30 cm)
 mit 200 ml Dichlormethan, dann mit Dichlormethan/Methanol =
 10 chromatographiert. Es werden 500 Fraktionen aufgefangen, wobei
 aus den vereinigten Fraktionen 150 bis 250 das 1,2',3'',6'-
 Tetra-NPS-sisomicin und aus den Fraktionen 270 bis 500 das
 2',3,3'',6'-Tetra-NPS-Derivat jeweils als orangefarbener Schaum
 erhalten wird.
 15 1,2',3'',6'-Tetra-NPS-sisomicin

R_F ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 9/1$): 0,62

IR(KBr): 1501, 1360, 1,300 (stark); 1587, 1562,
 755 (mittel); 1442, 780, 890 (schwach)

2', 3, 3'', 6'-Tetra-NPS-sisomicin:

20 R_F ($\text{CH}_2\text{CH}/\text{CH}_3\text{OH} = 9/1$): 0,42

IR (KBr): 1500, 1358, 1296 (stark); 1586, 1560,
 753 (mittel); 1442, 890, 779 (schwach)

Beispiel 131,3,3'',6'-Tetra-N-(o-nitrophenylsulfenyl)-sisomicin

9 g Sisomicin in 20 ml Methanol/180 ml Dichlormethan werden mit 45 g o-Nitrophenylsulfensäure-p-nitrophenylester in 500 ml Dichlormethan versetzt, 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf ein Volumen von 100 ml eingedampft und mit 5 Cyclohexan im Überschuß versetzt. Der Niederschlag (37 g) wird abfiltriert, in 150 ml absol. Pyridin gelöst, das Gemisch mit 200 ml Thiophenol versetzt und nach 1 Stunde auf 500 ml Diäthyläther gegossen. Der Niederschlag wird in Dichlormethan/Methanol = 8/2 aufgenommen und über Kieselgel 10 filtriert (Säule 5,5 x 12 cm, Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 8/2, steigender Zusatz des Laufmittelgemisches Methanol/Dichlormethan/20 proz. Ammoniak = 4/2/1). Die rote Zone wird eingedampft; 1800 mg des entstandenen Schaums werden in 3 ml Methanol und 27 ml Dichlormethan gelöst, mit 15 2,7 g o-Nitrophenylsulfensäure-p-nitrophenylester und 100 ml Methanol versetzt, eingedampft und der Rückstand an 100 g Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 98/2 chromatographiert. Die gelbe Zone liefert nach dem Eindampfen 1,5 g 1,3,3'',6'-Tetra-NPS-sisomicin.

20 $R_F(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 9/1) : 0,57$
13-C-NMR(d-6-Dioxan): 124-147 (arom.C)
146.8 (C-5'); 103.85 (C-1''); 102.40 (C-1');
88.89 (C-6); 76.48 (C-5) ppm

Beispiel 141-N-Methoxyacetyl-sisomicin

265 mg (0,25 mmol) 2',3,3'',6'-Tetra-NPS-sisomicin und 58 mg Methoxyessigsäure-p-nitrophenylester werden in 1,25 ml
5 absol. Pyridin 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in 5 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 5 ml einer methanolischen Schwefelwasserstofflösung (bei 0° gesätt.) sowie 0,7 ml einer gesätt. (20°) Lösung von HCl in Methanol 1 Minute bei Raumtemperatur
10 geschüttelt, das Reaktionsgemisch mit einigen Tropfen wässriger Ammoniaklösung neutralisiert, eingedampft und der Rückstand mit 20 ml Wasser digeriert. Das Digerat wird filtriert, das Filtrat zweimal mit Äther ausgeschüttelt, die wässrige Phase über 10 ml basischem Ionenaustauscher (OH[⊖]-Form) filtriert
15 und eingedampft. Der farblose Eindampfrückstand besteht aus dem reinen 1-N-Methoxy-acetyl-sisomicin.

R_F (CHCl₃/CH₃OH) 20 % NH₄OH = 2/4/1): 0.53

IR (KBr): 1650, 1105, 1048, 1000 (stark)

Beispiel 1520 1-N-Acetyl-sisomicin

Le A 18 047

265 mg (0,25 mmol) 2',3,3'',6'-Tetra-NPS-sisomicin werden mit 47 mg Essigsäure-p-nitrophenylester wie für das 1-N-Methoxyacetylsisomicin beschrieben, umgesetzt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wird ganz analog das reine 1-N-Acetylsisomicin durch Eindampfen des wässrigen Ionenaustauscher-Eluats erhalten.

10 13-C-NMR (CD₃OD):
 23.03 (CH₃CO) 173.94
 (C = O); 51.14 (C - 3), 48.41
 (C-2'), 150.62 (C - 5')
 44.21 (C - 6'), 65.89
 (C - 3'')

Beispiel 16

3-N-Acetylsisomicin

15 265 mg (0,25 mmol) 1,3,3'',6'-Tetra-NPS-sisomicin werden mit 47 mg Essigsäure-p-nitrophenylester wie für das 1-N-Acetylsisomicin beschrieben umgesetzt. Nach identischer Aufarbeitung des Ansatzes wird das reine 3-N-Acetylsisomicin als einziges Produkt isoliert.

20 13-C-NMR(CD₃OD): 23.22 (CH₃CO), 173.13 (CO);
 35.33 (C - 2), 81.23 (C - 4);
 48.50 (C - 2'); 148.42 (C - 5')
 43.73 (C - 6'), 66.01 (C - 3'')

Beispiel 173"-N-Acetylsisomicin

265 mg (0,25 mmol) 1,2',3,6'-Tetra-NPS-sisomicin werden mit
 47 mg Essigsäure-paranitrophenylester wie für das 1-N-Acetyl-
 5 sisomicin beschrieben umgesetzt. Nach identischer Aufarbei-
 7 tung des Ansatzes wird das reine 3"-N-Acetylsisomicin als
 einziges Produkt isoliert.

13-C-NMR- (D₂O/d-6-Dioxan);

Rotamerengemisch:

10

22.37/22.18 (CH₃CO);

177.13/176.76 (CO);

65.67/62.06 (C-3");

21.59/21.36 (C(OH)-CH₃)

32.97/30.35 (CH₃N)

15

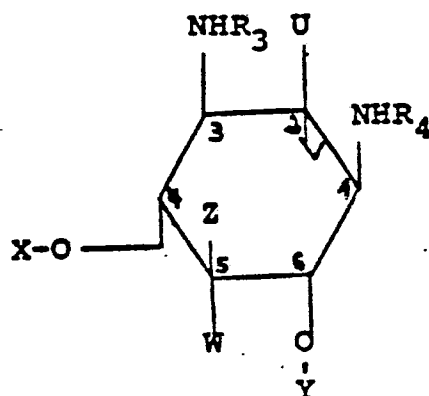
Beispiel 181-N-Formylsisomicin

265 mg des nach Beispiel 12 erhaltenen 2',3,3",6'-Tetra-(N- o-
 nitro-phenylsulfenyl)-sisomicin und 44 mg Ameisensäure-p-nitro-
 phenylester werden in 1 ml Pyridin gelöst. Man läßt 1 Stunde
 20 bei Raumtemperatur stehen, dampft den Ansatz im Vakuum ein
 und nimmt in 2 ml Dichlormethan auf. Die Lösung wird mit
 7,5 ml einer methanolischen, bei 0°C-gesättigten H₂S-
 Lösung sowie 0,75 ml einer bei 20°C gesättigten, methanolischen
 Chlorwasserstofflösung versetzt und nach 1 Minute mit konz.
 25 Ammoniaklösung neutralisiert. Man dampft den Ansatz im
 Vakuum ein, digeriert den Rückstand mit 10 ml Wasser und
 filtriert. Das Filtrat wird zweimal mit Äther gewaschen, die
 wäßrige Phase über 12 ml basischen Ionenaustauscher in der OH[⊖]-
 Form filtriert und eingedampft.
 30 Ausbeute: 102 mg 1-N-Formylsisomicin
 IR(KBr-Preßling): H-C-Bande bei 1663 cm⁻¹.

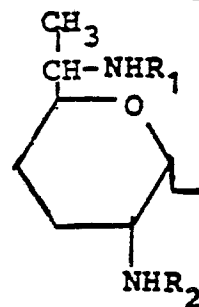
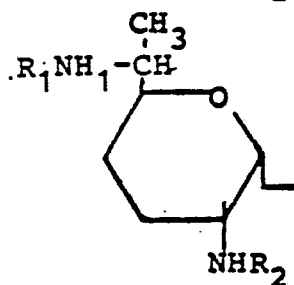
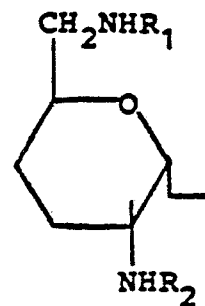
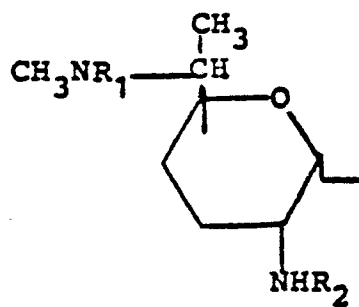
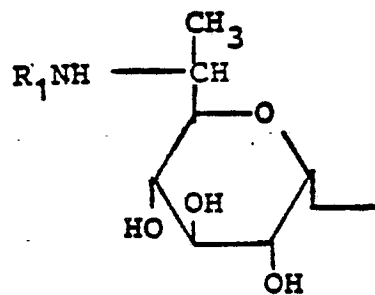
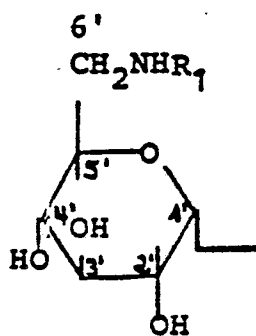
O

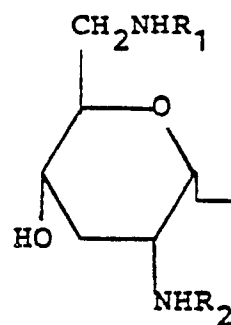
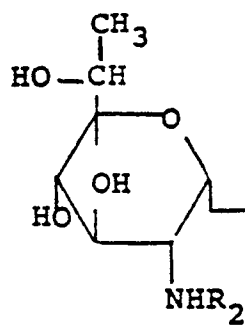
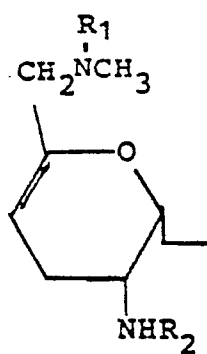
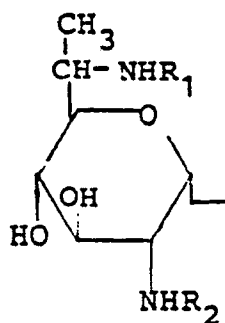
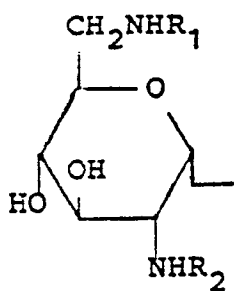
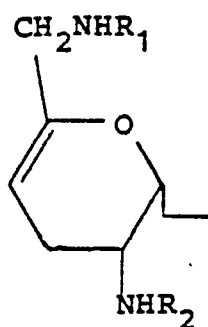
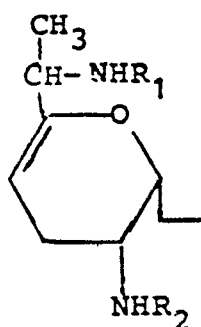
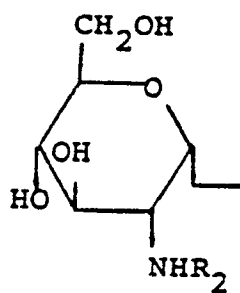
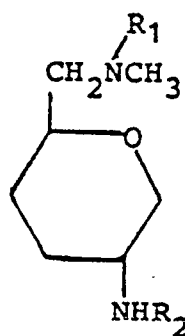
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



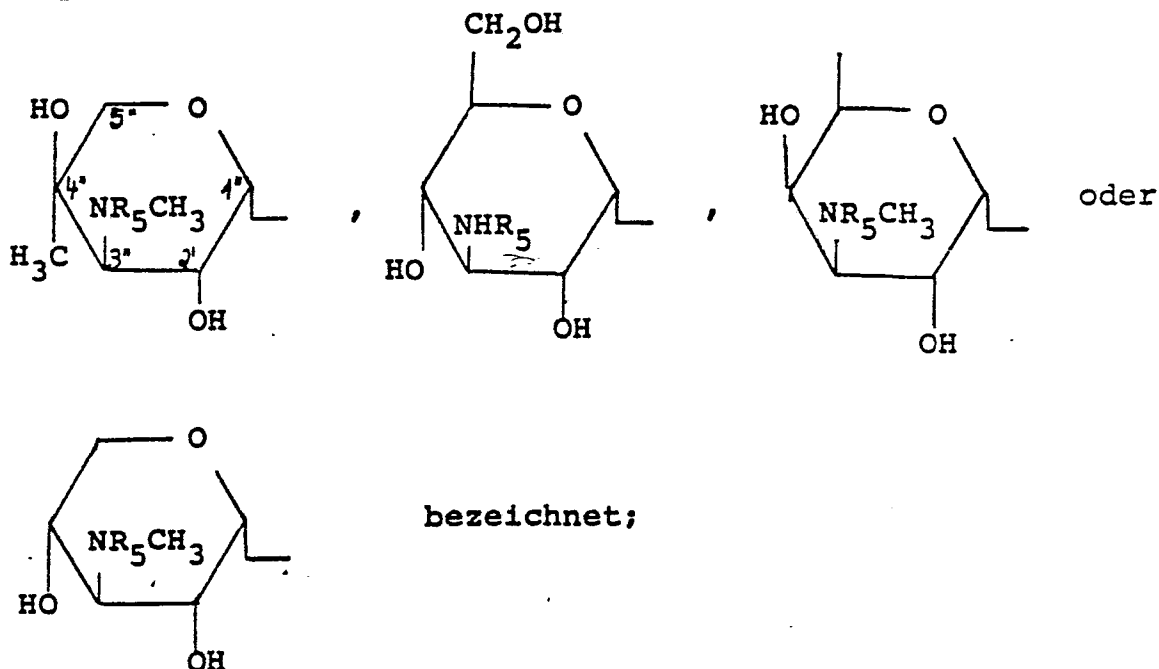
in der X für einen Rest





steht,

Y einen Rest



5 und

U, V, W für Wasserstoff oder Hydroxy stehen, und

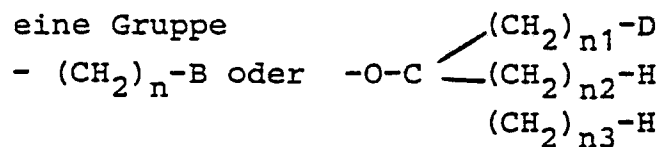
Z Wasserstoff, Hydroxy oder Amino bedeutet und

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ - Wasserstoff, einen Rest -SR' oder -CO-A, bezeichnen, mit der Maßgabe, daß ein bis vier der Reste R₁ bis R₅ für Wasserstoff stehen, wobei

R' für Phenyl substituiertes Phenyl, Di- oder Triphenylmethyl steht und

A eine Gruppe

15



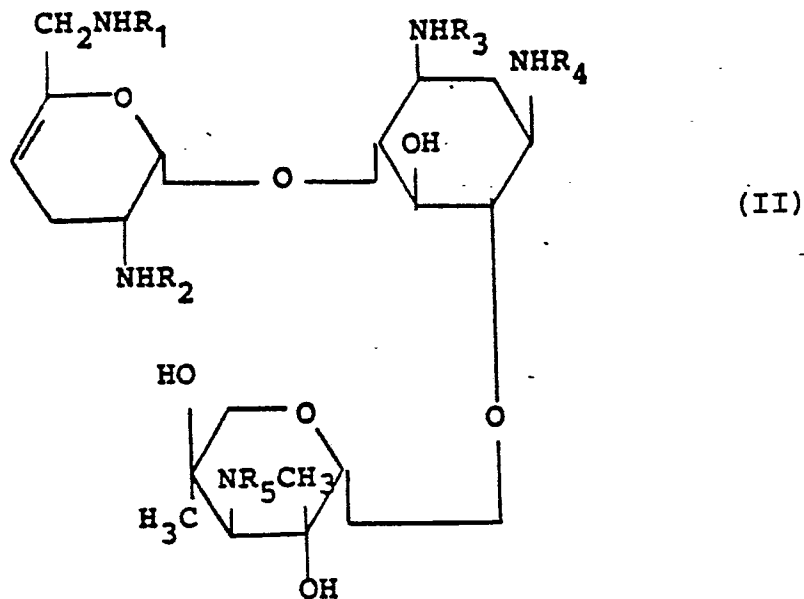
bezeichnet, in denen

B, D für Wasserstoff, Phenyl oder substituiertes Phenyl stehen, und

n, n_1, n_2, n_3 unabhängig voneinander für eine Zahl von 0 bis 5 stehen,

- 5 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, bei denen R' in der Bedeutung von "substituiertes Phenyl" für einen Phenylrest steht, der durch einen bis drei Substituenten aus der Reihe Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, Phenyl oder 1 bis 5 Halogenatome substituiert
10 ist.
3. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 und 2, bei denen B und D in der Bedeutung von "substituiertes Phenyl" für Phenylreste stehen, die durch eine oder zwei Substituenten aus der Reihe Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
15 Phenyl oder Halogen substituiert sind.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1-3 der Formel (II) 0000057

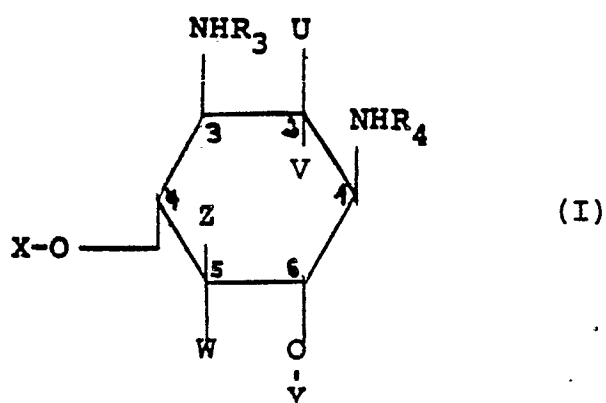


in der

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung besitzen.

5. 1,2',3,6'-Tetra-N-acetyl-sisomicin.
6. 1,2',3,6'-Tetra-N-(o-nitrophenylsulfenyl)-sisomicin.
7. 2',3,3'',6'-Tetra-N-(o-nitrophenylsulfenyl)-sisomicin.

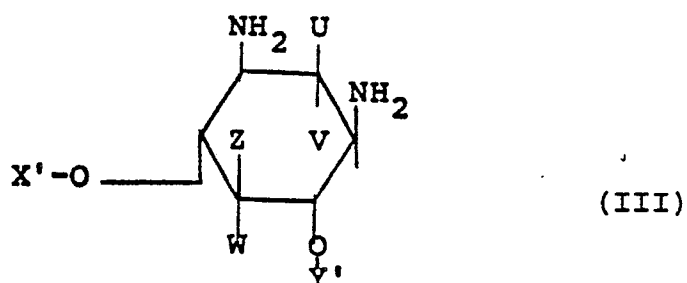
8. 1,2',3'',6'-Tetra-N-o-(nitrophenylsulfenyl)-sisomicin.
9. 1,3,3'',6'-Tetra-N-o-(nitrophenylsulfenyl)-sisomicin.
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)



5 in der

R_3 , R_4 , U , V , W , X , Y und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen,

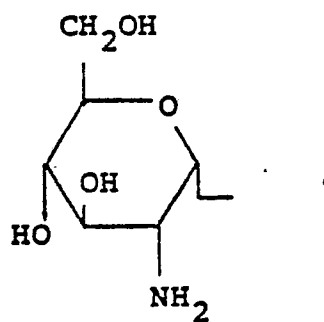
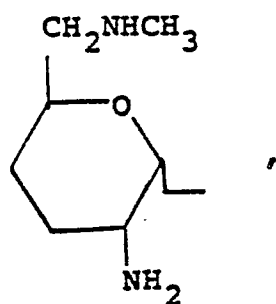
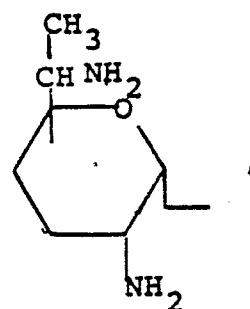
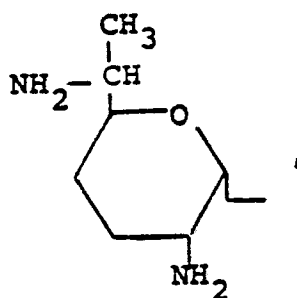
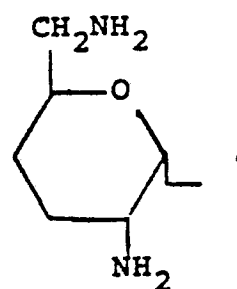
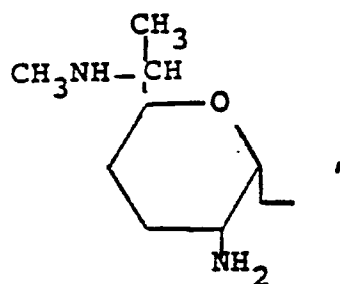
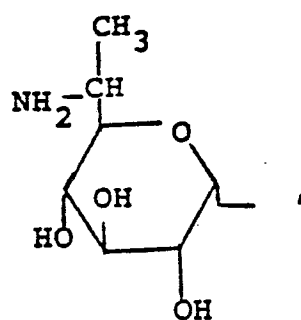
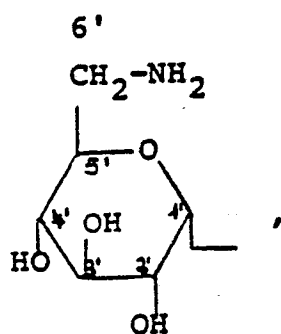
dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (III)

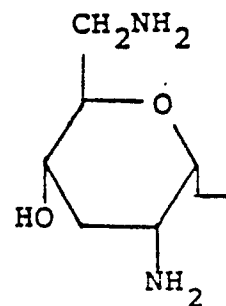
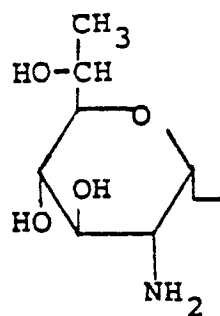
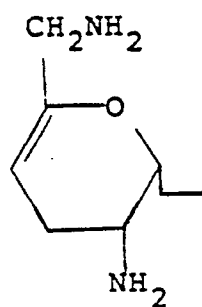
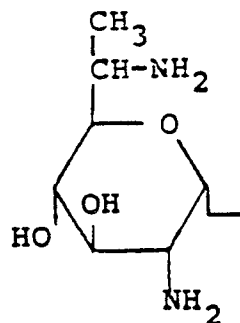
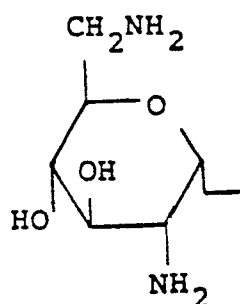
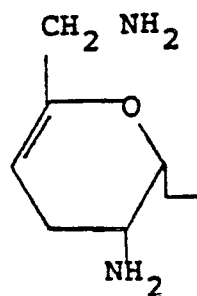
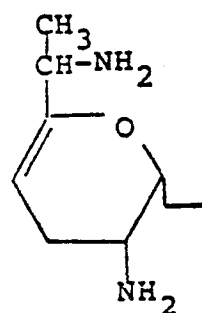


10 oder deren Säureadditionssalze

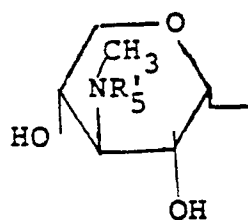
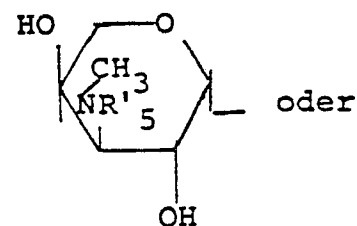
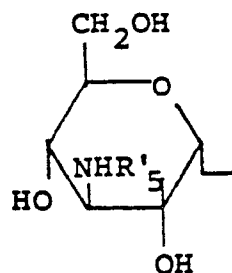
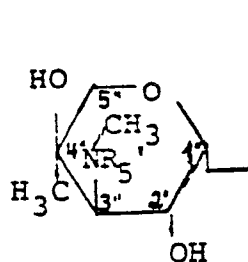
in der

U , V , W und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen und X' für einen Rest





steht und Y' einen Rest



bezeichnet,

in dem

R'_5 die im Vorhergehenden für R_5 angegebene Bedeutung besitzt,

5 mit etwa 3 bis etwa 4 Äquivalenten einer Verbindung der Formel (IV)



in der

R' die oben angegebene Bedeutung besitzt und

10 G Halogen oder eine bei Sulfonylierungsreaktion in gebräuchliche Abgangsgruppe, vorzugsweise einen aktivierenden Ester bezeichnet, oder mit etwa 3 bis etwa 4 Äquivalenten einer Verbindung der Formel (V)



in der

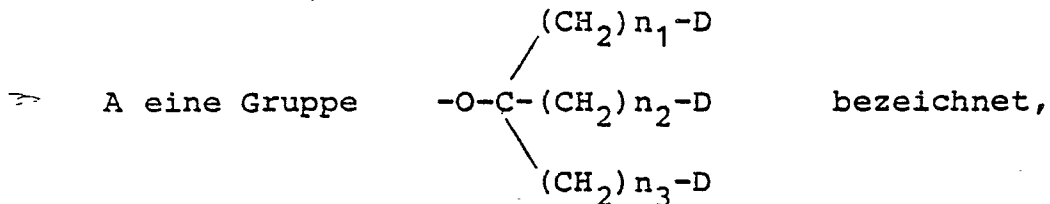
15 A die oben angegebene Bedeutung besitzt und

G' Halogen oder eine bei Acylierungsreaktionen gebräuchliche Abgangsgruppe, vorzugsweise einen aktivierenden Ester, oder eine Gruppe $-O-CO-A-$ mit der obigen Bedeutung für A bezeichnet in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser bei 20 Temperaturen zwischen etwa $-30^{\circ}C$ und $+50^{\circ}C$ vorzugsweise zwischen etwa $0^{\circ}C$ und etwa $+25^{\circ}C$ in Gegenwart einer Base umgesetzt und das Reaktionsprodukt in üblicher Weise aufarbeitet.

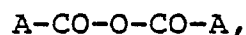
11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 0000057),
in der

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 einen Rest

5 -CO-A bezeichnen, mit der Maßgabe, daß ein bis vier
der Reste R_1 bis R_5 für Wasserstoff stehen, wobei

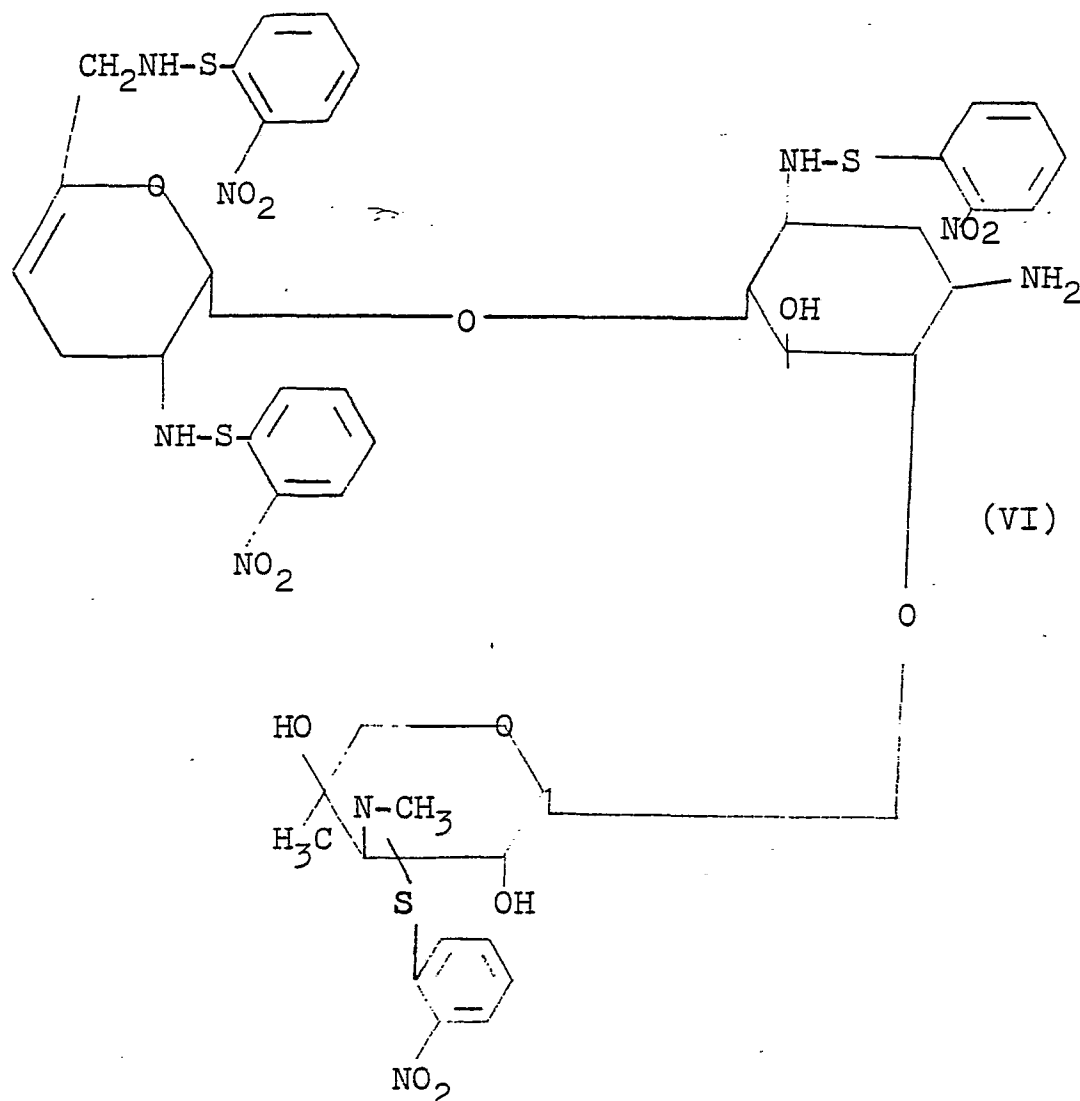


10 in der D für Wasserstoff, Phenyl oder substituiertes
Phenyl steht und n_1, n_2, n_3 unabhängig voneinander für
eine Zahl von 0 bis 5 stehen, gemäß Anspruch 14, dadurch
gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (III)
mit einer Verbindung der Formel



in der A die oben angegebene Bedeutung besitzt,
umsetzt.

12. Verfahren zur Herstellung von l-N-Formylsisomicin sowie seiner pharmazeutisch verwendbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI



- 5 mit etwa 1 bis etwa 5 Mol Formylierungsmittel, vorzugsweise Ameisensäure-p-nitrophenylester, oder Ameisensäure-essigsäure-anhydrid, in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt, nach beendeter Reaktion die o-Nitrophenylsulfenylschutzgruppen mit einem nucleophilen Reagenz, vor-
- 10 zugsweise Schwefelwasserstofflösung, oder Thiophenol abspaltet und anschließend den Reaktionsansatz auf die Formylverbindung oder eines ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze hin aufarbeitet.



0000057

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	<u>FR - A - 2 263 251</u> (KYOWA HAKKOKOGYO LTD.) * Seite 3, Zeile 30 bis Seite 8, Zeile 19; Seiten 18,19,20 *	1,2,3, 10,11	C 07 H 15/22 A 61 K 31/70
X	<u>US - A - 3 997 524</u> (TATTANAHALLI LAKSHMINARAYAN NAGABHUSHAN) * Seite 7 *	1,4	
X	<u>FR - A - 2 240 015</u> (SCHERICO) * Seite: 87, Zeile 14 *	1,4	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
P	THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS 81 (1) 1978, Seiten 43-54 * Seite 50, Zeile 12 *	1,4,5	C 07 H 15/22 A 61 K 31/70
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 07-09-1978	Prüfer VERHULST