



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0034089

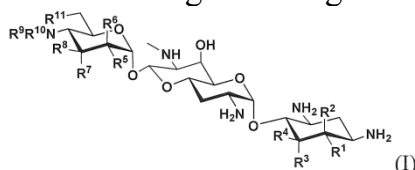
(51)^{2006.01} C07H 15/224; A61K 31/7036; A61P
31/04

(13) B

- (21) 1-2018-00816 (22) 29/07/2016
(86) PCT/JP2016/072400 29/07/2016 (87) WO 2017/018528 02/02/2017
(30) 2015-151250 30/07/2015 JP
(45) 25/11/2022 416 (43) 25/06/2018 363A
(73) 1. MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH FOUNDATION (JP)
3-14-23, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan
2. MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)
4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan
(72) TAKAHASHI Yoshiaki (JP); UMEMURA Eijiro (JP); IDA Takashi (JP);
IGARASHI Masayuki (JP).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT THUỘC NHÓM AMINOGLYCOSIT DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH
NHIỄM KHUẨN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất có công thức (I) có hoạt tính kháng khuẩn chống lại cả vi khuẩn gram âm và gram dương, và hữu ích trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm trùng do những vi khuẩn này gây ra.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất kháng sinh aminoglycosit mới và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chất kháng sinh aminoglycosit, tương tự như beta-lactam và quinolon, có hoạt tính kháng khuẩn chống lại vi khuẩn gram dương và gram âm. Tuy nhiên, hiện tại không có sẵn thuốc chứa những chất kháng khuẩn được đề cập này có hoạt phổ rộng đối phó với vi khuẩn kháng kháng sinh. Như được mô tả dưới đây, sự phát triển của những loại thuốc này cũng đối mặt với nhiều khó khăn.

Gần đây, các trường hợp bệnh truyền nhiễm gây ra bởi *Staphylococcus aureus* kháng methixilin (sau đây được gọi là "MRSA") gia tăng nhanh chóng ở cả Nhật Bản và nước ngoài. MRSA đặt ra các vấn đề lâm sàng như vi khuẩn gây bệnh dẫn tới các bệnh truyền nhiễm nghiêm trọng, và các nghiên cứu để khai thác các chất điều trị những bệnh truyền nhiễm này đã được thực hiện.

Người ta báo cáo rằng (S)-1-N-(4-amino-2-hydroxy butyryl) dibekacin (arbekacin), chất thu được bằng cách axyl hóa nhóm amino ở vị trí 1 của dibekacin (một nhóm aminoglycosit) với axit aminohydroxybutyric (HABA), có hiệu quả kháng lại *Staphylococcus aureus* (MRSA) kháng methixilin (tài liệu non-patent 1). Thực tế là, arbekacin được sử dụng như là thuốc đạn đa năng đối với bệnh truyền nhiễm ở Nhật Bản kể từ cuối năm 1990.

Tuy nhiên, arbekacin được sử dụng như là chất trị liệu để điều trị MRSA trong hơn 20 năm, và bệnh MRSA kháng arbekacin đang nổi lên gần đây đặt ra các vấn đề trong thực hành lâm sàng.

Ngoài ra, gần đây, các vi khuẩn kháng đa thuốc đã gia tăng, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở vi khuẩn gram dương, như MRSA, mà còn vi khuẩn gram âm, như *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*. Trong số những vi khuẩn này, nhiều loại có khả năng kháng lại các chất kháng sinh aminoglycosit thông thường, các chất kháng sinh beta-lactam và các chất

kháng sinh quinolon mới và thường gây ra các bệnh truyền nhiễm khó chữa.

Đối với các vi khuẩn gram âm kháng đa thuốc như *Escherichia coli* kháng đa thuốc và *Acinetobacter* kháng đa thuốc, (S)-1-N-(4-amino-2-hydroxybutyryl)-6'-N-hydroxyethylsisomicin (Plazomicin) được báo cáo là có hiệu quả, chất này được sản xuất từ sisomicin (một nhóm trong số các chất kháng sinh aminoglycosit) bằng cách axyl hóa nhóm amino ở vị trí 1 của sisomicin với axit amino hydroxybutyric (HABA) và alkyl hóa nhóm amino ở vị trí 6' của sisomicin (tài liệu Patent 1).

Tuy nhiên, Plazomicin không có hiệu quả kháng lại vi khuẩn gram âm sản sinh metylaza mặc dù nó thể hiện hiệu quả chống lại một số vi khuẩn gram âm kháng đa thuốc. Ngoài ra, hoạt tính kháng khuẩn cơ bản và tính an toàn của chúng là không đủ.

Hơn nữa, người ta mô tả rằng apramycin có hiệu quả vừa phải đối với vi khuẩn gram âm kháng carbapenem mà đối với chúng thì hầu hết các chất kháng sinh aminoglycosit được nhận thấy là không hiệu quả (tài liệu Non-patent 2). Hợp chất được tạo ra bởi sự biến đổi hóa học nhóm hydroxyl ở vị trí 5-, 6- hoặc 6" của apramycin này đã được bộc lộ (tài liệu Patent 2, 3 và 4). Hợp chất được tạo ra bởi sự biến đổi hóa học nhóm amino ở vị trí 1- hoặc 4" của apramycin cũng được bộc lộ (tài liệu Patent 5 và 6). Tuy nhiên, không hợp chất nào trong số này được bộc lộ rõ ràng liên quan đến hiệu quả kháng lại vi khuẩn của chúng.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu Patent

Tài liệu patent 1: Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2009/067692

Tài liệu patent 2: Công bố đơn sáng chế chưa thẩm định Nhật Bản số 57-72998

Tài liệu patent 3: Công bố đơn sáng chế chưa thẩm định Nhật Bản số 57-72999

Tài liệu patent 4: Đơn sáng chế Mỹ số 4379917

Tài liệu patent 5: Đơn sáng chế Mỹ số 4424345

Tài liệu patent 6: Đơn sáng chế Mỹ số 4360665

Tài liệu Non-patent

Tài liệu Non-patent 1: Kondo, S. et al., The Journal of Antibiotics, Vol. 26, pp. 412-415, 1973

Tài liệu Non-patent 2: J Antimicrob Chemother, Vol. 66, pp. 48-53, 2011

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

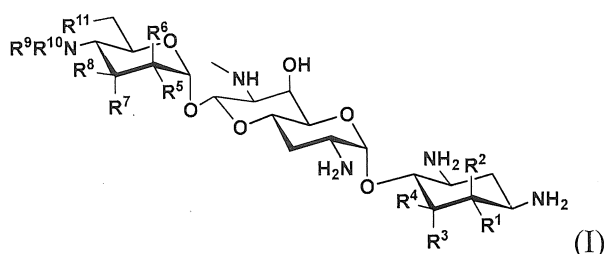
Mục đích của sáng chế là đề xuất chất kháng sinh aminoglycosit mới, có hiệu quả đối với cả vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm, đặc biệt đối với vi khuẩn gram âm và gram dương kháng đa thuốc.

Các nhà sáng chế phát hiện ra các hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn đối với vi khuẩn gram dương và gram âm như là kết quả quá trình khảo sát nghiêm túc các dẫn xuất của apramycin của họ, một nhóm trong số các chất kháng sinh aminoglycosit. Những hợp chất này cũng chứng tỏ hiệu quả kháng lại vi khuẩn như MRSA và vi khuẩn gram âm kháng đa thuốc. Sáng chế là dựa trên những phát hiện này.

Do đó, sáng chế bao gồm các nội dung sau.

(1) Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:

[Hóa chất 1]



trong đó,

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm amino,

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

trong đó R^1 và R^4 có thể tạo thành liên kết đôi với nhau,

R^5 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^6 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^7 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^8 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

Mỗi R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm amino- C_{1-6} alkyl, nhóm guanidino- C_{1-6} alkyl, nhóm amino- C_{3-7} xycloalkyl, nhóm amino- C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl, nhóm amidino, nhóm azetidino tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm glyxyl, nhóm sarcosyl, nhóm L- alanyl, nhóm D-alanyl, nhóm L-seryl, nhóm D-seryl, nhóm β -alanyl, nhóm L-isoseryl hoặc nhóm D-isoseryl; và

R^{11} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nguyên tử flo,

ngoại trừ khi

(i) R^1, R^4, R^5, R^8 , và R^{11} là các nhóm hydroxyl, R^2, R^3, R^6, R^7, R^9 , và R^{10} là các nguyên tử hydro (apramyxin),

(ii) R^5, R^8 , và R^{11} là các nhóm hydroxyl, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^9$, và R^{10} là các nguyên tử hydro (5,6-dideoxyapramyxin),

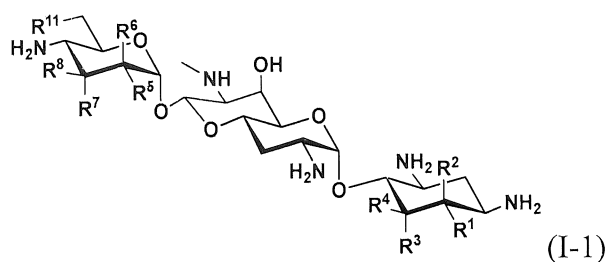
(iii) R^1, R^5, R^8 , và R^{11} là các nhóm hydroxyl, $R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^9$, và R^{10} là các nguyên tử hydro (5-deoxyapramyxin),

(iv) R^1, R^4, R^5 , và R^8 là các nhóm hydroxyl, $R^2, R^3, R^6, R^7, R^9, R^{10}$, và R^{11} là các nguyên tử hydro (6"-deoxyapramyxin),

(v) R^1, R^4, R^5, R^8 , và R^{11} là các nhóm hydroxyl, R^2, R^3, R^6 , và R^7 là các nguyên tử hydro, một trong hai R^9 hoặc R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm còn lại là nhóm etyl hoặc nhóm 2-aminoethyl.

(2) Hợp chất theo (1) được thể hiện bởi công thức chung (I-1) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:

[Hóa chất 2]



trong đó,

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm amino,

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm amino,

trong đó R^1 và R^4 có thể tạo thành liên kết đôi với nhau,

R^5 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^6 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^7 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^8 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino; và

R^{11} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nguyên tử flo,

ngoại trừ khi

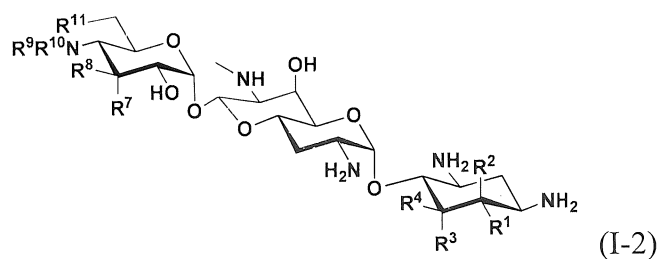
(i) R^5 , R^8 , và R^{11} là các nhóm hydroxyl, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , và R^7 là các nguyên tử hydro (5,6-dideoxyapramyxin),

(ii) R^1 , R^5 , R^8 , và R^{11} là các nhóm hydroxyl, R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , và R^7 là các nguyên tử hydro (5-deoxyapramyxin),

(iii) R^1 , R^4 , R^5 , và R^8 là các nhóm hydroxyl, R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , và R^{11} là các nguyên tử hydro (6"-deoxyapramyxin).

(3) Hợp chất theo (1) được thể hiện bởi công thức chung (I-2) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:

[Hóa chất 3]



trong đó,

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm amino,

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm amino,

trong đó R^1 và R^4 có thể tạo thành liên kết đôi với nhau,

R^7 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^8 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

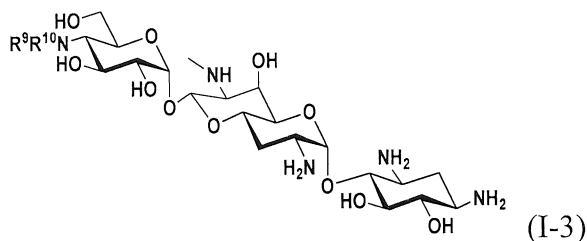
R^9 là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm amino- C_{1-6} alkyl,

R^{10} là nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm amino- C_{1-6} alkyl, nhóm guanidino- C_{1-6} alkyl, nhóm amino- C_{3-7} xycloalkyl, nhóm amino- C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl, nhóm amidino, nhóm azetidino tùy ý được thể bằng nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm glyxyl, nhóm sarcosyl, nhóm L-alanyl, nhóm D-alanyl, nhóm L-seryl, nhóm D-seryl, nhóm β -alanyl, nhóm L-isoseryl hoặc nhóm D-isoseryl; và

R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl.

(4) Hợp chất theo (1) được thể hiện bởi công thức chung (I-3) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:

[Hóa chất 4]



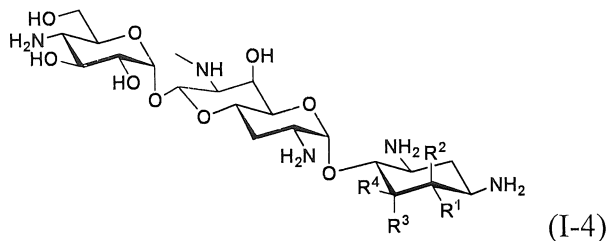
Trong đó,

R^9 là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm amino- C_{1-6} alkyl,

R^{10} là nhóm metyl, nhóm C_{3-6} alkyl, nhóm amino- C_{3-6} alkyl, nhóm guanidino- C_{1-6} alkyl, nhóm amino- C_{3-7} xycloalkyl, nhóm amino- C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl, nhóm amidino, nhóm azetidino tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm glyxyl, nhóm sarcosyl, nhóm L-alanyl, nhóm D-alanyl, nhóm L-seryl, nhóm D-seryl, nhóm β -alanyl, nhóm L-isoseryl hoặc nhóm D-isoseryl.

(5) Hợp chất theo (1) được thể hiện bởi công thức chung (I-4) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:

[Hóa chất 5]



trong đó,

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm amino,

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm amino; và

trong đó R^1 và R^4 có thể tạo thành liên kết đôi với nhau,

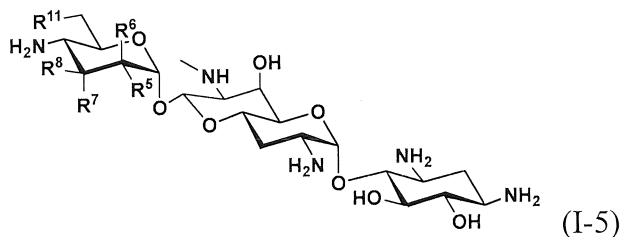
ngoại trừ khi

(i) R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 là các nguyên tử hydro (5,6-dideoxyapramyxin),

(ii) R^1 là nhóm hydroxyl, và R^2 , R^3 , và R^4 là các nguyên tử hydro (5-deoxyapramyxin).

(6) Hợp chất theo (1) được thể hiện bởi công thức chung (I-5) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:

[Hóa chất 6]



trong đó,

R^5 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^6 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^7 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^8 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino; và

R^{11} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nguyên tử flo,
ngoại trừ khi

(i) R^5 , R^8 , và R^{11} là các nhóm hydroxyl, R^6 , và R^7 là các nguyên tử hydro (apramyxin),

(ii) R^5 và R^8 là các nhóm hydroxyl, và R^6 , R^7 , và R^{11} là các nguyên tử hydro (6"-deoxyapramyxin).

(7) Hợp chất theo (1) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này là:

4"-N-metylpramyxin,

4"-N-(3-aminopropyl)apramyxin,

4"-N-((1-aminocyclopentyl)methyl)apramyxin,

4"-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)apramyxin,

4"-N,N-bis(2-aminoethyl)apramyxin,

4"-N-(cis-1,4-diaminocyclohexyl)apramyxin,

4"-N-(trans-1,4-diaminocyclohexyl)apramyxin,

4"-N-(azetidin-3-yl)apramyxin,

4"-N-(1-methylazetidin-3-yl)apramyxin,

4"-deamino-4"-guanidinoapramyxin,

4"-N-guanidinoethylapramyxin,

5-epiapramyxin,

5-deoxy-5-epi-5-floapramyxin,

6-deoxy-5-epiapramyxin,

5,6-dideoxy-5-floapramyxin,

5-amino-5-deoxy-5-epiapramyxin,

5-amino-5-deoxyapramyxin,
 6-amino-5,6-dideoxy-5,6-diepi-5-floapramyxin,
 5-amino-5,6-dideoxyapramyxin,
 2"-amino-2"-deoxy-2",3"-diepiapramyxin,
 3"-amino-3"-deoxyapramyxin,
 3"-epiapramyxin,
 2",3"-diepiapramyxin,
 6"-deoxy-6"-floapramyxin,
 3",6"-dideoxyapramyxin,
 5,6"-dideoxyapramyxin,
 5,3"-dideoxyapramyxin,
 3"-deoxy-5-epiapramyxin,
 5,3"-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin,
 6,3"-dideoxy-5-epiapramyxin,
 5,6,3"-trideoxyapramyxin,
 5-amino-5,3"-dideoxy-5-epiapramyxin,
 5,2"-dideoxy-5,3"-diepi-5-floapramyxin,
 5,3"-diepiapramyxin,
 6,6"-dideoxy-5-epiapramyxin,
 5-eno-5,6,6"-trideoxyapramyxin,
 5,6,6"-trideoxyapramyxin,
 5-deoxy-4"-N-methylapramyxin,
 4"-N-(2-aminoethyl)-5-deoxyapramyxin,
 4"-N-(3-aminopropyl)-5-deoxyapramyxin,
 5-deoxy-4"-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)apramyxin,
 4"-deamino-5-deoxy-4"-guanidinoapramyxin,
 5-epi-4"-N-methylapramyxin,
 4"-N-(2-aminoethyl)-5-epiapramyxin,
 4"-N-(3-aminopropyl)-5-epiapramyxin,
 4"-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5-epiapramyxin,
 4"-deamino-5-epi-4"-guanidinoapramyxin,
 4"-deamino-5-deoxy-5-epi-5-flo-4"-guanidinoapramyxin,

5,6-dideoxy-4"-N-methylapramyxin,
4"-N-(2-aminoethyl)-5,6-dideoxyapramyxin,
4"-N-(3-aminopropyl)-5,6-dideoxyapramyxin,
4"-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5,6-dideoxyapramyxin,
4"-deamino-5,6-dideoxy-4"-guanidinoapramyxin,
6-deoxy-5-epi-4"-N-methylapramyxin,
4"-N-(2-aminoethyl)-6-deoxy-5-epiapramyxin,
4"-N-(3-aminopropyl)-6-deoxy-5-epiapramyxin,
4"-deamino-6-deoxy-5-epi-4"-guanidinoapramyxin,
4"-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5,6"-dideoxyapramyxin,
4"-deamino-5,6"-dideoxy-4"-guanidinoapramyxin,
4"-deamino-5,3"-dideoxy-4"-guanidinoapramyxin,
4"-N-glyxylapramyxin,
4"-N-sarcosylapramyxin,
4"-N-(L-alanyl)apramyxin,
4"-N-(D-alanyl)apramyxin,
4"-N-(L-seryl)apramyxin,
4"-N-(D-seryl)apramyxin,
4"-N-(β -alanyl)apramyxin,
4"-N-(L-isoseryl)apramyxin,
5-epi-4"-N-glyxylapramyxin,
5-epi-4"-N-sarcosylapramyxin,
4"-N-(L-alanyl)-5-epiapramyxin,
5-epi-4"-N-(L-seryl)apramyxin,
4"-N-(β -alanyl)-5-epiapramyxin,
5-epi-4"-N-(L-isoseryl)apramyxin,
5-epi-4"-N-(D-isoseryl)apramyxin,
6-deoxy-5-epi-4"-N-glyxylapramyxin,
6-deoxy-5-epi-4"-N-sarcosylapramyxin,
4"-N-(β -alanyl)-6-deoxy-5-epiapramyxin,
6-deoxy-5-epi-4"-N-(L-isoseryl)apramyxin,
5-amino-4"-deamino-5-deoxy-5-epi-4"-guanidinoapramyxin,

5-amino-5-deoxy-5-epi-4"-N-glyxylapramyxin,
 5-amino-5-deoxy-5-epi-4"-N-(L-isoseryl)apramyxin,
 4"-deamino-3"-deoxy-5-epi-4"-guanidinoapramyxin,
 4"-deamino-5,3"-dideoxy-5-epi-5-flo-4"-guanidinoapramyxin hoặc
 2"-deoxy-5,3"-diepiapramyxin.

(8) Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

(9) Dược phẩm theo (8) để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh truyền nhiễm.

(10) Dược phẩm theo (8) hoặc (9), trong đó bệnh truyền nhiễm là bệnh nhiễm trùng huyết, bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm trùng da, bệnh nhiễm trùng vùng phẫu thuật, bệnh nhiễm trùng vùng phẫu thuật chỉnh hình, bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu, bệnh nhiễm trùng đường ruột, bệnh viêm phúc mạc, bệnh viêm màng não, bệnh nhiễm trùng mắt hoặc bệnh nhiễm trùng tai mũi họng.

(11) Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (8) đến (10), trong đó bệnh truyền nhiễm gây ra bởi *Staphylococcus aureus* kháng methixilin (MRSA), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* hoặc *Pseudomonas aeruginosa*.

(12) Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó để sử dụng trong trị liệu.

(13) Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh truyền nhiễm.

(14) Việc sử dụng hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó để sản xuất thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh truyền nhiễm.

(15) Việc sử dụng hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh truyền nhiễm.

(16) Việc sử dụng theo (15), trong đó các chất dùng làm thuốc khác (ví dụ, chất kháng sinh) được sử dụng kết hợp với nó.

(17) Phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh truyền nhiễm, bao gồm dùng liều có hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó cho động vật bao gồm người.

(18) Chất kháng khuẩn chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7)

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó có lợi khi xét đến phổ kháng khuẩn rộng đối với rất nhiều loại vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm. Ngoài ra, nó có lợi từ quan điểm về hoạt tính kháng khuẩn đối với vi khuẩn gram dương và gram âm kháng đa thuốc, là những loại không thể điều trị bằng các chất kháng sinh hiện có. Cụ thể là, nó có lợi để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh truyền nhiễm nghiêm trọng gây ra bởi MRSA hoặc vi khuẩn gram âm kháng đa thuốc.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được giải thích cụ thể như sau.

Định nghĩa

Trong hợp chất theo sáng chế, nguyên tử halogen nghĩa là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot.

Trong hợp chất theo sáng chế, nhóm C₁₋₆ alkyl nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ, các nhóm alkyl bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm sec-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm isopentyl, nhóm 2-methylbutyl, nhóm neopentyl, nhóm 1-ethylpropyl, nhóm n-hexyl, nhóm 4-methylpentyl, nhóm 3-methylpentyl, nhóm 2-methylpentyl, nhóm 1-methylpentyl, nhóm 3,3-dimethylbutyl, nhóm 2,2-dimethylbutyl, nhóm 1,1-dimethylbutyl, nhóm 1,2-dimethylbutyl, nhóm 1,3-dimethylbutyl, nhóm 2,3-dimethylbutyl, nhóm 2-ethylbutyl và tương tự.

Trong hợp chất theo sáng chế, nhóm amino-C₁₋₆ alkyl nghĩa là nhóm C₁₋₆ alkyl được đề cập ở trên trong đó 1 đến 3 nguyên tử hydro được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amino, và vị trí thế không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, các nhóm amino-C₁₋₆ alkyl bao gồm nhóm aminometyl, nhóm aminoetyl, nhóm aminopropyl, nhóm aminobutyl, nhóm aminopentyl, nhóm aminohexyl, nhóm 1,3-diaminopropanyl và tương tự.

Trong hợp chất theo sáng chế, nhóm guanidino-C₁₋₆ alkyl nghĩa là nhóm C₁₋₆ alkyl được đề cập ở trên trong đó 1 đến 2 nguyên tử hydro được thế bằng một hoặc nhiều nhóm guanidino, và vị trí thế không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, các nhóm guanidino-C₁₋₆ bao gồm nhóm guanidinometyl, nhóm guanidinoetyl, nhóm

guanidinopropyl, và tương tự.

Trong hợp chất theo sáng chế, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl nghĩa là nhóm alkyl vòng có 3 đến 7 nguyên tử cacbon trong đó 1 đến 2 nguyên tử hydro được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amino, và vị trí thế không bị giới hạn cụ thể. Các nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl bao gồm nhóm aminoxyclopropyl, nhóm aminoxyclobutyl, nhóm aminoxyclopentyl, nhóm aminoxyclohexyl, nhóm aminoxycloheptyl và tương tự.

Trong hợp chất theo sáng chế, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl nghĩa là nhóm C₁₋₆ alkyl được đề cập ở trên được thế bằng các nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl được đề cập ở trên. Các nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl bao gồm nhóm aminoxyclopropylmetyl, nhóm aminoxyclobutylmetyl, nhóm aminoxyclopentylmetyl, nhóm aminoxyclohexylmetyl, và tương tự.

Trong hợp chất theo sáng chế, nhóm azetidino tùy ý được thế bằng C₁₋₆ alkyl nghĩa là nhóm azetidino không được thế hoặc được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl được đề cập ở trên. Các nhóm azetidino được thế bằng C₁₋₆ alkyl bao gồm nhóm N-metylazetidino, nhóm N-etylazetidino, nhóm N-propylazetidino, nhóm N-isopropylazetidino và tương tự.

Trong hợp chất theo sáng chế, "tùy ý được thế" nghĩa là nó có thể được thế bằng 1 hoặc nhiều phần tử thế hoặc có thể không được thế.

Chất kháng sinh aminoglycosit

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4) hoặc (I-5) được đề cập ở trên, hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Theo một phương án, mỗi R⁹ và R¹⁰ trong công thức chung (I) được đề cập ở trên độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm amino-C₁₋₆ alkyl, nhóm guanidino-C₁₋₆ alkyl, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl, nhóm amidino, nhóm azetidino tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl.

Theo một phương án, R¹⁰ trong công thức chung (I-2) được đề cập ở trên là nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm amino-C₁₋₆ alkyl, nhóm guanidino-C₁₋₆ alkyl, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl, nhóm amidino hoặc nhóm azetidino tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl.

Theo một phương án, R¹⁰ trong công thức chung (I-3) được đề cập ở trên là

nhóm metyl, nhóm C₃₋₆ alkyl, nhóm amino-C₃₋₆ alkyl, nhóm guanidino-C₁₋₆ alkyl, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl, nhóm amidino hoặc nhóm azetidino tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl.

Hợp chất theo sáng chế có thể có mặt như là muối. Muối này bao gồm, ví dụ, muối không độc dược dụng. Các ví dụ cụ thể về muối này bao gồm muối hydro halogenua như muối hydro florua, muối hydro clorua, muối hydro bromua và muối hydro iodua; muối axit vô cơ như sulfat, nitrat, phosphat, perchlorat và carbonat; carboxylat như axetat, tricloaxetat, trifloaxetat, hydroxyaxetat, lactat, xitrat, tartrat, oxalat, benzoat, mandelat, butyrat, maleat, propionat, format và malat; các muối axit amin như argininat, aspartat và glutamat; sulfonat như metansulfonat, para-toluensulfonat, và các ví dụ thích hợp hơn bao gồm các muối axit vô cơ như sulfat và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể có mặt như là solvat. Các solvat thích hợp hơn bao gồm hydrat và etanol solvat.

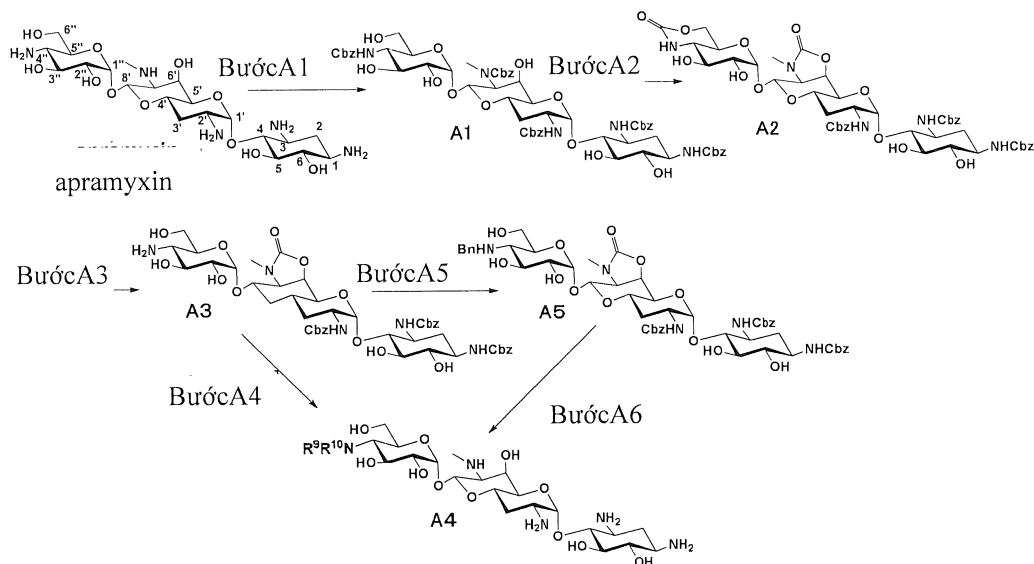
Phương pháp sản xuất chất kháng sinh aminoglycosit

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất theo các phương pháp từ A đến U sau đây, nhưng các phương pháp này không bị giới hạn ở đây.

Phương pháp A

Phương pháp A là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (A4) bao gồm đưa vào phần tử thế ở vị trí 4" của apramycin và tiếp đó khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau. Ngoài ra, thực hiện các bước A1 đến A3 theo phương pháp được mô tả trong US2013/0165395 A1.

[Hóa chất 7]



Bước A4

Bước A4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (A4) bằng quá trình alkyl hóa hoặc amidin hóa nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3) sau đó là quá trình khử bảo vệ hợp chất này. Đạt được bước này bằng quá trình phản ứng của nhiều keton khác nhau với hợp chất có công thức (A3) và chất khử khi có mặt axit như đối với quá trình monoalkyl hóa, bằng quá trình phản ứng của nhiều aldehyt khác nhau với hợp chất có công thức (A3) và chất khử khi có mặt axit như đối với quá trình dialkyl hóa, và bằng quá trình phản ứng với chất phản ứng amidino khi có mặt bazơ như đối với quá trình amidin hóa.

Các chất khử được sử dụng trong bước này bao gồm natri bohydrua, natri xyanobohydrua và phức boran-2-metylpyridin, và tốt hơn là natri xyanobohydrua. Các dung môi được sử dụng bao gồm metanol, etanol, rượu isopropyl, dioxan, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là dung môi hỗn hợp của metanol và dioxan. Các chất phản ứng được sử dụng trong quá trình amidin hóa bao gồm 1,3-bis (tert-butoxycarbonyl)-2-(triflometansulfonyl) guanidin (chất phản ứng Goodman), N,N'-di-(t-butoxycarbonyl) thioure, t-butyl-(Z)-(((t-butoxycarbonyl)imino)(1H-pyrazol-1-yl)metyl) carbamat và tương tự, và tốt hơn là chất phản ứng Goodman, và bazơ tốt hơn là triethylamin. Tất cả các phản ứng được tiến hành trong điều kiện nhiệt độ phản ứng từ 10°C đến 90°C trong thời gian phản ứng 1 đến 24 giờ.

Nhóm benzyloxycarbonyl có thể được loại bỏ bằng cách phản ứng với hydro và chất xúc tác khử có sử dụng xúc tác. Các chất xúc tác khử có sử dụng xúc tác được sử dụng bao gồm paladi-cacbon, paladi đen, paladi hydroxit, platin oxit và tương tự, và tốt

hơn là paladi-cacbon. Các dung môi được sử dụng không bị hạn chế cụ thể nếu không tham gia phản ứng này, và tốt hơn là metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioxan hoặc dung môi hỗn hợp của những dung môi hữu cơ này với nước. Nhiệt độ phản ứng là 10°C đến 30°C, và thời gian phản ứng thường là 1 đến 24 giờ. Carbamat vòng có thể được loại bỏ bằng quá trình thủy phân bazơ. Các bazơ bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit. Nhiệt độ phản ứng là 20°C đến 110°C và thời gian phản ứng là 0,5 đến 48 giờ.

Bước A5

Bước A5 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (A5) bằng cách đưa vào nhóm benzyl đối với quá trình monoalkyl hóa nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất có công thức (A3). Đạt được bước này bằng quá trình phản ứng của hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3) với benzaldehyt và natri bohydrua khi có mặt bazơ. Các dung môi được sử dụng trong bước A5 bao gồm metanol, tetrahydrofuran, dioxan và dung môi hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là metanol. Nhiệt độ phản ứng là 10°C đến 20°C và thời gian phản ứng là 1 đến 2 giờ.

Bước A6

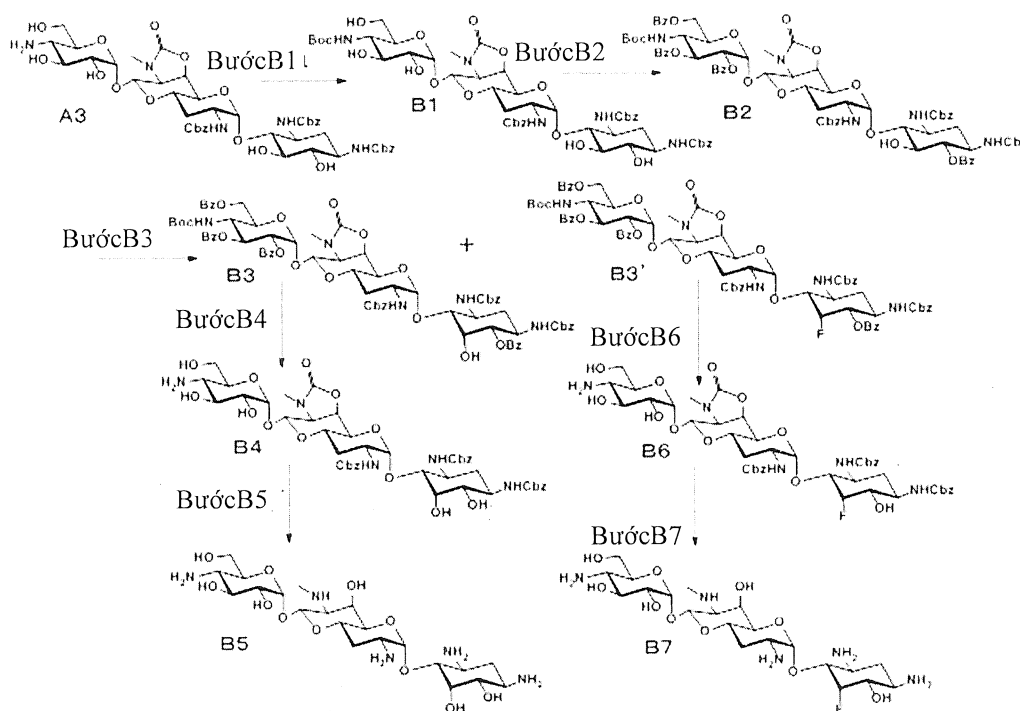
Bước A6 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (A4) bằng cách alkyl hóa nhóm amino đã được benzyl hóa ở vị trí 4" của hợp chất có công thức (A5) sau đó bằng quá trình khử bảo vệ hợp chất này. Đạt được bước này bằng cách cho nhiều loại aldehyt khác nhau phản ứng với hợp chất có công thức (A5) và chất khử khi có mặt axit.

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm tetrahydrofuran, dioxan, metanol và dung môi hỗn hợp của chúng. Các chất khử bao gồm natri xyanobohydrua và phức boran-2-metylpyridin. Quá trình khử bảo vệ nhóm benzyl, nhóm benzyloxycarbonyl và carbamat vòng có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A4 được đề cập ở trên.

Phương pháp B

Phương pháp B là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (B5) và (B7) bằng cách biến đổi hóa học vị trí 5 của hợp chất thu được bằng cách giải phóng nhóm hydroxyl chỉ ở vị trí 5 của apramycin và tiếp đó khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 8]



Bước B1

Bước B1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (B1) bằng cách đưa nhóm t-butoxycarbonyl vào nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất có công thức (A3) phản ứng với di-t-butyl dicarbonat khi có mặt bazơ.

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm nước, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dioxan và dung môi hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là dung môi hỗn hợp của nước và N,N-dimetylformamit. Các bazơ được sử dụng có thể bao gồm natri hydroxit, kali carbonat, natri carbonat, kali bicarbonat, natri bicarbonat, trietylamin và tương tự, và tốt hơn là trietylamin. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 40°C và thời gian phản ứng là 1 đến 3 giờ.

Bước B2

Bước B2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (B2) bằng cách đưa chọn lọc nhóm bảo vệ benzoyl vào nhóm hydroxyl ở các vị trí 6-, 2"-, 3"-, và 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (B1). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất có công thức (B1) phản ứng với benzoyl clorua khi có mặt bazơ.

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm pyridin, N,N-dimetylformamit, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và tương tự, và tốt hơn là pyridin. Các bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin và tương tự, và tốt hơn là pyridin. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 30°C và thời gian phản ứng là 1 đến 3 giờ.

ứng là 1 đến 5 giờ.

Bước B3

Bước B3 là cách để sản xuất các hợp chất được thể hiện bởi công thức (B3) và (B3') bằng cách epime hóa hoặc epi-flo hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi (B2). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (B2) phản ứng với diethylaminosulfur triflorua (DAST).

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm toluen, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và tương tự, và tốt hơn là metylen clorua. Nhiệt độ phản ứng là -5°C đến 5°C và thời gian phản ứng là 1 đến 5 giờ.

Bước B4

Bước B4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (B4) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl và nhóm t-butoxycarbonyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (B3). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất có công thức (B3) phản ứng với bazơ để loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm hydroxyl, và cho hợp chất tạo thành phản ứng với axit để loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm amino ở vị trí 4".

Các dung môi được sử dụng trong bước loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm hydroxyl bao gồm metanol, etanol, rượu isopropyl, rượu tert-butyl, metylen clorua, cloroform và dung môi hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là dung môi hỗn hợp of metanol và cloroform. Các bazơ được sử dụng bao gồm kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, natri metoxit, natri etoxit, kali tert-butoxit và tương tự, và tốt hơn là natri metoxit. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 30°C và thời gian phản ứng là 1 đến 5 giờ.

Các dung môi được sử dụng trong bước loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm amino ở vị trí 4" bao gồm etyl axetat, metylen clorua, axetonitril, axeton, metanol và tương tự, và tốt hơn là metanol. Các axit được sử dụng bao gồm axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic và tương tự, và tốt hơn là axit trifloaxetic. Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 50°C và thời gian phản ứng là 1 đến 5 giờ.

Bước B5

Bước B5 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (B5) bằng cách loại bỏ nhóm benzyloxycarbonyl và carbamat vòng của hợp chất được thể hiện bởi công thức (B4). Nhóm benzyloxycarbonyl có thể được loại bỏ bằng cách phản ứng với hydro và chất xúc tác quá trình khử hydro có sử dụng xúc tác. Các chất xúc tác quá trình khử hydro có sử dụng xúc tác được sử dụng bao gồm paladi-cacbon, paladi đen, paladi

hydroxit, platin oxit và tương tự, và tốt hơn là paladi-cacbon. Các dung môi được sử dụng không bị hạn chế cụ thể nếu không tham gia phản ứng này, và tốt hơn là metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioxan hoặc dung môi hỗn hợp của những dung môi hữu cơ này với nước. Nhiệt độ phản ứng là 10°C đến 30°C, và thời gian phản ứng thường là 1 đến 24 giờ. Carbamat vòng có thể được loại bỏ bằng quá trình thủy phân với bazơ. Các bazơ bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit. Nhiệt độ phản ứng là 90°C đến 110°C và thời gian phản ứng là 0,5 đến 1 giờ.

Bước B6

Bước B6 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (B6) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl và nhóm t-butoxycarbonyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (B3'). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B4 được đề cập ở trên.

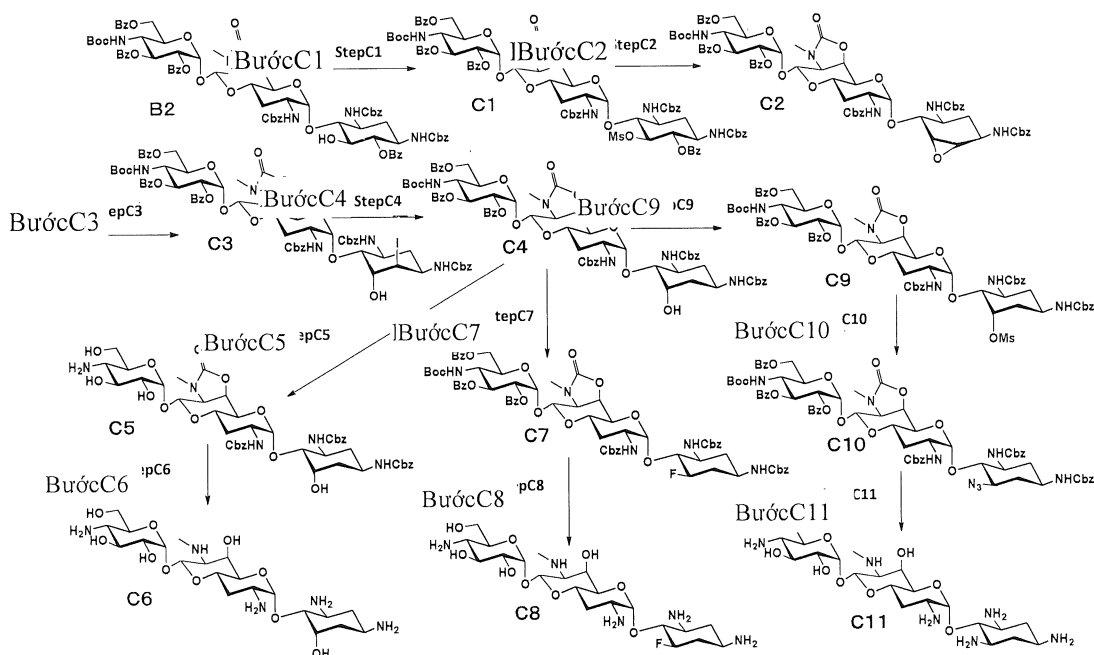
Bước B7

Bước B7 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (B7) bằng cách loại bỏ nhóm benzyloxycarbonyl và carbamat vòng của hợp chất được thể hiện bởi công thức (B6). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B5 được đề cập ở trên.

Phương pháp C

Phương pháp C là cách để sản xuất các hợp chất được thể hiện bởi công thức (C6), (C8) và (C11) bằng cách đầu tiên là đưa nhóm rời chuyển vào vị trí 5 của apramycin và sau đó thu lấy các dẫn xuất 6-deoxy-5-epi, 6-deoxy-5-flo và 5-azido-6-deoxy, sau đó khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 9]



Bước C1

Bước C1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C1) bằng cách đưa nhóm metansulphonyl vào nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (B2). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất có công thức (B2) phản ứng với metansulfonyl clorua khi có mặt bazơ.

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm pyridin, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và tương tự, và tốt hơn là metylen clorua. Các bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin và tương tự, và tốt hơn là 4-dimetylaminopyridin. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 30°C và thời gian phản ứng là 1 đến 2 giờ.

Bước C2

Bước C2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C2) bằng cách đầu tiên là loại bỏ nhóm benzoyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C1) và đồng thời thực hiện quá trình anhydrit hóa (epoxy hóa) of các vị trí 5 và 6 sau đó đưa nhóm bảo vệ benzoyl vào các nhóm hydroxyl ở các vị trí 2"-, 3"- và 6". Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (C1) phản ứng với bazơ và phản ứng tiếp với benzoyl clorua khi có mặt bazơ.

Các dung môi được sử dụng trong bước debenzoyl hóa và anhydrit hóa bao gồm metanol, etanol, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và tương tự, và tốt hơn là cloroform. Các bazơ được sử dụng bao gồm kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, natri metoxit, natri etoxit, kali tert-butoxit và tương tự, và tốt hơn là natri

metoxit. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 30°C và thời gian phản ứng là 1 đến 5 giờ.

Quá trình benzoyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B2 được đề cập ở trên.

Bước C3

Bước C3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C3) bằng cách mở epoxit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C2). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (C2) phản ứng với natri iodua khi có mặt dung dịch đệm axetic. Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm axeton, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dioxan và tương tự, và tốt hơn là axeton. Các dung dịch đệm có tính axit được sử dụng bao gồm dung dịch natri axetat-axit axetic 5% và tương tự. Nhiệt độ phản ứng là 60°C đến 100°C và thời gian phản ứng là 1 đến 6 giờ.

Bước C4

Bước C4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C4) bằng cách khử iot của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C3). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (C3) phản ứng với tributyltin hydrua khi có mặt 2,2'-azobis(isobutyronitril).

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm toluen, tetrahydrofuran, dioxan và tương tự, và tốt hơn là dioxan. Nhiệt độ phản ứng là 60°C đến 100°C và thời gian phản ứng là 3 đến 8 giờ.

Bước C5

Bước C5 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C5) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl và nhóm *t*-butoxycarbonyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C4). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B4 được đề cập ở trên.

Bước C6

Bước C6 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C6) bằng cách loại bỏ nhóm benzyloxycarbonyl và carbamat vòng của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C5). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B5 được đề cập ở trên.

Bước C7

Bước C7 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C7) bằng cách epi-flo hóa vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C4). Quá trình epi-

flo hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B3 được đề cập ở trên.

Bước C8

Bước C8 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C8) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C7). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong các bước B4 và B5 được đề cập ở trên.

Bước C9

Bước C9 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C9) bằng cách metansulphonyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C4). Quá trình metansulphonyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước C1.

Bước C10

Bước C10 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C10) bằng cách azit hóa ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C9). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (C9) phản ứng với natri azit. Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm axeton, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dioxan và tương tự, và tốt hơn là N,N-dimetylformamit. Nhiệt độ phản ứng là 60°C đến 100°C và thời gian phản ứng là 1 đến 6 giờ.

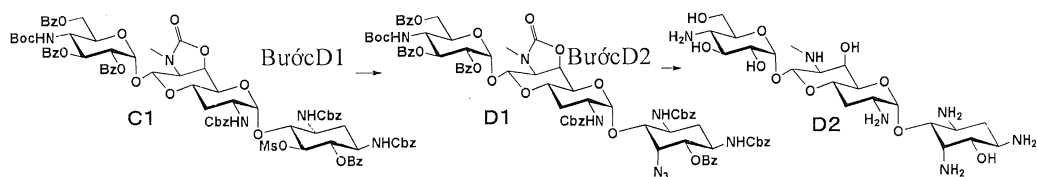
Bước C11

Bước C11 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (C11) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C10). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong các bước B4 và B5 được đề cập ở trên.

Phương pháp D

Phương pháp D là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi (D2) bằng quá trình azit hóa hợp chất được thể hiện bởi công thức (C1) ở vị trí 5 sau đó bằng quá trình khử và quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 10]



Bước D1

Bước D1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (D1) bằng cách azit hóa vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C1). Quá trình azit hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C10 được đề cập ở trên.

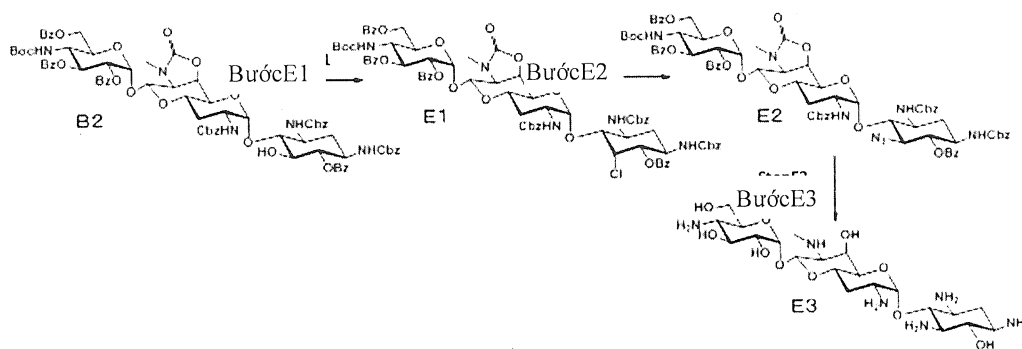
Bước D2

Bước D2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (D2) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (D1). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong các bước B4 và B5 được đề cập ở trên.

Phương pháp E

Phương pháp E là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (E3) bằng cách clo hóa vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (B2) trong phương pháp B sau đó là quá trình azit hóa và khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 11]



Bước E1

Bước E1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (E1) bằng cách clo hóa vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (B2). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất có công thức (B2) phản ứng với sulfuryl clorua khi có mặt bazơ.

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm pyridin, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và tương tự, và tốt hơn là metylen clorua. Các bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin và tương tự, và tốt hơn là 4-dimetylaminopyridin. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 30°C và thời gian phản ứng là 1 đến 2 giờ.

Bước E2

Bước E2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (E2) bằng

cách azit hóa vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (E1). Quá trình azit hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C10 được đề cập ở trên.

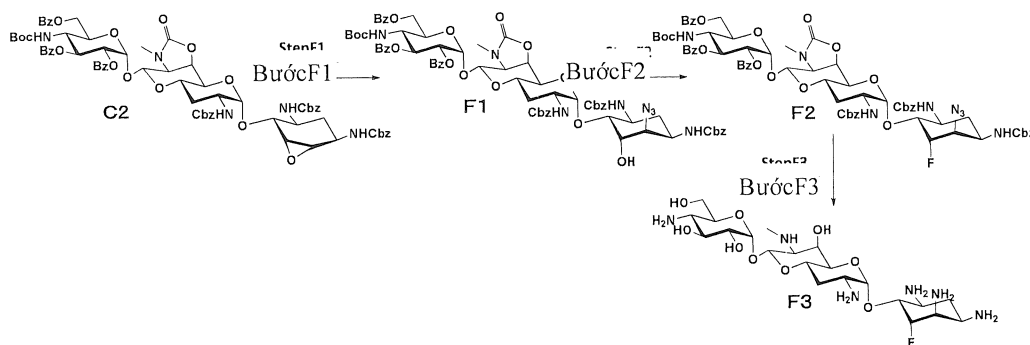
Bước E3

Bước E3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (E3) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (E2). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B4 và B5 được đề cập ở trên.

Phương pháp F

Phương pháp F là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi (F3) bằng quá trình azit hóa ở vị trí 6 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C2), đây là hợp chất trung gian chung trong phương pháp C, sau đó bằng quá trình flo hóa ở vị trí 5 và quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 12]



Bước F1

Bước F1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (F1) bằng cách mở epoxit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C2) để chuyển hóa epoxit vào azit và nhóm hydroxyl. Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (C2) phản ứng với natri azit khi có mặt amoni clorua.

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm axeton, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dioxan và tương tự, và tốt hơn là N,N-dimetylformamit. Nhiệt độ phản ứng là 60°C đến 100°C và thời gian phản ứng là 1 đến 6 giờ.

Bước F2

Bước F2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (F2) bằng cách flo hóa vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (F1). Quá trình flo hóa có

thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B3 được đề cập ở trên.

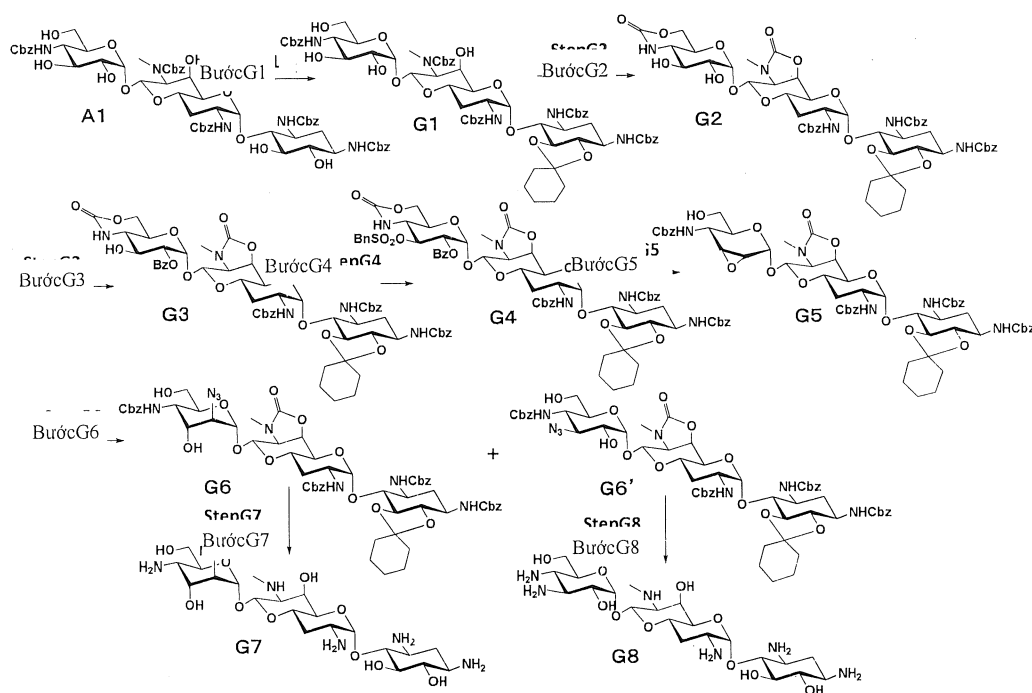
Bước F3

Bước F3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (F3) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (F2). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B4 và B5 được đề cập ở trên.

Phương pháp G

Phương pháp G là cách để sản xuất các hợp chất được thể hiện bởi công thức (G7) và (G8) bằng cách đầu tiên là đưa nhóm rời chuyển vào vị trí 3" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G3) (trong đó chỉ nhóm hydroxyl ở vị trí 3" là có mặt ở trạng thái tự do) thu được từ apramycin trong 4 bước, tiếp đó bằng cách thu lấy các dẫn xuất 3"-azit-3"-deoxy, và 2"-azit-2", 3"-diepi-2"-deoxy, thông qua chất trung gian 2",3"-anhydro, sau đó thực hiện quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 13]



Bước G1

Bước G1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (G1) bằng cách đưa các nhóm bảo vệ vào các nhóm hydroxyl ở các vị trí 5 và 6 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (A1). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (A1) phản ứng với 1,1-dimethoxyxyclohexan khi có mặt axit. Các dung

môi được sử dụng trong bước này bao gồm N,N-dimetylformamit, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan, etyl axetat và tương tự, và tốt hơn là N,N-dimetylformamit. Các axit được sử dụng bao gồm axit p-toluensulfonic, pyridini p-toluensulfonat, axit camphorsulfonic, axit clohydric và tương tự, và tốt hơn là axit p-toluensulfonic. Nhiệt độ phản ứng là 20°C đến 60°C và thời gian phản ứng là 1 đến 8 giờ.

Bước G2

Bước G2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (G2) bằng cách nối các vị trí 6'- và 7', và các vị trí 4"- và 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G1) vào các carbamat vòng. Sự chuyển đổi vào carbamat vòng có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước A2.

Bước G3

Bước G3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (G3) bằng cách đưa chọn lọc nhóm bảo vệ benzoyl vào nhóm hydroxyl ở vị trí 2" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G2). Việc đưa nhóm bảo vệ benzoyl vào có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B2 được đề cập ở trên.

Bước G4

Bước G4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (G4) bằng cách đưa nhóm benzylsulphonyl vào nhóm hydroxyl ở vị trí 3" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G3). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất có công thức (G3) phản ứng với benzylsulfonyl clorua khi có mặt bazơ. Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm pyridin, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và tương tự, và tốt hơn là pyridin. Các bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin và tương tự, và tốt hơn là pyridin. Nhiệt độ phản ứng là -20°C đến nhiệt độ phòng và thời gian phản ứng là 0,5 đến 1 giờ.

Bước G5

Bước G5 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (G5) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G4) và đồng thời thực hiện quá trình anhydrit hóa (epoxy hóa) ở các vị trí 2" và 3". Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (G4) phản ứng với bazơ.

Các dung môi được sử dụng khi thực hiện quá trình anhydrit hóa bao gồm metanol, etanol, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và tương tự, và tốt hơn là cloroform. Các bazơ được sử dụng bao gồm kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit,

natri hydroxit, natri metoxit, natri etoxit, kali tert-butoxit và tương tự, và tốt hơn là natri metoxit. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 30°C và thời gian phản ứng là 1 đến 5 giờ.

Bước G6

Bước G6 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (G6) và (G6') bằng cách mở epoxit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G5) để chuyển epoxit vào azit và nhóm hydroxyl. Quá trình azit hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước F1.

Bước G7

Bước G7 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (G7) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G6). Đạt được bước này bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm hydroxyl thông qua quá trình thủy phân axit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G6), và tiếp theo bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm amino thông qua quá trình khử có sử dụng xúc tác và quá trình thủy phân kiềm của hợp chất thu được. Các axit được sử dụng trong quá trình thủy phân axit bao gồm axit clohydric 1N, axit sulfuric 1N, dung dịch axit axetic chứa nước 80%, dung dịch axit formic chứa nước 80% và tương tự, và tốt hơn là dung dịch axit axetic chứa nước 80%. Nhiệt độ phản ứng là 30°C đến 80°C và thời gian phản ứng là 1 đến 3 giờ. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm amino có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B5 được đề cập ở trên.

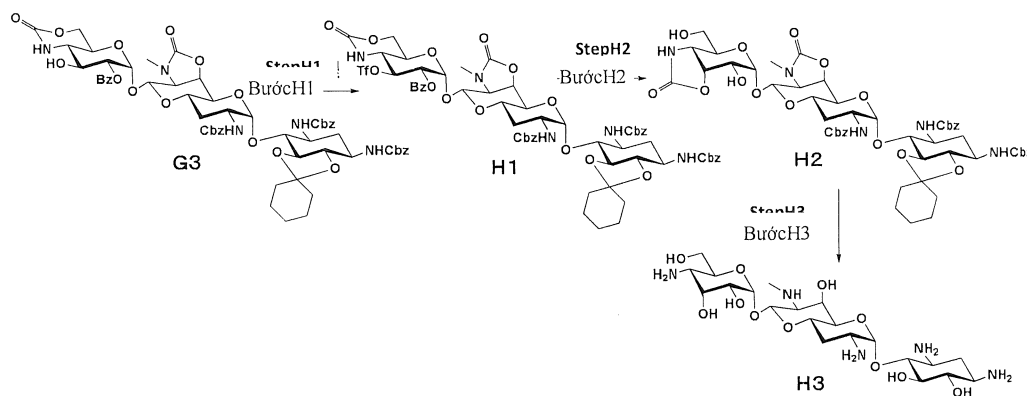
Bước G8

Bước G8 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (G8) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G6'). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước G7 được đề cập ở trên.

Phương pháp H

Phương pháp H là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (H3) bằng cách đầu tiên là đưa nhóm rời chuyển vào vị trí 3" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G3) (trong đó có duy nhất nhóm hydroxyl ở vị trí 3" có mặt ở trạng thái tự do) thu được từ apramycin trong 4 bước, sau đó bằng cách đảo ngược nhóm hydroxyl ở vị trí 3", sau đó thực hiện quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 14]



Bước H1

Bước H1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (H1) bằng cách đưa nhóm triflometansulfonyl vào nhóm hydroxyl ở vị trí 3" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G3). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất có công thức (G3) phản ứng với triflometansulfonic anhydrua khi có mặt bazơ.

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm pyridin, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và tương tự, và tốt hơn là metylen clorua. Các bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin và tương tự, và tốt hơn là pyridin. Nhiệt độ phản ứng là -10°C đến 5°C và thời gian phản ứng là 0,5 đến 1 giờ.

Bước H2

Bước H2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (H2) bằng cách epime hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 3" và bằng cách chuyển vị trí 4" cùng với vị trí 3" vào carbamat vòng trong hợp chất được thể hiện bởi công thức (H1). Quá trình epime hóa trong bước này đạt được bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (H1) phản ứng với xesi axetat sau đó bằng cách xử lý bazơ. Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm dioxan, N,N-dimetylformamit, 1,2-dimetoxyetan và tương tự, và tốt hơn là N, N-dimetylformamit. Nhiệt độ phản ứng là 50°C đến 80°C . Thời gian phản ứng là 1 đến 3 giờ.

Các bazơ được sử dụng để chuyển vào carbamat vòng bao gồm kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, natri metoxit, natri etoxit, kali tert-butoxit và tương tự, và tốt hơn là natri metoxit. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 30°C và thời gian phản ứng là 1 đến 3 giờ.

Bước H3

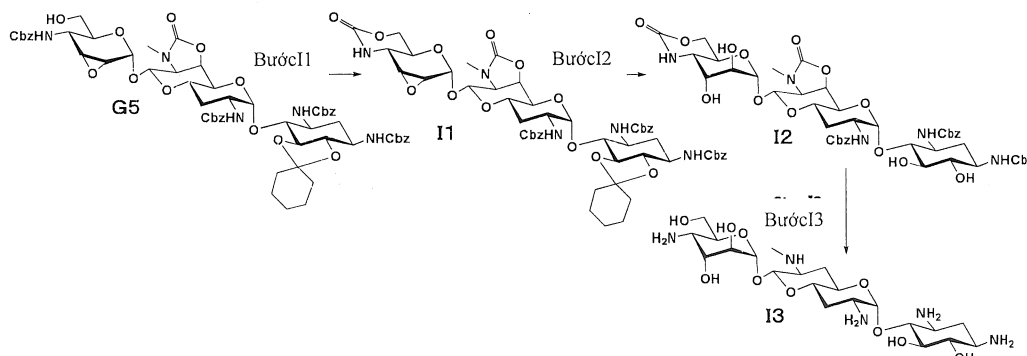
Bước H3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (H3) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (H2). Việc loại bỏ

nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước G7.

Phương pháp I

Phương pháp I là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (I3) bằng cách tách hai trục của epoxit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G5) để thu được dẫn xuất 2",3"-diepi, và tiếp đó là quá trình khử bảo vệ, trong đó hợp chất (G5) thu được từ apramycin trong 6 bước. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 15]



Bước I1

Bước I1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (I1) bằng cách chuyển các vị trí 4" và 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G5) vào carbamat vòng. Sự chuyển đổi vào carbamat vòng có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A2 được đề cập ở trên.

Bước I2

Bước I2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (I2) bằng cách diepime hóa ở các vị trí 2" và 3" thông qua quá trình thủy phân axit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (I1). Các axit được sử dụng cho quá trình thủy phân axit bao gồm axit clohydric 1N, axit sulfuric 1N, dung dịch axit axetic chứa nước 80%, dung dịch axit formic chứa nước 80% và tương tự, và tốt hơn là dung dịch axit axetic chứa nước 80%. Nhiệt độ phản ứng là 30°C đến 80°C và thời gian phản ứng là 1 đến 3 giờ.

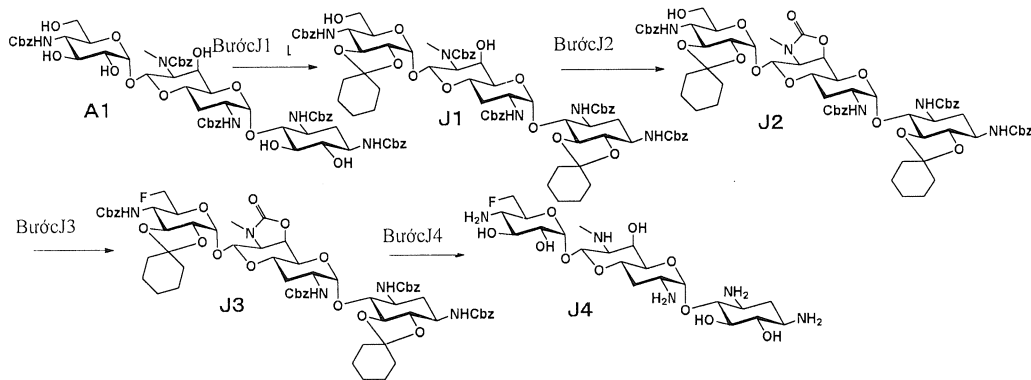
Bước I3

Bước I3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (I3) bằng cách loại bỏ nhóm benzyloxycarbonyl và carbamat vòng của hợp chất được thể hiện bởi công thức (I2). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước B5.

Phương pháp J

Phương pháp J là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (J4) bằng cách flo hóa vị trí 6 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (A1) thu được từ apramycin trong 3 bước sau đó bằng quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 16]



Bước J1

Bước J1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (J1) bằng cách đưa các nhóm bảo vệ ở các nhóm hydroxyl ở các vị trí 5, 6 và, các vị trí 2", 3" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (A1). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (A1) phản ứng với 1,1-dimethoxyxyclohexan khi có mặt axit.

Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm N,N-dimethylformamit, metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan, etyl axetat và tương tự, và tốt hơn là N,N-dimethylformamit. Các axit được sử dụng bao gồm axit p-toluensulfonic, pyridini p-toluensulfonat, axit camphorsulfonic, axit clohydric và tương tự, và tốt hơn là axit p-toluensulfonic. Quá trình phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 40°C đến 60°C, trong điều kiện áp suất giảm 20 đến 40 Torr, và thời gian phản ứng là 1 đến 8 giờ.

Bước J2

Bước J2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (J2) bằng cách chuyển các vị trí 6'- và 7' của hợp chất được thể hiện bởi công thức (J1) vào carbamat vòng. Quá trình chuyển vào carbamat vòng có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước A2.

Bước J3

Bước J3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (J3) bằng cách flo hóa vị trí 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (J2). Quá trình flo hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước B3.

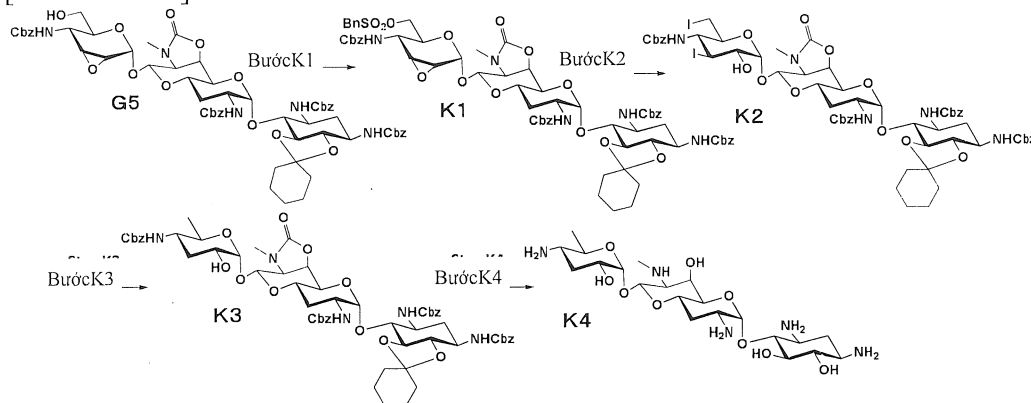
Bước J4

Bước J4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (J4) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (J3). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước G7 được đề cập ở trên.

Phương pháp K

Phương pháp K là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (K4) bằng cách đưa nhóm benzyloxysulfonyl vào nhóm hydroxyl ở vị trí 6" và bằng cách iot hóa các vị trí 3" và 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G5) thu được từ apramycin trong 6 bước, sau đó bằng quá trình khử và quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 17]



Bước K1

Bước K1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (K1) bằng cách đưa nhóm benzyloxysulfonyl vào nhóm hydroxyl ở vị trí 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G5). Quá trình đưa nhóm benzyloxysulfonyl vào có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước G4 được đề cập ở trên.

Bước K2

Bước K2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (K2) bằng cách mở epoxit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (K1) để chuyển epoxit vào iodua và nhóm hydroxyl và tiếp tục chuyển nhóm benzyloxysulfonyloxy ở vị trí 6" vào iodua. Quá trình iot hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C3 được đề cập ở trên.

Bước K3

Bước K3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (K3) bằng

cách khử các iodua của hợp chất được thể hiện bởi công thức (K2). Quá trình khử có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C4 được đề cập ở trên.

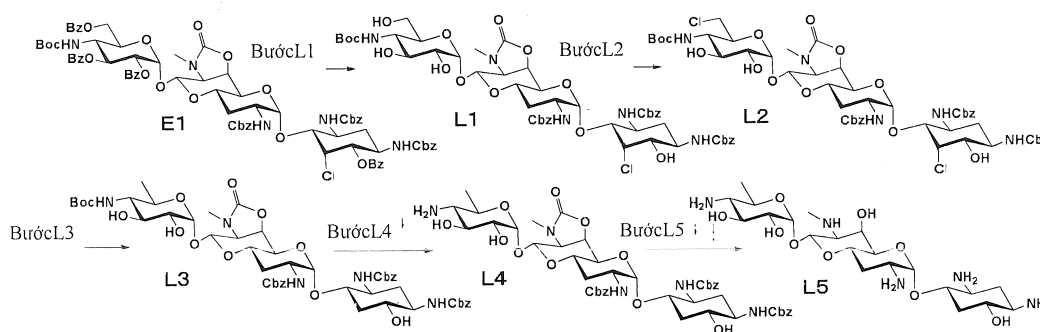
Bước K4

Bước K4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (K4) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (K3). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước G7 được đề cập ở trên.

Phương pháp L

Phương pháp L là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (L5) bằng cách chọn lọc nhóm hydroxyl ở vị trí 6 bằng clo của hợp chất được thể hiện bởi công thức (E1) thu được từ apramycin trong 6 bước, sau đó bằng quá trình khử bảo vệ tiếp đó sau quá trình khử. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 18]



Bước L1

Bước L1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (L1) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (E1). Việc loại bỏ nhóm benzoyl có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước G5 được đề cập ở trên.

Bước L2

Bước L2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (L2) bằng cách chọn lọc nhóm hydroxy ở vị trí 6" bằng clo của hợp chất được thể hiện bởi công thức (L1). Đạt được bước này bằng quá trình phản ứng của hợp chất được thể hiện bởi công thức (L1) bằng triphenylphosphin và cacbon tetrachlorua. Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm dioxan, N,N-dimetylformamit, pyridin, tetrahydrofuran và tương tự, và tốt hơn là N,N-dimetylformamit. Nhiệt độ phản ứng là 40°C đến 90°C và thời gian phản ứng là 1 đến 6 giờ.

Bước L3

Bước L3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (L3) bằng cách khử nhóm clo ở các vị trí 5 và 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (L2). Quá trình khử có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C4 được đề cập ở trên.

Bước L4

Bước L4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (L4) bằng cách loại bỏ nhóm t-butoxycarbonyl ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (L3). Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm etyl axetat, metylen clorua, axetonitril, axeton, metanol và tương tự, và tốt hơn là metanol. Các axit được sử dụng bao gồm axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic và tương tự, và tốt hơn là axit trifloaxetic. Nhiệt độ phản ứng là 0°C đến 50°C và thời gian phản ứng là 1 đến 2 giờ.

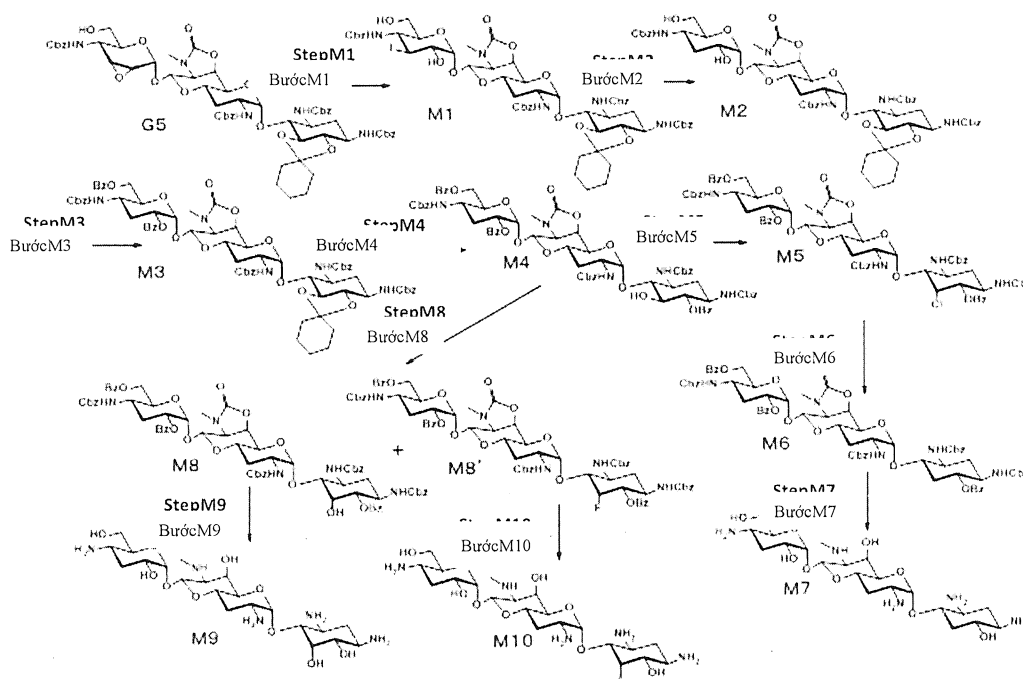
Bước L5

Bước L5 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (L5) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (L4). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước G7 được đề cập ở trên.

Phương pháp M

Phương pháp M là cách để sản xuất các hợp chất được thể hiện bởi công thức (M7), (M9) và (M10) bằng cách đầu tiên là thu lấy dẫn xuất 3"-deoxy thông qua hợp chất được thể hiện bởi công thức (G5) mà thu được trong 6 bước từ apramycin và chuyển nó vào dẫn xuất 5-OH, và sau đó bằng cách chuyển dẫn xuất 5-OH vào các dẫn xuất 5-deoxy, 5-epi và 5-epiflorit, sau đó thực hiện quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 19]



Bước M1

Bước M1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (M1) bằng cách mở epoxit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (G5) và chuyển nó vào nhóm iodua và nhóm hydroxyl. Quá trình iot hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C3 được đề cập ở trên.

Bước M2

Bước M2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (M2) bằng cách khử iot của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M1). Quá trình khử có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước C4.

Bước M3

Bước M3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (M3) bằng cách benzoyl hóa các nhóm hydroxy ở các vị trí 2" và 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M2). Quá trình benzoyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước B2.

Bước M4

Bước M4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (M4) bằng cách thực hiện một cách chọn lọc quá trình benzoyl hóa ở vị trí 6 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M3) sau khi loại bỏ nhóm xyclohexyliden ở vị trí 5, 6. Các axit được sử dụng để loại bỏ nhóm xyclohexyliden bao gồm axit clohydric 1N, axit sulfuric 1N,

dung dịch axit axetic chứa nước 80%, dung dịch axit formic chứa nước 80% và tương tự, và tốt hơn là dung dịch axit axetic chứa nước 80%. Nhiệt độ phản ứng là 30°C đến 80°C và thời gian phản ứng là 1 đến 3 giờ. Quá trình benzoyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B2 được đề cập ở trên.

Bước M5

Bước M5 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (M5) bằng cách clo hóa vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M4). Quá trình clo hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước E1 được đề cập ở trên.

Bước M6

Bước M6 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (M6) bằng cách khử nhóm clo ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M5). Quá trình khử có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C4 được đề cập ở trên.

Bước M7

Bước M7 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (M7) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M6). Đạt được bước này bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm hydroxyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M6) thông qua quá trình xử lý bazơ sau đó bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm amino thông qua quá trình khử có xúc tác và quá trình thủy phân kiềm của hợp chất thu được. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm hydroxyl có thể được tiến hành trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B4 được đề cập ở trên, và việc loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm amino có thể được tiến hành trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B5.

Bước M8

Bước M8 là cách để sản xuất các hợp chất được thể hiện bởi công thức (M8) và (M8') bằng cách epime hóa hoặc epi-flo hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M4). Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B3 được đề cập ở trên.

Bước M9

Bước M9 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (M9) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M8). Việc loại bỏ

nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước M7 được đề cập ở trên.

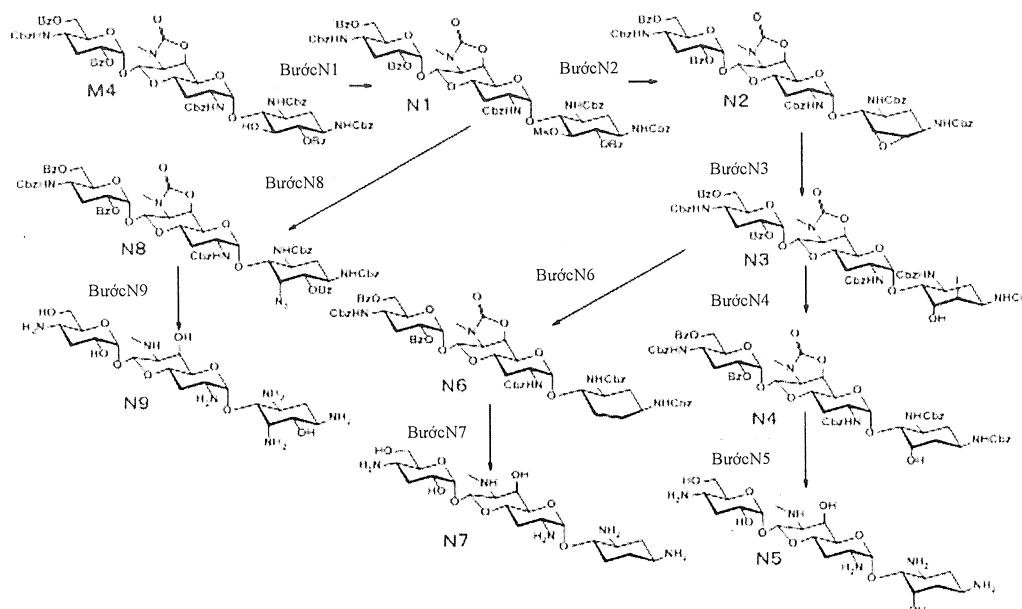
Bước M10

Bước M10 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (M10) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M8'). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước M7 được đề cập ở trên.

Phương pháp N

Phương pháp N là cách để sản xuất các hợp chất được thể hiện bởi công thức (N5), (N7) và (N9) bằng cách bắt nguồn từ các dẫn xuất 5-epi-6-deoxy, 5,6-dideoxy và 5-epiamino từ hợp chất được thể hiện bởi công thức (M4) mà thu được từ apramycin trong 10 bước, sau đó thực hiện quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 20]



Bước N1

Bước N1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (N1) bằng cách đưa nhóm metansulphonyl ở nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M4). Quá trình đưa nhóm metansulphonyl vào có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C1 được đề cập ở trên.

Bước N2

Bước N2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (N2) bằng cách đầu tiên là loại bỏ nhóm benzoyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (N1)

và đồng thời thực hiện quá trình anhydrit hóa (epoxy hóa) ở các vị trí 5 và 6, và sau đó đưa nhóm bảo vệ benzoyl vào nhóm hydroxyl ở vị trí các vị trí 2" và 6". Quá trình epoxy hóa và quá trình benzoyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C2 được đề cập ở trên.

Bước N3

Bước N3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (N3) bằng cách mở epoxit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (N2) để chuyển epoxit vào nhóm iodua và nhóm hydroxyl. Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C3 được đề cập ở trên.

Bước N4

Bước N4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (N4) bằng cách khử iodua ở vị trí 6 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (N3). Quá trình khử có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C4 được đề cập ở trên.

Bước N5

Bước N5 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (N5) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (N4). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước M7 được đề cập ở trên.

Bước N6

Bước N6 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (N6) bằng cách đưa nhóm benzylsulfonyl vào nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (N3), và sau đó thêm nước, sau đó bằng phản ứng loại bỏ. Quá trình đưa nhóm benzylsulfonyl vào có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước G4. Nhiệt độ phản ứng sau khi thêm nước là 40°C đến 90°C và thời gian phản ứng là 1 đến 5 giờ.

Bước N7

Bước N7 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (N7) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (N6) và khử liên kết đôi. Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước M7 được đề cập ở trên.

Bước N8

Bước N8 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (N8) bằng cách azit hóa vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (N1). Quá trình azit hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C10 được đề cập ở trên.

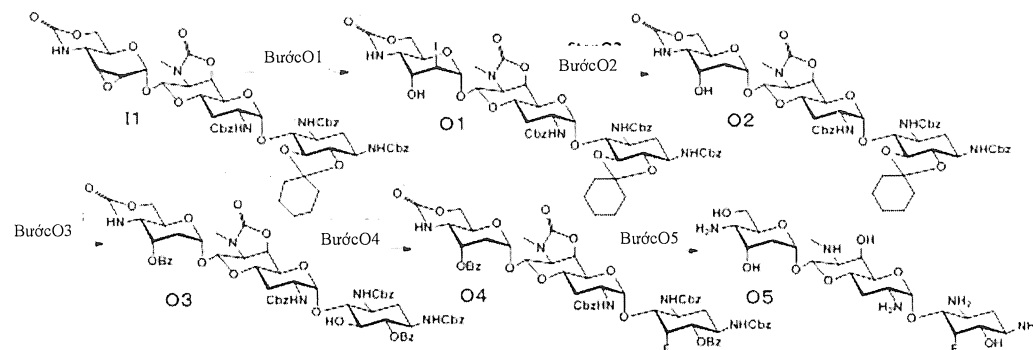
Bước N9

Bước N9 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (N9) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (N8). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ và chuyển nhóm azit vào nhóm amino có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước M7 được đề cập ở trên.

Phương pháp O

Phương pháp O là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi (O5) từ hợp chất được thể hiện bởi công thức (I1). Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 21]



Bước O1

Bước O1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (O1) bằng cách mở epoxit của hợp chất được thể hiện bởi công thức (I1) để chuyển epoxit vào nhóm iodua và nhóm hydroxyl. Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C3 được đề cập ở trên.

Bước O2

Bước O2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (O2) bằng cách khử iot ở vị trí 2" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (O1). Quá trình khử có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước C4 được đề cập ở trên.

Bước O3

Bước O3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (O3) bằng cách thực hiện một cách chọn lọc quá trình O-benzoyl hóa ở các vị trí 6 và 3" của hợp

chất được thể hiện bởi công thức (O2) sau khi loại bỏ nhóm xyclohexyliden ở các vị trí 5 và 6. Việc loại bỏ nhóm xyclohexyliden và quá trình benzoyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước M4 được đề cập ở trên.

Bước O4

Bước O4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (O4) bằng cách epi-flo hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi (O3). Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B3 được đề cập ở trên.

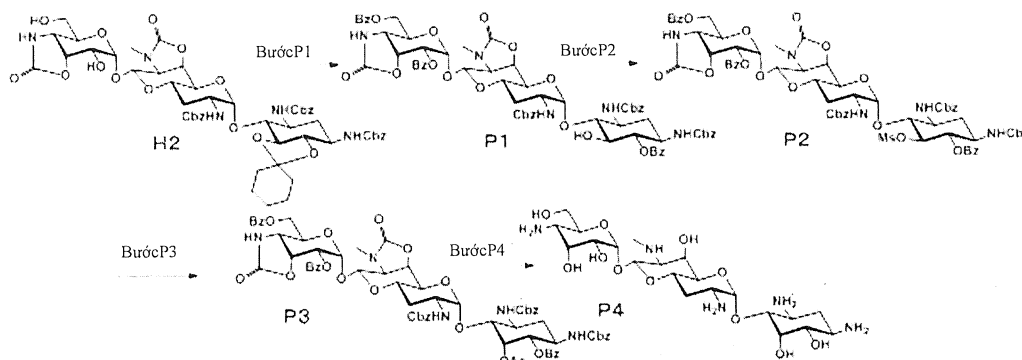
Bước O5

Bước O5 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (O5) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (O4). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước M7 được đề cập ở trên.

Phương pháp P

Phương pháp P là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (P4) bằng cách đảo ngược vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (H2) thu được từ apramycin trong 5 bước. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 22]



Bước P1

Bước P1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (P1) bằng cách loại bỏ nhóm xyclohexyliden ở các vị trí 5 và 6 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (H2) và tiếp đó bảo vệ chọn lọc các nhóm hydroxyl ở các vị trí 6, 2" và 6" bằng các nhóm benzoyl. Việc loại bỏ nhóm xyclohexyliden và quá trình benzoyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước M4 được đề cập ở trên.

Bước P2

Bước P2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (P2) bằng cách đưa nhóm metansulfonyl vào nhóm hydroxyl tự do ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (P1). Quá trình metansulphonyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước C1.

Bước P3

Bước P3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (P3) bằng cách đảo ngược vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (P2). Đạt được phản ứng này bằng quá trình phản ứng của hợp chất được thể hiện bởi công thức (P2) với xesi axetat. Các dung môi được sử dụng trong bước này bao gồm dioxan, N,N-dimetylformamit, 1,2-dimetoxyetan và tương tự, và tốt hơn là N, N-dimetylformamit. Nhiệt độ phản ứng là 80°C đến 100°C. Thời gian phản ứng là 3 đến 6 giờ.

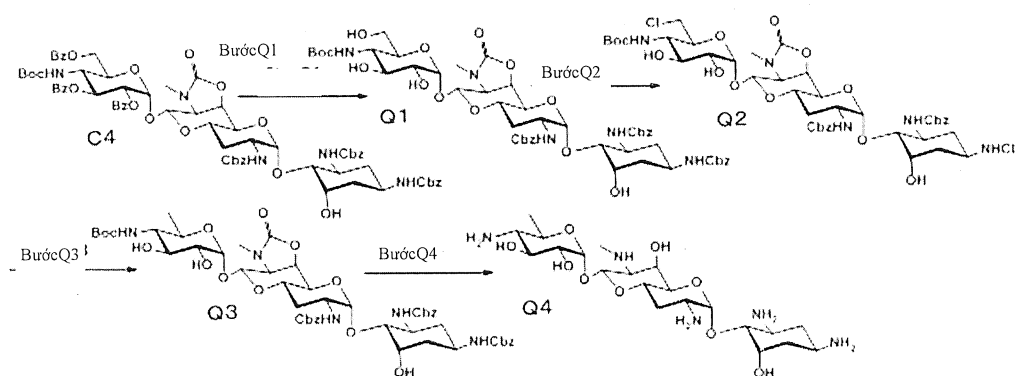
Bước P4

Bước P4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (P4) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (P3). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước M7 được đề cập ở trên.

Phương pháp Q

Phương pháp Q là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (Q4) bằng quá trình clo hóa chọn lọc của nhóm hydroxyl ở vị trí 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C4) thu được từ apramycin trong 9 bước, sau đó bằng quá trình khử và quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 23]



Bước Q1

Bước Q1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (Q1) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C4). Việc loại bỏ nhóm benzoyl có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong

bước L1 được đề cập ở trên.

Bước Q2

Bước Q2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (Q2) bằng cách clo hóa chọn lọc nhóm hydroxy ở vị trí 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (Q1). Quá trình clo hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước L2 được đề cập ở trên.

Bước Q3

Bước Q3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (Q3) bằng cách khử nhóm clo ở vị trí 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (Q2). Quá trình khử có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước L3 được đề cập ở trên.

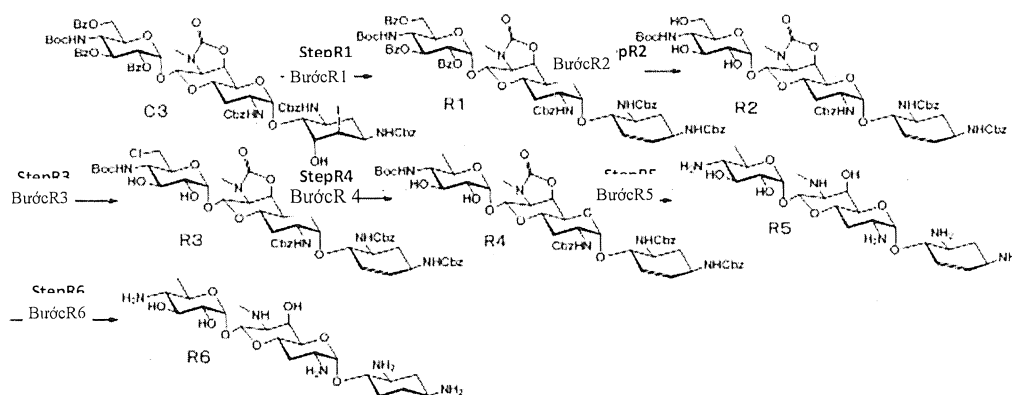
Bước Q4

Bước Q4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (Q4) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (Q3). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong các bước L4 và B5 được đề cập ở trên.

Phương pháp R

Phương pháp R là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (R5) bằng quá trình clo hóa chọn lọc nhóm hydroxyl ở vị trí 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C3) thu được từ apramycin trong 8 bước thông qua dẫn xuất 5,6-dideoxy-5-eno, sau đó bằng quá trình khử và quá trình khử bảo vệ, và để tạo ra hợp chất được thể hiện bởi công thức (R6) bằng cách hydro hóa các vị trí 5 và 6 của hợp chất này. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 24]



Bước R1

Bước R1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (R1) bằng quá trình benzylsulfonyl hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (C3), và sau đó thêm nước, sau đó bằng phản ứng loại bỏ. Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước N6.

Bước R2

Bước R2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (R2) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (R1). Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (R1) phản ứng với bazơ. Việc loại bỏ nhóm benzoyl có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước G5 được đề cập ở trên.

Bước R3

Bước R3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (R3) bằng cách clo hóa chọn lọc nhóm hydroxyl ở vị trí 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (R2). Quá trình clo hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước L2 được đề cập ở trên.

Bước R4

Bước R4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (R4) bằng cách khử nhóm clo ở vị trí 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (R3). Quá trình khử có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước L3 được đề cập ở trên.

Bước R5

Bước R5 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (R5) bằng cách loại bỏ nhóm t-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl và carbamat vòng của hợp chất được thể hiện bởi công thức (R4). Việc loại bỏ nhóm t-butoxycarbonyl có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước L4 được đề cập ở trên. Việc loại bỏ nhóm benzyloxycarbonyl đạt được bằng cách phản ứng với natri kim loại trong amoniac lỏng. Nhiệt độ phản ứng là -70°C đến -30°C , và thời gian phản ứng thường là 1 đến 2 giờ. Carbamat vòng có thể được loại bỏ bằng quá trình thủy phân bazơ. Các bazơ được sử dụng bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit. Phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ 90°C đến 110°C và thường được hoàn thành trong thời gian phản

ứng 0,5 đến 1 giờ.

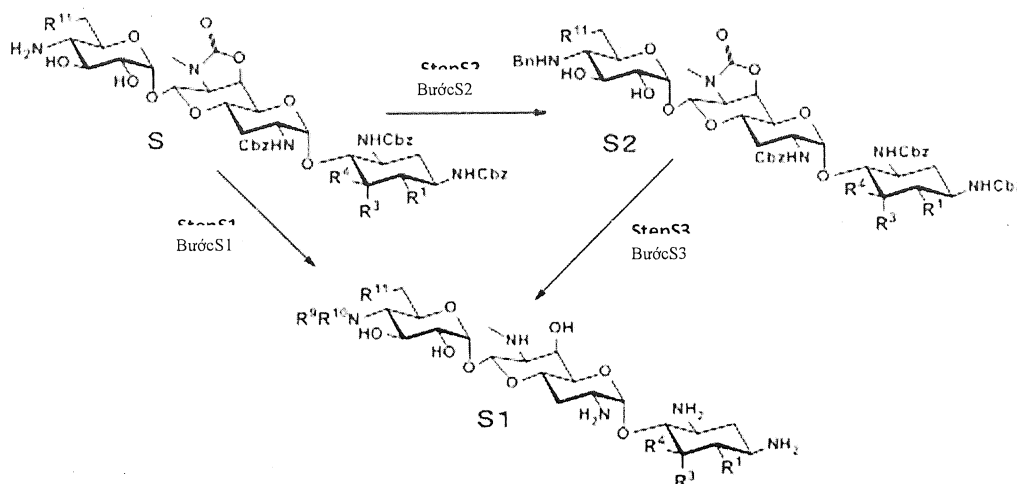
Bước R6

Bước R6 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (R6) bằng cách hydro hóa các vị trí 5 và 6 của hợp chất được thể hiện bởi công thức (R5). Quá trình hydro hóa đạt được bằng cách phản ứng với hydro và chất xúc tác quá trình khử hydro có sử dụng xúc tác. Các chất xúc tác quá trình khử có sử dụng xúc tác được sử dụng cho quá trình hydro hóa bao gồm paladi-cacbon, paladi đen, paladi hydroxit, platin oxit và tương tự, và tốt hơn là platin oxit. Dung môi được sử dụng tốt hơn là nước. Nhiệt độ phản ứng là 10°C đến 30°C, và thời gian phản ứng thường là 1 đến 2 giờ.

Phương pháp S

Phương pháp S là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (S1) bằng cách đưa phần tử thế vào nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (S) và tiếp đó khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 25]



Bước S1

Bước S1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (S1) bằng cách alkyl hóa hoặc amidin hóa của nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (S) sau đó bằng quá trình khử bảo vệ. Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A4 được đề cập ở trên.

Bước S2

Bước S2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (S2) bằng cách trước tiên là đưa nhóm benzyl vào nhóm amino của hợp chất được thể hiện

bởi công thức chung (S) cho quá trình monoalkyl hóa nhóm amino ở vị trí 4". Quá trình đưa nhóm benzyl vào có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A5 được đề cập ở trên.

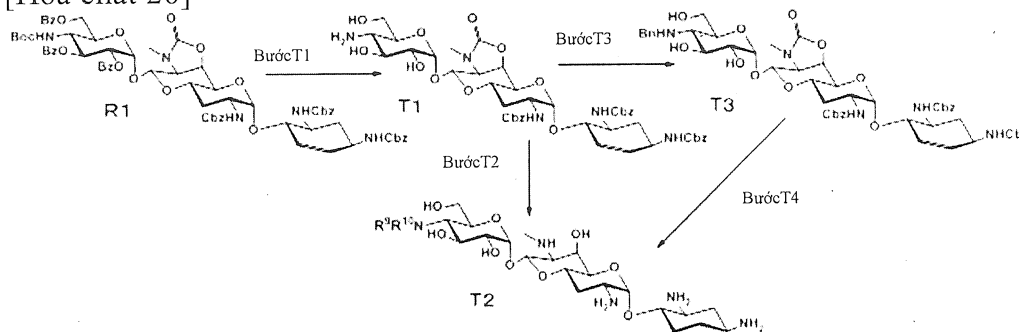
Bước S3

Bước S3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (S1) bằng cách alkyl hóa nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (S2) sau đó bằng quá trình khử bảo vệ. Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A6 được đề cập ở trên.

Phương pháp T

Phương pháp T là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (T2) bằng cách đưa phân tử thể vào nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (R1) thu được từ apramycin trong 9 bước và quá trình khử bảo vệ tiếp đó. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 26]



Bước T1

Bước T1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (T1) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl và nhóm t-butoxycarbonyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (R1). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước B4 được đề cập ở trên.

Bước T2

Bước T2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (T2) bằng cách alkyl hóa hoặc amidin hóa nhóm amino tự do ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (T1) sau đó bằng quá trình khử bảo vệ. Bước có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A4 được đề cập ở trên.

Bước T3

Bước T3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (T3) bằng cách trước tiên là đưa nhóm benzyl vào nhóm amino của hợp chất được thể hiện bởi

công thức (T1) cho quá trình monoalkyl hóa nhóm amino ở vị trí 4". Quá trình đưa nhóm benzyl vào có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A5 được đề cập ở trên.

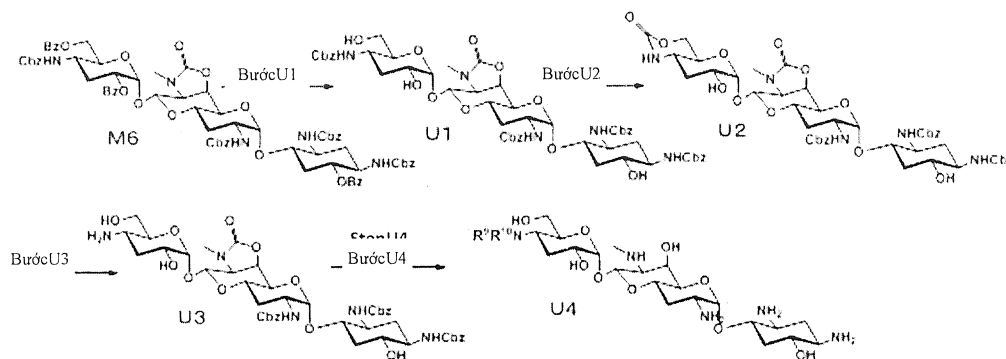
Bước T4

Bước T4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (T2) bằng cách alkyl hóa nhóm amino đã được benzyl hóa ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (T3) sau đó bằng quá trình khử bảo vệ nhóm benzyl. Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước A6.

Phương pháp U

Phương pháp U là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (U4) bằng cách đầu tiên là thu lấy dẫn xuất amino tự do ở vị trí 4" trong 3 bước bằng cách sử dụng hợp chất được thể hiện bởi công thức (M6) thu được từ apramycin trong 12 bước, và đưa phần tử thể vào nhóm amino, sau đó bằng quá trình khử bảo vệ. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 27]



Bước U1

Bước U1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (U1) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức (M6). Việc loại bỏ nhóm benzoyl có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước L1 được đề cập ở trên.

Bước U2

Bước U2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (U2) bằng cách chuyển các vị trí 4" và 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (U1) vào carbamat vòng. Quá trình chuyển vào carbamat vòng có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước A2.

Bước U3

Bước U3 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (U3) bằng cách thủy phân carbamat vòng ở các vị trí 4" và 6" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (U2) và giải phóng nhóm amino ở vị trí 4" và nhóm hydroxyl ở vị trí 6". Việc loại bỏ carbamat có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A3 được đề cập ở trên.

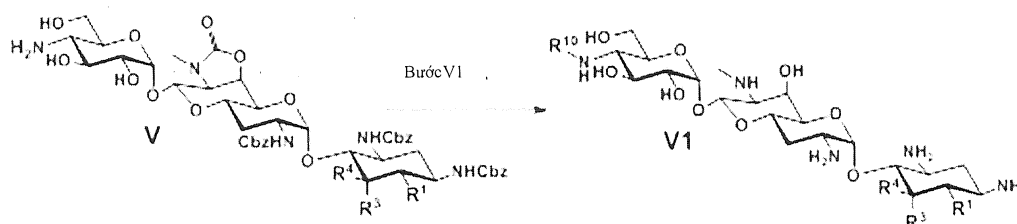
Bước U4

Bước U4 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (U4) bằng cách alkyl hóa hoặc amidin hóa của nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (U3) sau đó bằng quá trình khử bảo vệ. Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A4 được đề cập ở trên.

Phương pháp V

Phương pháp V là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (V1) bằng cách amit hóa nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (V) và quá trình khử bảo vệ tiếp đó. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 28]



Bước V1

Bước V1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (V1) bằng cách axyl hóa của nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (V) sau đó bằng quá trình khử bảo vệ. Đạt được bước này bằng cách cho hợp chất có công thức chung (V) phản ứng với nhiều este hoạt động khác nhau của các axit amin được bảo vệ khi có mặt bazơ sau đó bằng quá trình khử bảo vệ.

Các este hoạt động được sử dụng trong bước này bao gồm các N-hydroxyamin, S-alkyl, S-phenyl và tương tự, và tốt hơn là este N-hydroxysuxiiminit trong số các N-hydroxyamin. Bazơ tốt hơn là trietylamin. Tất cả nhiệt độ các phản ứng đều nằm trong khoảng 10°C đến 30°C, và thời gian phản ứng là 1 đến 24 giờ.

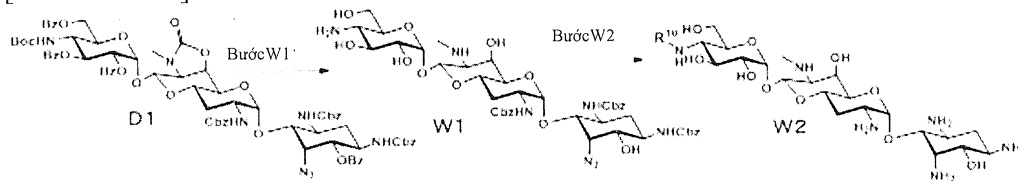
Việc loại bỏ nhóm t-butoxycarbonyl và nhóm p-metoxycarbonyl có thể được tiến hành trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước L4 được

đề cập ở trên. Việc loại bỏ nhóm benzyloxycarbonyl và carbamat vòng có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước A4 được đề cập ở trên.

Phương pháp W

Phương pháp W là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (W2) bằng cách đưa phần tử thể vào nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức (D1) sau khi loại bỏ các nhóm bảo vệ ngoại trừ nhóm benzyloxycarbonyl của hợp chất, sau đó bằng quá trình khử bảo vệ tiếp đó. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 29]



Bước W1

Bước W1 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức (W1) bằng cách loại bỏ nhóm benzoyl, nhóm t-butoxycarbonyl và carbamat vòng của hợp chất được thể hiện bởi công thức (D1). Nhóm benzoyl và carbamat vòng có thể được loại bỏ bằng quá trình thủy phân bazơ. Các bazơ được sử dụng bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit. Quá trình phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 10°C đến 100°C và thường được hoàn thành trong thời gian phản ứng 0,5 đến 16 giờ. Việc loại bỏ nhóm t-butoxycarbonyl có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong bước L4 được đề cập ở trên.

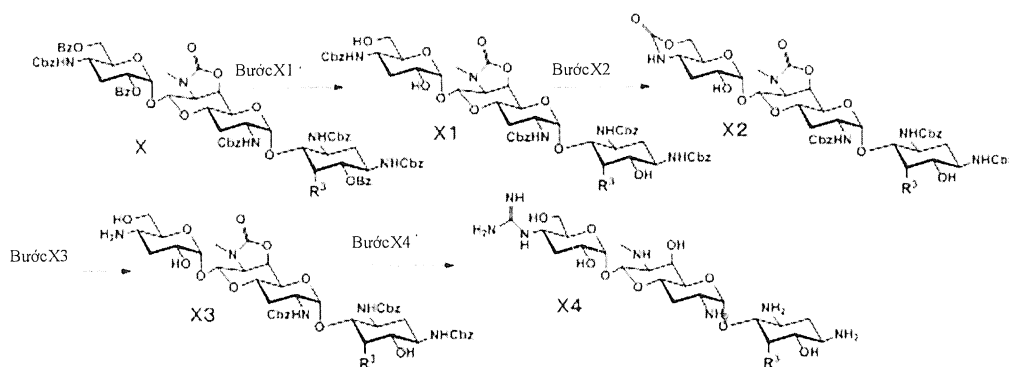
Bước W2

Bước W2 là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (W2) bằng quá trình axyl hóa hoặc amidin hóa nhóm amino ở vị trí 4" của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (W1) sau đó bằng quá trình khử bảo vệ. Quá trình amidin hóa và quá trình khử bảo vệ của bước này có thể được tiến hành trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước A4, và axyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong được đề cập ở trên bước V1.

Phương pháp X

Phương pháp X là cách để sản xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (X4) bằng cách sử dụng hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (X) trong các điều kiện tương tự với các điều kiện trong phương pháp U. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 30]



Bước X1

Bước X1 là cách để điều chế hợp chất được thể hiện bởi công thức (X1) bằng cách loại nhóm benzoyl của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (X). Việc loại nhóm benzoyl có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự các điều kiện trong bước L1 nêu trên.

Bước X2

Bước X2 là cách để điều chế hợp chất được thể hiện bởi công thức (X2) bằng cách chuyển hóa các vị trí 4"- và 6"- của hợp chất được thể hiện bởi công thức (X1) thành carbamat dạng vòng. Sự chuyển hóa thành carbamat dạng vòng có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự các điều kiện trong bước A2 nêu trên.

Bước X3

Bước X3 là cách để điều chế hợp chất được thể hiện bởi công thức (X3) bằng cách thủy phân carbamat dạng vòng ở các vị trí 4"- và 6"- của hợp chất được thể hiện bởi công thức (X2) và giải phóng nhóm amino ở vị trí 4"- và nhóm hydroxyl ở vị trí 6"- . Việc loại carbamat có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự các điều kiện trong bước A3 nêu trên.

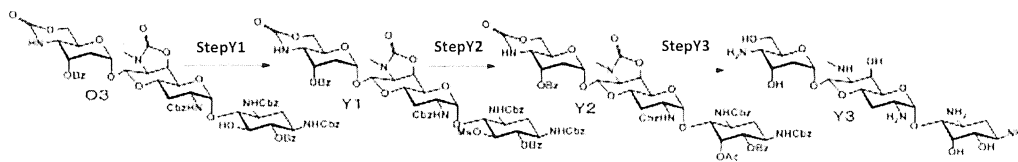
Bước X4

Bước X4 là cách để điều chế hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (X4) bằng cách alkyl hóa hoặc amit hóa nhóm amino ở vị trí 4"- của hợp chất được thể hiện bởi công thức (X3) tiếp đó là khử bảo vệ. Bước này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự các điều kiện trong bước A4 nêu trên.

Phương pháp Y

Phương pháp Y là cách để điều chế hợp chất được thể hiện bởi công thức (Y3) bằng cách sử dụng hợp chất được thể hiện bởi công thức (O3) trong các điều kiện tương tự các điều kiện trong phương pháp P. Các bước được thể hiện như sau.

[Hóa chất 31]



Bước Y1

Bước Y1 là cách để điều chế hợp chất được thể hiện bởi công thức (Y1) bằng cách đưa nhóm metansulfonyl vào nhóm hydroxyl tự do ở vị trí 5- của hợp chất được thể hiện bởi công thức (O3). Việc metansulfonyl hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự các điều kiện trong bước C1 nêu trên.

Bước Y2

Bước Y2 là cách để điều chế hợp chất được thể hiện bởi công thức (Y2) bằng cách đảo ngược vị trí 5- của hợp chất được thể hiện bởi công thức (Y1). Phản ứng này có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự các điều kiện trong bước P3 nêu trên.

Bước Y3

Bước Y3 là cách để điều chế hợp chất được thể hiện bởi công thức (Y3) bằng cách loại nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bởi công thức (Y2). Việc loại nhóm bảo vệ có thể được thực hiện trong các điều kiện tương tự các điều kiện trong bước M7 nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế và các hợp chất nêu trên mà thu được trong các bước điều chế chúng có thể được tinh sạch và tách trong phương pháp tinh sạch thông thường. Về phương pháp tinh sạch và tách, ví dụ, phương pháp tách chất lỏng, phương pháp chưng cất, kỹ thuật thăng hoa, phương pháp kết tủa, phương pháp kết tinh, sắc ký cột pha thường hoặc sắc ký cột pha đảo sử dụng silica gel dưới dạng vật liệu đóng gói, sắc ký cột sử dụng nhựa trao đổi ion chẳng hạn như Amberlite CG-50, Dowex 50W X 2 hoặc CM-sephadex C-25 và tương tự, sắc ký cột sử dụng xenluloza và tương tự, phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế hoặc phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao và tương tự có thể được sử dụng. Ngoài ra, các hợp chất thu được trong các bước điều chế nêu trên cũng có thể được sử dụng cho các bước tiếp theo thích hợp mà không cần tách hoặc tinh sạch thêm.

Sử dụng chất kháng sinh aminoglycosit

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó có phổ kháng khuẩn rộng kháng nhiều vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm trong số các vi khuẩn gây bệnh. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của

nó có hoạt tính kháng khuẩn tuyệt vời kháng vi khuẩn gây bệnh truyền nhiễm (MRSA, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* và tương tự), do đó có thể được sử dụng làm chất kháng khuẩn.

Do đó, theo các phương án khác của sáng chế, chất kháng khuẩn chứa hợp chất theo sáng chế được đề xuất. Ngoài ra, theo phương án khác của sáng chế, việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó để điều chế chất kháng khuẩn được đề xuất.

Như nêu trên, hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó có thể được sử dụng có lợi dưới dạng chất kháng khuẩn hoặc thuốc để phòng hoặc điều trị các bệnh truyền nhiễm. Do đó, theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh truyền nhiễm bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó cho động vật kể cả người. Tốt hơn, nếu các bệnh truyền nhiễm trùng được nhắm đích là các bệnh nhiễm trùng bao gồm, ví dụ, nhiễm trùng, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng, nhiễm trùng da, nhiễm trùng phẫu thuật, nhiễm trùng phẫu thuật chỉnh hình, nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng đường tiêu hóa, viêm phúc mạc, viêm màng não, nhiễm trùng mắt hoặc nhiễm trùng tai mũi họng, và tốt hơn là bệnh nhiễm trùng da, nhiễm trùng thứ phát do bỏng/rạch phẫu thuật, viêm phổi, nhiễm trùng nội phế quản, bệnh lao, viêm bề thận, viêm ruột (kể cả ngộ độc thực phẩm), viêm kết mạc, viêm tai giữa hoặc các bệnh khác. Tốt hơn, nếu các động vật đích cho việc phòng hoặc điều trị là động vật có vú, và tốt hơn nữa là người. Cũng vậy, liều hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó được xác định một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này tùy thuộc vào cách sử dụng, loại mầm bệnh, tuổi, giới tính và trọng lượng cơ thể của người bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Trong trường hợp dùng qua đường miệng cho người, ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho người trưởng thành ở liều 0,1 đến 1000mg/kg/ngày, và trong trường hợp dùng qua đường tĩnh mạch, nó có thể được dùng ở liều 0,01 đến 100mg/kg/ngày cho mỗi người trưởng thành.

Theo phương án khác của sáng chế, các sáng chế sau đây được đề xuất.

- (1) Hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó để sử dụng trong trị liệu.
- (2) Hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó để sử dụng trong

phòng hoặc điều trị bệnh truyền nhiễm.

(3) Sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó cho việc bào chế thuốc cho việc phòng hoặc điều trị bệnh truyền nhiễm.

(4) Sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó cho việc phòng hoặc điều trị bệnh truyền nhiễm.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó có hoạt tính kháng khuẩn kháng vi khuẩn gram âm và vi khuẩn gram dương kháng đa thuốc mà không thể điều trị được bằng các chất kháng sinh hiện có. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó đặc biệt hữu ích để phòng hoặc điều trị các bệnh truyền nhiễm nghiêm trọng do MRSA hoặc vi khuẩn gram âm kháng đa thuốc và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó có thể được dùng cho động vật dưới dạng được phẩm chứa comprising pharmaceutically acceptable additives, if desired. Do đó, theo phương án khác của sáng chế, provided is a composition, particularly a pharmaceutical composition comprising hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó.

Được phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, tiêm tĩnh mạch, sử dụng dưới da, dùng qua đường trực tràng, dùng qua da, sử dụng khu trú tại mắt, pulmonary administration) cho tất cả các động vật có vú kể cả người tùy thuộc vào loại mầm bệnh và bệnh và bản chất của người bệnh. Do đó, thành phần được theo sáng chế có thể thích nghi với chế phẩm thích hợp tùy thuộc vào đường dùng. Các chế phẩm này, ví dụ, có thể thích nghi với việc tiêm mà được sử dụng chủ yếu cho việc tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và tương tự; chất dùng qua đường miệng chẳng hạn như viên nang, viên nén, cốm, bột, cốm mịn, si rô, viên ngậm và tương tự; chế phẩm bôi ngoài cho việc dùng qua đường ngoài đường tiêu hóa chẳng hạn như thuốc mỡ, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ tai, thuốc nhỏ mũi, thuốc mỡ dùng cho mắt, chất hấp thụ qua niêm mạc, chất dùng trên da, thuốc hít, thuốc đặt và tương tự; các bột khô khác hoặc các chế phẩm sol khí phun mù, và tương tự.

Chế phẩm nêu trên có thể được bào chế bằng cách sử dụng các chất phụ trợ chẳng hạn như tá dược, chất độn, chất dính, chất làm ướt, chất rải, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, chất phân tán, chất đệm, chất bảo quản, chất hòa tan, chất khử trùng, chất tạo hương vị, chất giảm đau, chất ổn định và tương tự trong quy trình thông thường. Các

ví dụ cụ thể về các chất phụ trợ không độc bao gồm chất hòa tan (nước cất dùng cho tiêm, nước muối, etanol, glyxerin, propylen glycol, dầu ngô, dầu mè và tương tự) mà có thể tạo ra dung dịch hoặc chế phẩm chứa nước cần được hòa tan trước khi sử dụng để tiêm ngoài đường tiêu hóa, nhỏ mắt, nhỏ tai và nhỏ mũi; chất điều chỉnh độ pH (các muối cộng axit vô cơ: trinatri orthophosphat, natri bicarbonat và tương tự; muối axit hữu cơ: natri xitrat và tương tự, các muối bazơ hữu cơ: L-lysin, L-arginin và tương tự); các chất đẳng trương (natri clorua, glucoza, glyxerin và tương tự); các chất đệm (natri clorua, benzalkoni clorua, natri xitrat và tương tự); các chất hoạt động bề mặt (sorbitan monooleat, polysorbate 80 và tương tự); các chất phân tán (D-mannitol và tương tự); các chất ổn định (các chất chống oxi hóa: axit ascorbic, natri sulfit, natri pyrosulfit và tương tự, các chất tạo chelat: axit xitric, axit tartaric và tương tự). Cũng vậy, các thành phần bào chế thích hợp dưới dạng thuốc mỡ, kem, và miếng đắp dùng cho thuốc mỡ bôi mắt, chất hấp thụ qua niêm mạc da và các chất dùng cho da bao gồm petrolatum trắng, macrogol, glyxerin, parafin lỏng, vải cotton và tương tự. Cũng vậy, các chất dùng để xông hít dạng lỏng bao gồm các chất điều chỉnh độ pH (natri xitrat, natri hydroxit và tương tự), các chất đẳng trương (natri clorua, benzalkoni clorua, natri xitrat và tương tự) và các chất đệm (natri clorua, benzalkoni clorua, natri xitrat và tương tự), và các chất để hít bột bao gồm lactoza và tương tự làm chất mang. Cũng vậy, các chất dùng qua đường miệng và thuốc đặt bao gồm các tá dược (lactoza, D-mannitol, tinh bột ngô, xenluloza tinh thể và tương tự), tá dược rã (carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza canxi và tương tự), tá dược dính (hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon và tương tự), các tá dược trơn (magie stearat, talc và tương tự), các chất bao (sen-lắc tinh sạch, hydroxypropylmetylxenluloza, sucroza, titan oxit và tương tự), các chất dẻo (glyxerin, polyetylen glycol và tương tự), các cơ chất (cacao bơ, polyetylen glycol, chất béo cứng và tương tự), và tương tự.

Cũng vậy, khi xem xét sự cải thiện về hiệu quả của hợp chất theo sáng chế để phòng hoặc điều trị các bệnh truyền nhiễm, ngoài hợp chất theo sáng chế, một hoặc nhiều chất kháng sinh hiện tại hữu ích về mặt lâm sàng (ví dụ, các chất kháng sinh β -lactam (carbapenem, cephalosporin, cephamycin, penicillin), chất kháng sinh glycopeptit, các chất kháng sinh ansamycin, các chất kháng sinh aminoglycosit, các chất kháng sinh quinolon, các chất kháng sinh monobactam, các chất kháng sinh macrolit, các chất kháng sinh tetracycline, các chất kháng sinh chloramphenicol, các chất kháng

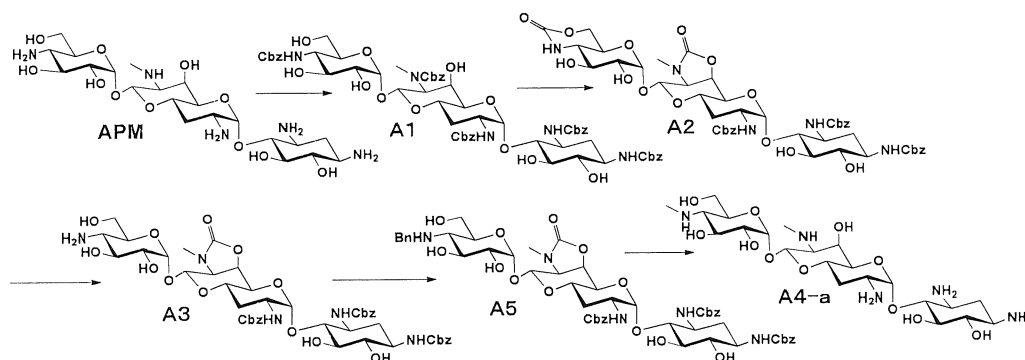
sinh lincomyxin, các chất kháng sinh streptogramin, các chất kháng sinh oxazolidinon, phosphomycin, novobioxin, xycloserin, moenomycin và tương tự) có thể được thêm vào dược phẩm theo sáng chế. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với các chất kháng sinh nêu trên cho các cơ thể sống. Ngoài ra, khi xem xét việc mở rộng hoặc cải thiện hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế kháng vi khuẩn gram âm và vi khuẩn kháng thuốc kháng các chất kháng sinh sẵn có hiện nay, dược phẩm theo sáng chế cũng có thể bao gồm chất ức chế bơm xả thuốc (bơm phun) hoặc chất ức chế enzyme thoái biến kháng vi khuẩn hiện có (β -lactamaza và tương tự), và có thể được dùng cho cơ thể sống cùng với các chất ức chế này. Ngoài ra, khi xem xét việc cải thiện các hiệu quả điều trị hoặc phòng bệnh đối với các bệnh truyền nhiễm, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các hợp chất không có hoạt tính kháng khuẩn (ví dụ các thuốc để điều trị biến chứng), và sáng chế cũng bao gồm phương án này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết sử dụng các ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: tổng hợp 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A5) và 4''-N-metylpramyxin (A4-a)

[Hóa chất 32]



Ví dụ 1-(i): tổng hợp 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A5)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 15ml triethylamin và 6ml benzaldehyt vào dung dịch chứa 20,4g (21mmol) hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3) mà đã được mô tả trong patent Mỹ 2013/0165395A1 mà đã được hòa tan trong 200ml metanol được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, sau khi thêm 1,6g NaBH_4 , hỗn hợp thu được được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Dung

dịch phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và được rửa bằng nước. Sau khi làm khô, phần cặn thu được được rửa bằng isopropyl ete để thu được 21,2g (95%) hợp chất nêu ở đề mục (A5) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z : 1081 ($M+Na$)⁺.

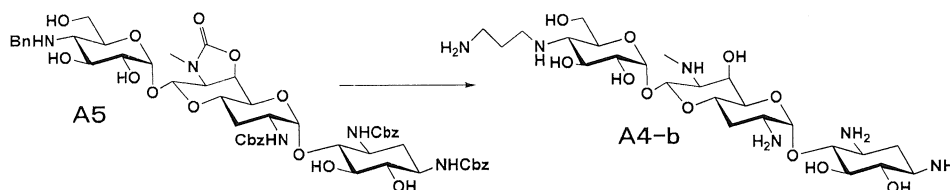
Ví dụ 1-(ii): tổng hợp 4''-N-metylpramixin (A4-a)

Hỗn hợp đã được điều chế bằng cách thêm 0,1ml dung dịch formalin 37% và 10mg $NaBH_3CN$ vào dung dịch chứa 550mg (0,51mmol) hợp chất (A5) của ví dụ 1-(i) đã được hòa tan trong 10ml axit axetic-metanol 10% được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm và được rửa bằng nước. Sau khi làm khô, phần cặn được hòa tan trong 5,2ml dung dịch 1,4-dioxan chứa nước 50% và 0,5ml axit axetic và muối paladi được thêm vào dung dịch, và sự khử có chất xúc tác được tiến hành trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng NH_4OH và cô đặc trong áp suất giảm sau khi lọc. Sau khi làm khô, phần cặn được hòa tan trong 2,5ml nước và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 110°C, mà 2,5ml dung dịch kali hydroxit 1N chứa nước được thêm vào. Hỗn hợp được cho phản ứng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1N kèm làm lạnh bằng nước đá và tinh sạch bằng sắc ký trao đổi ion (CG50) để thu được 152mg (54%) hợp chất nêu ở đề mục (A4-a).

MS (ESI) m/z : 554 ($M+1$)⁺; 1H NMR (25% ND_3-D_2O , 500 MHz): δ 2,77 (6H, s, 4''-NMe và 7'-NMe), 5,36 (1H, d, H-1') và 5,68 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 2: tổng hợp 4''-N-(3-aminopropyl)apramixin (A4-b)

[Hóa chất 33]



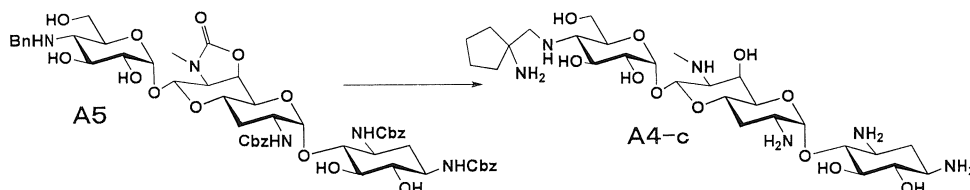
Hợp chất nêu ở đề mục (A4-b) [87,1mg (46%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 1-(ii) sử dụng 333mg (0,32mmol) hợp chất (A5) của ví dụ 1-(i) và 80mg 3-[(benzyloxycarbonyl)amino]propionaldehyt.

MS (ESI) m/z : 597 ($M+1$)⁺; 1H NMR (25% ND_3-D_2O , 500MHz): δ 1,91-2,05 (3H, m, 4''- $NH_2Pr(\beta)$ và H-3' ax), 2,94-3,09[6H, m, H-1 và 7' và 4''- $NH_2Pr(\alpha, \gamma)$], 5,28

(1H, d, H-1'') và 5,67 (1H, d, H-1').

Ví dụ 3: tổng hợp 4''-N-((1-aminocyclopentyl)methyl)apramyxin (A4-c)

[Hóa chất 34]

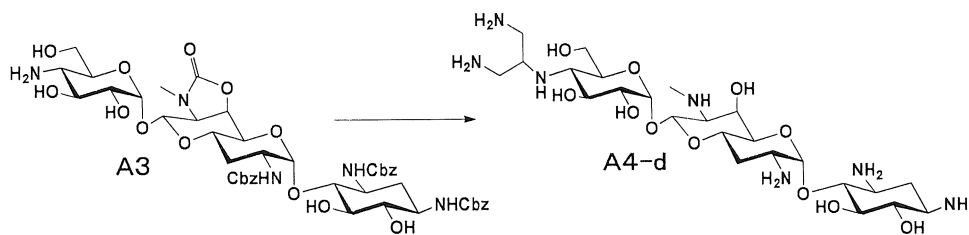


Hỗn hợp đã được điều chế bằng cách thêm 80mg N-Boc-2-aminoacetaldehyt và 10mg NaBH₃CN vào dung dịch chứa 300mg (0,30mmol) hợp chất (A5) của ví dụ 1-(i) đã được hòa tan trong 6ml axit axetic-metanol 10% được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong 10ml dung dịch TFA-MeOH 90%. Hỗn hợp thu được được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và được rửa bằng nước. Phần cặn được hòa tan trong 10ml dung dịch 1,4-dioxan chứa nước 50%, và 0,5ml axit axetic và muối paladi được thêm vào dung dịch, và sự khử có chất xúc tác được tiến hành trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được trung hòa bằng NH₄OH và cô đặc trong áp suất giảm sau khi lọc. Sau khi làm khô, phần cặn được hòa tan trong 2,5ml nước và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 110°C, mà 2,5ml dung dịch kali hydroxit chứa nước 1N được thêm vào. Hỗn hợp được cho phản ứng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1N kèm làm lạnh bằng nước đá và tinh sạch bằng sắc ký trao đổi ion (CG50) để thu được 87,5mg (46%) hợp chất nêu ở đề mục (A4-c).

MS (ESI) m/z: 637 (M+1)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,98 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,33 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 và 12Hz, H-3' eq), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 và 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 2,90 (1H, không đáng kể br t, J = 10Hz, H-4''), 3,16 (1H, d, J = 14Hz), 3,22 (1H, d, J = 14Hz), 3,32 (1H, dd, J = 3 và 8,5Hz, H-7'), 3,71 (1H, dd, J = 2,5 và 10Hz, H-5'), 4,51 (1H, t, J = 2,5Hz, H-6'), 5,16 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,39 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') và 5,68 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

Ví dụ 4: tổng hợp 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)apramyxin (A4-d)

[Hóa chất 35]

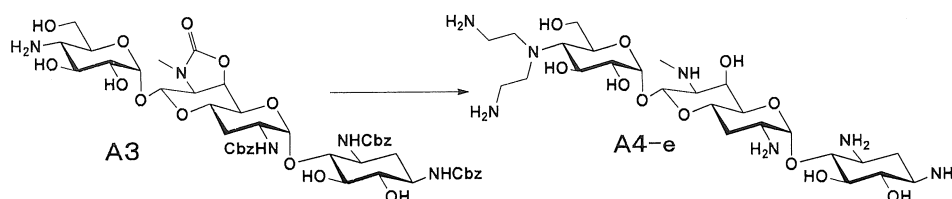


Hợp chất nêu ở đề mục (A4-d) [80,6mg (53%)] thu được bằng quy trình tương tự ví dụ 1-(ii) sử dụng 250mg (0,26mmol) hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3) đã được mô tả trong patent Mỹ số 2013/0165395A1 và 115mg 1,3-di-benzyloxycarbonylaminoaxeton.

MS (ESI) m/z : 612 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, $J = 12,5\text{Hz}$, H-2ax), 1,98 (1H, q, $J = 12\text{Hz}$, H-3' ax), 2,33 (1H, dt, $J = 4, 4$ và 12Hz , H-3' eq), 2,45 (1H, dt, $J = 4, 4$ và $12,5\text{Hz}$, H-2eq), 2,66 (1H, t, $J = 10,5\text{Hz}$, H-4"), 2,73 (3H, s, NCH₃), 3,31 (1H, dd, $J = 3$ và $8,5\text{Hz}$, H-7'), 4,51 (1H, t, $J = \sim 3\text{ Hz}$, H-6'), 5,15 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$, H-8'), 5,37 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$, H-1") và 5,67 (1H, d, $J = 3,8\text{Hz}$, H-1').

Ví dụ 5: tổng hợp 4"-N,N-bis(2-aminoethyl)apramyxin (A4-e)

[Hóa chất 36]



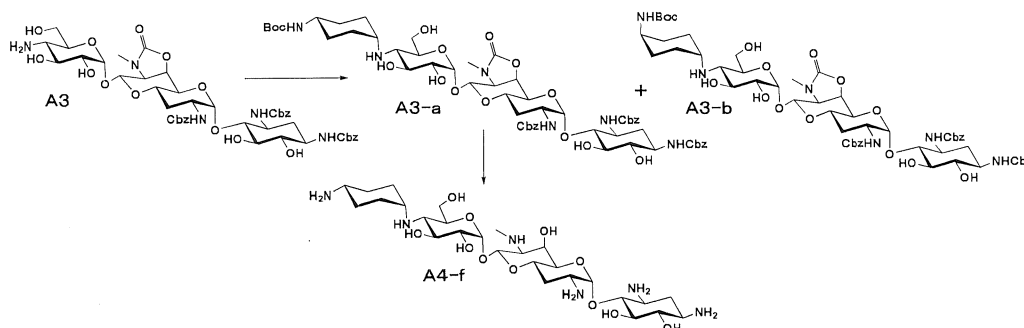
Hợp chất nêu ở đề mục (A4-e) [74,3mg (44%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 3 sử dụng 260mg (0,27mmol) hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3) đã được mô tả trong patent Mỹ số 2013/0165395A1 và 127mg N-Boc-2-aminoaxetaldehyt.

MS (ESI) m/z : 626 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, $J = 12,5\text{Hz}$, H-2ax), 1,98 (1H, q, $J = 12\text{Hz}$, H-3' ax), 2,33 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12Hz , H-3'eq), 2,45 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và $12,5\text{Hz}$, H-2eq), 2,73 (3H, s, NCH₃), 2,75 (1H, t, $J = 10,5\text{Hz}$, H-4"), 3,27 (1H, ddd, $J = 4,5, 10$ và $12,5\text{Hz}$, H-1), 3,30 (1H, dd, $J = 3$ và $8,5\text{Hz}$, H-7'), 4,51 (1H, t, $J = 2,5\text{Hz}$, H-6'), 5,15 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$, H-8'), 5,36 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$, H-1") và 5,67 (1H, d, $J = 3,8\text{Hz}$, H-1').

Ví dụ 6: tổng hợp 4"-N-[(1S,4S)-4-(t-butoxycarbonyl)aminocyclohexyl]-4"-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A3-a),

4''-N-[(1R,4R)-4-(t-butoxycarbonyl)aminocyclohexyl]-4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A3-b) và 4''-N-(cis-1,4-4-aminocyclohexyl)apramyxin (A4-f)

[Hóa chất 37]



Ví dụ 6-(i): tổng hợp 4''-N-[(1S,4S)-4-(t-butoxycarbonyl)aminocyclohexyl]-4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A3-a) và 4''-N-[(1R,4R)-4-(t-butoxycarbonyl)aminocyclohexyl]-4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A3-b)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 85,2mg 4-(tert-butoxycarbonyl)aminocyclohexanon và 10mg NaBH_3CN vào dung dịch chứa 260mg (0,27mmol) hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3) đã được hòa tan trong 5ml axit axetic-metanol 10% được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và chất kết tủa đã được tạo ra bằng cách thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa được lọc. Chất rắn thu được được tinh sạch trên sắc ký cột silica gel (cloroform: metanol = 10:1) để thu được 122mg (36%) hợp chất nêu ở đề mục (A3-a) và 97,1mg (31%) hợp chất nêu ở đề mục (A3-b).

MS (ESI) m/z: (A3-a), 1187 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; (A3-b), 1187 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Ví dụ 6-(ii): tổng hợp 4''-N-(cis-1,4-4-aminocyclohexyl)apramyxin (A4-f)

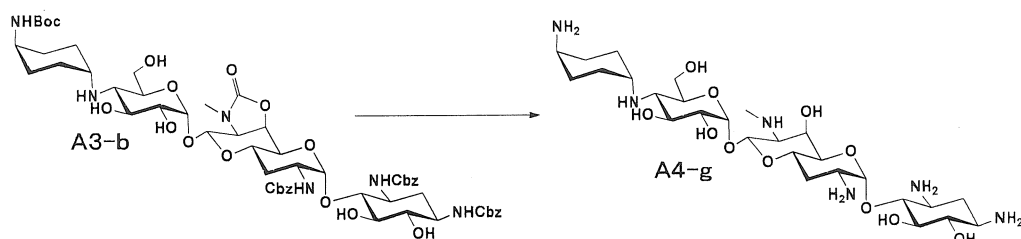
Dung dịch đã được điều chế bằng cách hòa tan 110mg (0,095mmol) hợp chất nêu ở đề mục (A3-a) của ví dụ 6-(i) đã được hòa tan trong 1ml TFA-MeOH 90% được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và được hòa tan trong 1ml hợp chất 1,4-dioxan-nước 50%, và 0,1ml axit axetic và muối paladi được thêm vào hỗn hợp này. Tiếp đó, hỗn hợp thu được được cho khử có chất xúc tác trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được trung hòa bằng NH_4OH và cô đặc trong áp suất giảm sau khi lọc. Sau khi làm khô, phần cặn được hòa tan trong nước (1ml) và gia nhiệt đến 110°C

và kali hydroxit chứa nước 1N (0,5ml) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được cho phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ tương tự đã được mô tả ở trên. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1N kèm làm lạnh bằng nước đá và tinh sạch bằng sắc ký trao đổi ion (CG50) để thu được 34,5mg (52%) hợp chất nêu ở đề mục (A4-f).

MS (ESI) m/z : 737 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500 MHz, D₂O): δ 2,34 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và $11,5$ Hz, H-3' eq), 2,46 (1H, dt, $J = 4, 4$ và $12,5$ Hz, H-2eq), 2,76 (3H, s, NCH₃), 3,34 (1H, dd, $J = 3$ và $8,5$ Hz, H-7'), 3,40 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4''), 3,95 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-3''), 4,53 (1H, không đáng kể br t, $J = \sim 3$ Hz, H-6'), 5,18 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8'), 5,46 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'') và 5,68 (1H, d, $J = 3,8$ Hz, H-1').

Ví dụ 7: tổng hợp 4''-N-(trans-1,4-4-aminocyclohexyl)apramyxin (A4-g)

[Hóa chất 38]



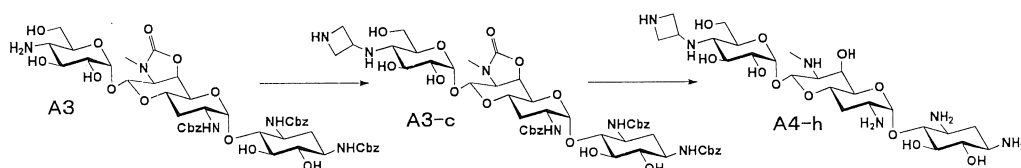
Hợp chất nêu ở đề mục (A4-g) [26,8mg (50%)] thu được bằng quy trình tương tự ví dụ 6-(ii) sử dụng 90,1mg (0,077mmol) hợp chất nêu ở đề mục (A3-b) của ví dụ 6-(i).

MS (ESI) m/z : 737 ($M+1$)⁺;

¹H NMR (muối TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,83 (1H, q, $J = 12,5$ Hz, H-2ax), 1,99 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3'ax), 2,46 (1H, dt, $J = 4, 4$ và $12,5$ Hz, H-2eq), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,33 (1H, dd, $J = 3$ và $8,5$ Hz, H-7'), 3,38 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4''), 4,52 (1H, không đáng kể br t, $J = \sim 2,5$ Hz, H-6'), 5,18 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8'), 5,45 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'') và 5,69 (1H, d, $J = 3,8$ Hz, H-1').

Ví dụ 8: tổng hợp 4''-N-(azetidin-3-yl)-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A3-c) và 4''-N-(azetidin-3-yl)apramyxin (A4-h)

[Hóa chất 39]



Ví dụ 8-(i): tổng hợp 4''-N-(azetidin-3-yl)-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A3-c)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 74,5mg 1-Boc-3-azetidinon và 10mg NaBH₃CN vào dung dịch chứa 300mg (0,29mmol) hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3) đã được hòa tan trong 6ml metanol axit axetic 10% được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong 5ml dung dịch TFA-MeOH 90%, và hỗn hợp thu được được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và chất kết tủa đã được tạo ra bằng cách thêm dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa vào phần cặn được lọc, và chất kết tủa được làm khô trong áp suất giảm sau khi lọc để thu được 284mg (90%) hợp chất nêu ở đề mục (A3-c) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z: 1045 (M+Na)⁺.

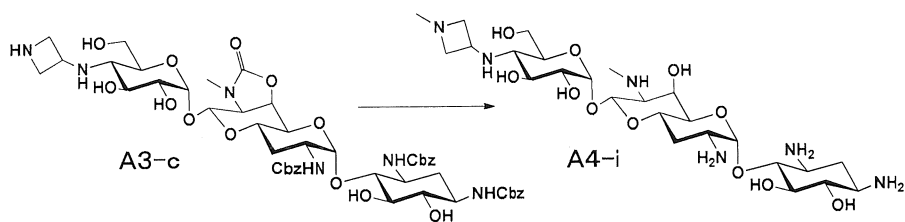
Ví dụ 8-(ii): tổng hợp 4''-N-(azetidin-3-yl)apramyxin (A4-h)

Hỗn hợp đã được điều chế bằng cách thêm 0,2ml axit axetic và muối paladi vào dung dịch chứa 105mg (0,1mmol) hợp chất nêu ở đề mục (A3-c) của ví dụ 8-(i) đã được hòa tan trong 2ml hợp chất 50% 1,4-dioxan-nước được cho khử có chất xúc tác trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được trung hòa bằng NH₄OH và cô đặc trong áp suất giảm sau khi lọc. Phần cặn được hòa tan trong nước (1ml) và gia nhiệt đến 110°C và dung dịch kali hydroxit chứa nước 1N (1ml) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được cho phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ này. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách thêm dung dịch HCl chứa nước 1N kèm làm lạnh bằng nước đá và tinh sạch bằng sắc ký trao đổi ion (CG50) để thu được 36,2mg (61%) hợp chất nêu ở đề mục (A4-h).

MS (ESI) m/z: 595 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 2,75 (3H, s, NMe), 3,5-3,75 (5H, m, azetidin), 5,51 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1'') và 5,73 (1H, d, J = 3Hz, H-1').

Ví dụ 9: tổng hợp 4''-N-(1-metylazetidin-3-yl)apramyxin (A4-i)

[Hóa chất 40]

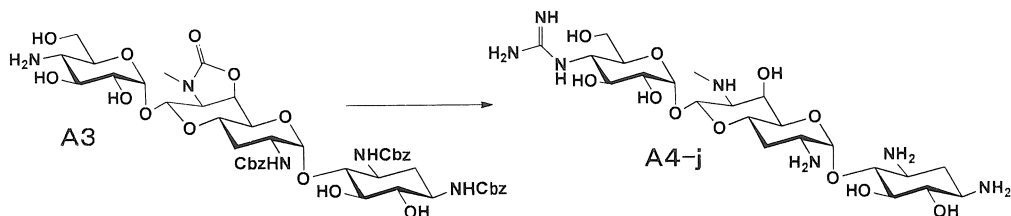


Hợp chất nêu ở đề mục (A4-i) [33,2mg (42%)] thu được bằng thao tác khử bảo vệ tương tự ví dụ 1-(ii) sử dụng 130mg (0,13mmol) hợp chất nêu ở đề mục (A3-c) của ví dụ 8-(i).

MS (ESI) m/z : 609 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 2,25 (3H, s, NMe), 2,75 (3H, s, NMe), 5,53 (1H, d, $J = 3,5\text{Hz}$, H-1'') và 5,77 (1H, d, $J = 3\text{Hz}$, H-1').

Ví dụ 10: tổng hợp 4''-deamino-4''-guanidinoapramyxin (A4-j)

[Hóa chất 41]



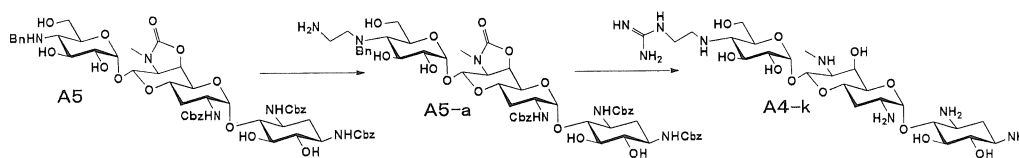
Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 0,16ml triethylamin và 420mg 1,3-bis(tert-butoxycarbonyl)-2-(triflometansulfonyl) guanidin (chất phản ứng Goodman) vào dung dịch chứa 303mg (0,31mmol) hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3) đã được hòa tan trong 6,7ml dung dịch hỗn hợp chứa metylen clorua: metanol (10:1) được cho phản ứng ở 40°C trong 48 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và được rửa bằng nước. Sau khi làm khô, hỗn hợp được hòa tan trong 6ml TFA-MeOH và hỗn hợp thu được được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong 5,4ml dung dịch 1,4-dioxan chứa nước 50% và 0,5ml axit axetic và muối paladi được thêm vào, và hỗn hợp thu được được cho khử có chất xúc tác trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được trung hòa bằng NH₄OH và cô đặc trong áp suất giảm sau khi lọc. Phần cặn được hòa tan trong 1ml nước và 1ml dung dịch KOH chứa nước 1M gia nhiệt đến 105°C được thêm vào và hỗn hợp được cho phản ứng trong 15 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được trung hòa bằng HCl 1N kèm làm lạnh bằng nước đá và cô đặc trong áp suất giảm sau khi lọc. Phần cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký trao đổi ion (CG50)

đề thu được 85mg (47%) hợp chất nêu ở đề mục (A4-j).

MS (ESI) m/z : 582 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, J = 13Hz, H-2ax), 1,99 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,33 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 và 12Hz, H-3'eq), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 và 13Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,32 (1H, dd, J = 3 và 8,5Hz, H-7'), 3,51 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 4,52 (1H, t, J = 3Hz, H-6'), 5,17 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,44 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') và 5,68 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1'), ¹³C NMR (DCl-D₂O, 125 MHz) : δ 157,52 (C=NH).

Ví dụ 11: tổng hợp 4''-N-(2-aminoethyl)-4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A5-a) và 4''-N-guanidinoethylapramyxin (A4-k)

[Hóa chất 42]



Ví dụ 11-(i): tổng hợp 4''-N-(2-aminoethyl)-4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (A5-a)

Hợp chất nêu ở đề mục (A5-a) [644mg (89%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 8-(i) sử dụng 684mg (0,66mmol) hợp chất nêu ở đề mục (A5) của ví dụ 1-(i) và 100mg N-Boc-2-aminoaxetaldehyt.

MS (ESI) m/z : 1123 ($M+Na$)⁺.

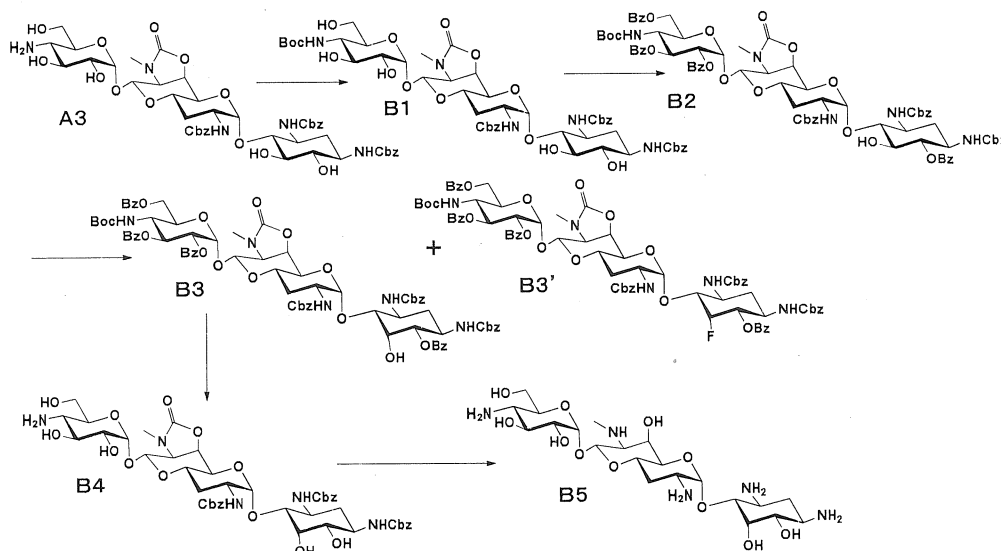
Ví dụ 11-(ii): tổng hợp 4''-N-guanidinoethylapramyxin (A4-k)

Hợp chất nêu ở đề mục (A4-k) [96,8mg (55%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 10 sử dụng 300mg (0,27mmol) hợp chất nêu ở đề mục (A5-a) của ví dụ 11-(i) và 120mg N,N'-di-Boc-N''-triflylguanidin (chất phản ứng Goodman).

MS (ESI) m/z : 625 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,98 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,32 (1H, dt, J = 4, 4 và 12Hz, H-3'eq), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 và 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,27 (1H, ddd, J = 4, 10,5 và 12,5Hz, H-1), 3,32 (1H, dd, J = 3 và 8,5Hz, H-7'), 3,37 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 4,52 (1H, t, J = 3Hz, H-6'), 5,16 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,43 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') và 5,67 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1'), ¹³C NMR (muối TFA, 125 MHz) : δ 157,52 (C=NH).

Ví dụ 12: tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (B1), 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (B2), 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-epiapramyxin (B3), 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxy-5-epi-5-floapramyxin (B3'), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-epiapramyxin (B4) và 5-epiapramyxin (B5)

[Hóa chất 43]



Ví dụ 12-(i): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (B1)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 13ml trietylamin và 8,5g Boc_2O vào dung dịch chứa 29,0g (30mmol) hợp chất được thể hiện bởi công thức (A3) đã được hòa tan trong 200ml dung dịch THF được cho phản ứng ở 60°C trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm bằng cách thêm dung dịch chứa nước amoniac đậm đặc và phần cần thu được được rửa bằng nước. Sau khi làm khô, 31,3g (98%) hợp chất nêu ở đề mục (B1) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

MS (ESI) m/z: 1090 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Ví dụ 12-(ii): tổng hợp 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonylapramyxin (B2)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 24,9ml (5,5 eq.) benzoyl clorua

kèm làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch chứa 41,9g (39mmol) hợp chất nêu ở đề mục (B1) của ví dụ 12-(i) đã được hòa tan trong 220ml pyridin được cho phản ứng kèm làm lạnh bằng nước đá trong 35 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm bằng cách thêm nước và phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ lần lượt được rửa bằng dung dịch KHSO_4 chứa nước 5%, dung dịch NaHCO_3 chứa nước 5% và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong áp suất giảm để thu được 55,4g (96%) hợp chất nêu ở đề mục (B2) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z : 1507 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 1,15 (9H, m, t-Bu), 3,66 (1H, t, H-5), 4,53 (2H, m, H-6"), 5,21 (1H, dd, H-2"), 5,63 (1H, d, H-1") và 5,84 (1H, t, H-3").

Ví dụ 12-(iii): tổng hợp 6,2",3",6"-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-epiapraxyxin (B3) và 6,2",3",6"-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxy-5-epi-5-floapramyxin (B3')

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 2,4ml DAST kèm làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch chứa 16,5g (11mmol) hợp chất nêu ở đề mục (B2) của ví dụ 12-(ii) đã được hòa tan trong 90ml metylen clorua được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng lần lượt được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn được tinh sạch trên sắc ký cột silica gel (cloroform: metanol = 25:1) để thu được 9,59g (58%) hợp chất nêu ở đề mục (B3) và 5,29g (31,9%) hợp chất nêu ở đề mục (B3').

MS (ESI) m/z : (B3), 1507 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; (B3'), 1509 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : (B3), δ 5,40 (1H, br s, H-5) và 5,63 (1H, d, H-1"); (B3'), δ 5,61 (1H, d, H-1") và 5,99 (1H, br d, H-5).

Ví dụ 12-(iv): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-epiapraxyxin (B4)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 0,35ml dung dịch NaOMe-metanol 5N vào dung dịch chứa 2,47g (1,7mmol) hợp chất nêu ở đề mục (B3) của ví dụ 12-(iii) đã được hòa tan trong 24ml MeOH được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, trung hòa dung dịch phản ứng bằng cách thêm HCl 1N trong đá làm lạnh và cô đặc trong áp suất giảm và rửa bằng nước. Rửa chất rắn thu

được bằng isopropyl ete và hòa tan phần cặn trong 18ml dung dịch TFA-MeOH 90% và đưa hỗn hợp vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng trong áp suất giảm và rửa phần cặn bằng isopropyl ete để thu được 1,72g (93% dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (B4) dưới dạng chất rắn không màu.

MS (ESI) m/z : 990 ($M+Na$)⁺.

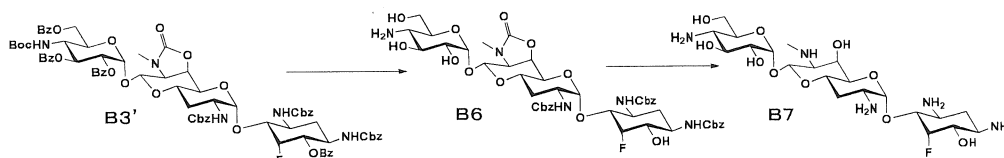
Ví dụ 12-(v): tổng hợp 5-epi-pramixin (B5)

Hợp chất tiêu đề (B5) [203mg (74%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 8-(ii) sử dụng 550mg (0,51mmol dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (B4) theo ví dụ 12-(iv).

MS (ESI) m/z : 540 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 4,53 (1H, t, H-5), 5,33 (1H, d, H-1') và 5,67 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 13: tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxy-5-epi-5-floapramixin (B6) và 5-deoxy-5-epi-5-floapramixin (B7)

[Hóa chất 44]



Ví dụ 13-(i): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxy-5-epi-5-floapramixin (B6)

Hợp chất tiêu đề (B6) [1,49g (94% dạng muối TFA)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 12-(iv) sử dụng 12ml dung dịch metanol chứa hợp chất tiêu đề (B3') [2,18g (1,5mmol)] theo ví dụ 12-(iii).

MS (ESI) m/z : 992 ($M+Na$)⁺.

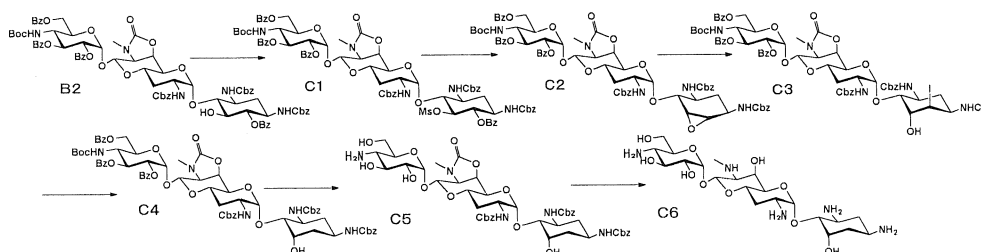
Ví dụ 13-(ii): tổng hợp 5-deoxy-5-epi-5-floapramixin (B7)

Hợp chất tiêu đề (B7) [188mg (49%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 12-(v) sử dụng 766mg (0,71mmol dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (B6) theo ví dụ 13-(i).

MS (ESI) m/z : 542 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 5,33 (1H, d, H-1'), 5,39 (1H, dt, H-5) và 5,67 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 14: tổng hợp 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-O-mesylapramixin (C1), 5,6-anhydro-2'',3'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-

butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-epiapraxyxin (C2), 2'',3'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5,6-diepi-6-iodoapramyxin (C3), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-2'',3'',6''-tri-O-benzoyl-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5-epiapraxyxin (C4), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5-epiapraxyxin (C5) và 6-deoxy-5-epiapraxyxin (C6) [Hóa chất 45]



Ví dụ 14-(i): tổng hợp 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-O-mesylapramyxin (C1)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 1,25g 4-dimetylaminopyridin và 0,33ml mesyl clorua trong đá làm lạnh vào dung dịch chứa 4,16g (2,8mmol) hợp chất tiêu đề (B2) theo ví dụ 12-(ii) đã được hòa tan trong 21ml metylen clorua được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Rửa liên tục dung dịch phản bằng nước, dung dịch kali bisulfat chứa nước 10%, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước. Tiếp theo cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm để thu được 4,31g (98%) hợp chất tiêu đề (C1) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z: 1584 (M+Na)⁺.

Ví dụ 14-(ii): tổng hợp 5,6-anhydro-2'',3'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-epiapraxyxin (C2)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 2,7ml dung dịch NaOMe-metanol 5N vào dung dịch chứa 4,28g (2,7mmol) hợp chất tiêu đề (C1) theo ví dụ 14-(i) hòa tan trong 20ml metanol được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, trung hòa dung dịch phản ứng bằng cách thêm HCl 1N trong đá làm lạnh và cô đặc trong áp suất giảm và rửa bằng nước. Rửa chất rắn thu được bằng isopropyl ete và hòa tan trong 20ml pyridin. Thêm 1,58ml benzoyl clorua vào hỗn hợp, trong đá làm lạnh và đưa hỗn hợp thu được vào phản ứng trong đá làm lạnh trong 35

phút. Thêm nước vào dung dịch phản ứng và phần dư tạo thành sau khi cô đặc trong áp suất giảm được pha loãng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ liên tục bằng nước, dung dịch kali bisulfat chứa nước 10%, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước. Tiếp theo, cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm để thu được 3,60g (98%) hợp chất tiêu đề (C2) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z : 1384 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 14-(iii): tổng hợp 2",3",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5,6-diepi-6-iodoapramyxin (C3)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 1,2g natri iodua và 87mg natri axetat hòa tan trong 1,7ml axit axetic vào dung dịch chứa 3,68g (2,7mmol) hợp chất tiêu đề (C2) theo ví dụ 14-(ii) đã được hòa tan trong 14ml axeton được hồi lưu trong 6 giờ. Thêm etyl axetat vào phần dư thu được bằng cách cô đặc dung dịch phản ứng, và cô đặc lớp hữu cơ sau khi rửa bằng nước để thu được 3,70g (92%) hợp chất tiêu đề (C3) dưới dạng chất rắn không màu.

MS (ESI) m/z : 1512 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 14-(iv): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-2",3",6"-tri-O-benzoyl-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5-epi-6-apramyxin (C4)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 64mg AIBN và 1,5ml tributyltin hydrua vào dung dịch chứa 3,50g (2,4mmol) hợp chất tiêu đề (C3) theo ví dụ 14-(iii) đã được hòa tan trong 15ml dioxin được đưa vào phản ứng trong khí quyển N₂ ở 80°C trong 1,5 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng trong áp suất giảm và làm khô phần cặn tạo thành trong áp suất giảm sau khi rửa bằng isopropyl ete để thu được 2,19g (67%) hợp chất tiêu đề (C4) dưới dạng chất rắn không màu.

MS (ESI) m/z : 1386 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,28-1,51 (11H, m, H-6ax, H-2ax, t-Bu), 1,83-1,98 (3H, m, H-6eq, H-2eq, H-3'eq), 4,82 (1H, d, H-1') và 5,14 (1H, d, H-1").

Ví dụ 14-(v): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5-epi-6-apramyxin (C5)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 0,3ml dung dịch NaOMe-metanol 5N vào dung dịch chứa 2,01g (1,5mmol) hợp chất tiêu đề (C4) theo ví dụ 14-(iv) hòa tan trong 20ml metanol được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Trung hòa

dung dịch phản ứng bằng cách thêm HCl 1N trong đá làm lạnh và cô đặc trong áp suất giảm, và rửa phần cặn bằng nước và tiếp theo rửa bằng isopropyl ete. Hòa tan chất rắn thu được trong 10ml dung dịch TFA-MeOH 90% và đưa hỗn hợp vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng trong áp suất giảm và rửa phần cặn bằng isopropyl ete để thu được 1,43g (90% dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (C5) dưới dạng chất rắn không màu.

MS (ESI) m/z : 974 ($M+Na$)⁺.

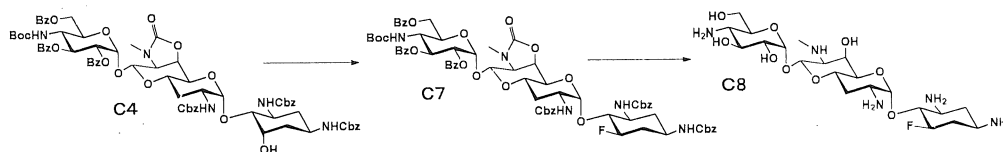
Ví dụ 14-(vi): tổng hợp 6-deoxy-5-epiapramyxin (C6)

Hợp chất tiêu đề (C6) [115mg (47%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 8-(ii) sử dụng 500mg (0,47mmol dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (C5) theo ví dụ 14-(vi).

MS (ESI) m/z : 546 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,70 (1H, ddd, H-6ax), 2,31-2,41 (2H, m, H-2eq và H-6eq), 4,64 (2H, m, H-6' và H-5), 5,32 (1H, d, H-1') và 5,68 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 15: tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-dideoxy-5-floapramyxin (C7) và 5,6-dideoxy-5-floapramyxin (C8)

[Hóa chất 46]



Ví dụ 15-(i): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-dideoxy-5-floapramyxin (C7)

Hợp chất tiêu đề (C7) [995mg (92%)] thu được bằng quy trình tương tự Ví dụ 12-(iii) và (iv) sử dụng 1,07g (0,08mmol) hợp chất tiêu đề (C4) theo ví dụ 14-(iv).

MS (ESI) m/z : 1388 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 15-(ii): tổng hợp 5,6-dideoxy-5-floapramyxin (C8)

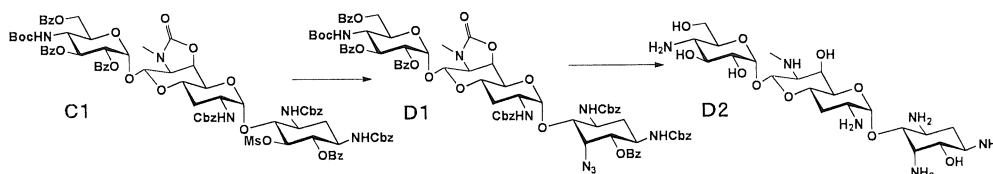
Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 0,13ml NaOMe-metanol 5N vào dung dịch chứa 844mg (0,62mmol) hợp chất tiêu đề (C7) theo ví dụ 15-(i) hòa tan trong 8,4ml metanol được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, trung hòa dung dịch phản ứng bằng cách thêm HCl 1N trong đá làm lạnh và cô đặc trong áp suất giảm và rửa phần cặn bằng nước và tiếp theo rửa bằng isopropyl

ete. Hòa tan phần cặn trong 5ml dung dịch TFA-MeOH 90% và đưa hỗn hợp vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó cô đặc dung dịch phản ứng trong áp suất giảm, rửa phần cặn tạo thành bằng isopropyl ete và hòa tan trong 10ml dioxane-nước 50% và điều chế hỗn hợp bằng cách thêm 0,5ml axit axetic và muối paladi vào dung dịch được đưa vào khử xúc tác trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, trung hòa hỗn hợp bằng NH_4OH và cô đặc dịch lọc sau khi lọc. Hòa tan phần cặn trong nước (3ml) và gia nhiệt đến 110°C và thêm dung dịch kali hydroxit chứa nước 1N (1ml). Đưa hỗn hợp vào phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm HCl chứa nước 1N trong đá làm lạnh và tinh sạch bằng sắc ký trao đổi ion (CG50) để thu được 244mg (63%) hợp chất tiêu đề (C8).

MS (ESI) m/z : 526 ($M+1$)⁺; ^1H NMR (25% $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$, 500 MHz): δ 1,85 (1H, dddd, H-6ax), 2,64 (1H, m, H-6eq), 5,04 (1H, dddd, H-5), 5,48 (1H, d, H-1') và 5,70 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 16: tổng hợp 5-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxy-5-epiapramyxin (D1) và 5-amino-5-deoxy-5-epiapramyxin (D2)

[Hóa chất 47]



Ví dụ 16-(i): tổng hợp 5-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxy-5-epiapramyxin (D1)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 30,1mg NaN_3 vào dung dịch chứa 330mg (0,21mmol) hợp chất tiêu đề (C1) theo ví dụ 14-(i) hòa tan trong 4ml DMF được đưa vào phản ứng ở 100°C trong 6 giờ. Sau đó cô đặc dung dịch phản ứng trong áp suất giảm và rửa phần cặn bằng nước, tinh sạch phần cặn bằng sắc ký cột gel silic oxit (dung môi hiện màu, CHCl_3 : MeOH = 30:1) để thu được 264mg (83%) hợp chất tiêu đề (D1) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

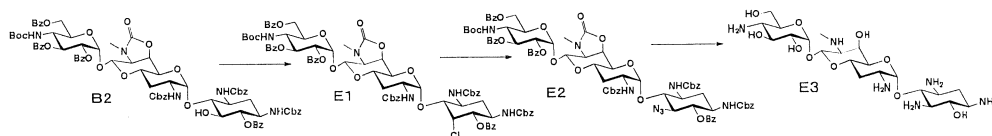
MS (ESI) m/z : 1531 ($M+\text{Na}$)⁺.

Ví dụ 16-(ii): tổng hợp 5-amino-5-deoxy-5-epiapramyxin (D2)

Hợp chất tiêu đề (D2) [47,6mg (52%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 15-(ii) sử dụng 260mg (0,17mmol) hợp chất tiêu đề (D1) theo ví dụ 16-(i). MS (ESI) m/z : 539 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 3,93-4,05 (5H, m, H-2'', -5', -3'', -5 và -5''), 5,36 (1H, d, H-1') và 5,74 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 17: tổng hợp 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-clo-5-deoxy-5-epiapraxyxin (E1), 5-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxyapraxyxin (E2) và 5-amino-5-deoxyapraxyxin (E3)

[Hóa chất 48]



Ví dụ 17-(i): tổng hợp 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-clo-5-deoxy-5-epiapraxyxin (E1)

Dung dịch được điều chế bằng cách thêm 400ml pyridin và tiếp theo thêm 0,17ml (2,1 eq.) sulfuryl clorua trong đá làm lạnh vào dung dịch chứa 1,49g (1,0mmol) hợp chất tiêu đề (B2) theo ví dụ 12-(ii) trong 15ml metylen clorua. Sau 5 phút, đưa dung dịch tạo thành trở lại nhiệt độ phòng và đưa hỗn hợp vào phản ứng trong 1,5 giờ. Sau đó thêm MeOH vào dung dịch phản ứng trong đá làm lạnh, cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm và pha loãng phần dư thu được bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ liên tiếp bằng Na₂SO₃ chứa nước, NaCO₃ chứa nước và nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc trong áp suất giảm để thu được 1,1g (98%) hợp chất tiêu đề (E1) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z : 1523 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 17-(ii): tổng hợp 5-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxyapraxyxin (E2)

Hợp chất tiêu đề (E2) [264mg (83%)] thu được bằng quy trình tương tự ví dụ 16-(i) sử dụng 330mg (0,21mmol) hợp chất tiêu đề (E1) theo ví dụ 17-(i).

MS (ESI) m/z : 1531 ($M+Na$)⁺.

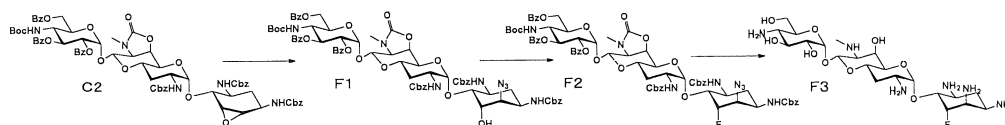
Ví dụ 17-(iii): tổng hợp 5-amino-5-deoxyapraxyxin (E3)

Hợp chất tiêu đề (E3) [47,6mg (52%)] thu được bằng phương pháp tương

tự ví dụ 15-(ii) sử dụng 260mg (0,17mmol) hợp chất tiêu đề (E2) theo ví dụ 17-(ii). MS (ESI) m/z: 539 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 3,93-4,05 (5H, m, H-2'', -5', -3'', -5 và -5''), 5,36 (1H, d, H-1') và 5,74 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 18: Tổng hợp 6-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxy-5,6-diepi-5-epiapraxyxin (F1), 6-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-dideoxy-5,6-diepi-5-floapramyxin (F2) và 6-amino-5,6-dideoxy-5,6-diepi-5-floapramyxin (F3)

[Hóa chất 49]



Ví dụ 18-(i): tổng hợp 6-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-deoxy-5,6-diepi-5-epiapraxyxin (F1)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 43mg NH₄Cl và 72mg NaN₃ vào dung dịch chứa 980mg (0,72mmol) hợp chất tiêu đề (C2) theo ví dụ 14-(ii) hòa tan trong 4ml DMF được đưa vào phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng trong áp suất giảm và rửa phần dư bằng nước. Tinh sạch phần dư bằng sắc ký cột gel silic oxit (dung môi hiện màu, CHCl₃:MeOH = 30:1) để thu được 778mg (77%) hợp chất tiêu đề (F1) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z: 1427 (M+Na)⁺.

Ví dụ 18-(ii): tổng hợp 6-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoyl-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-dideoxy-5,6-diepi-5-floapramyxin (F2)

Hợp chất tiêu đề (F2) [442mg (60%)] thu được bằng phương pháp tương tự Ví dụ 12-(iii) và (iv) sử dụng 730mg (0,52mmol) hợp chất tiêu đề (F1) theo ví dụ 18-(i).

MS (ESI) m/z: 1429 (M+Na)⁺.

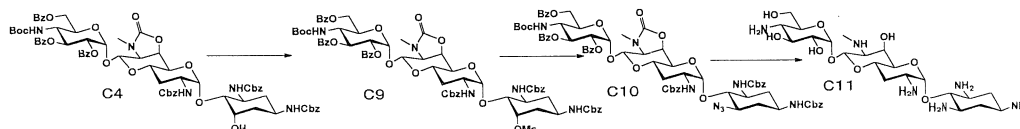
Ví dụ 18-(iii): tổng hợp 6-amino-5,6-dideoxy-5,6-diepi-5-floapramyxin (F3)

Hợp chất tiêu đề (F3) [96,5mg (63%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 15-(ii) sử dụng 400mg (0,28mmol) hợp chất tiêu đề (F2) theo ví dụ 18-(ii). MS (ESI) m/z: 541 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 3,90-4,01 (5H,

m, H-2", -5', -3", -6 và -5"), 5,37 (1H, d, H-1'), 5,51 (1H, m, H-5) và 5,71 (1H, d, H-1").

Ví dụ 19: Tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2",3",6"-tetra-O-benzoyl-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5-epi-5-O-mesylapramyxin (C9), 5-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2",3",6"-tetra-O-benzoyl-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-dideoxyapramyxin (C10) và 5-amino-5,6-dideoxyapramyxin (C11)

[Hóa chất 50]



Ví dụ 19-(i): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2",3",6"-tetra-O-benzoyl-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5-epi-5-O-mesylapramyxin (C9)

Hợp chất tiêu đề (C9) [403mg (85%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 14-(i) sử dụng 450mg (0,33mmol) hợp chất tiêu đề (C4) theo ví dụ 14-(iv).

MS (ESI) m/z: 1464 (M+Na)⁺.

Ví dụ 19-(ii): tổng hợp 5-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-6,2",3",6"-tetra-O-benzoyl-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-dideoxyapramyxin (C10)

Hợp chất tiêu đề (C10) [342mg (88%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 16-(i) sử dụng 401mg (0,28mmol) hợp chất tiêu đề (C9) theo ví dụ 19-(i).

MS (ESI) m/z: 1411 (M+Na)⁺.

Ví dụ 19-(iii): tổng hợp 5-amino-5,6-dideoxyapramyxin (C11)

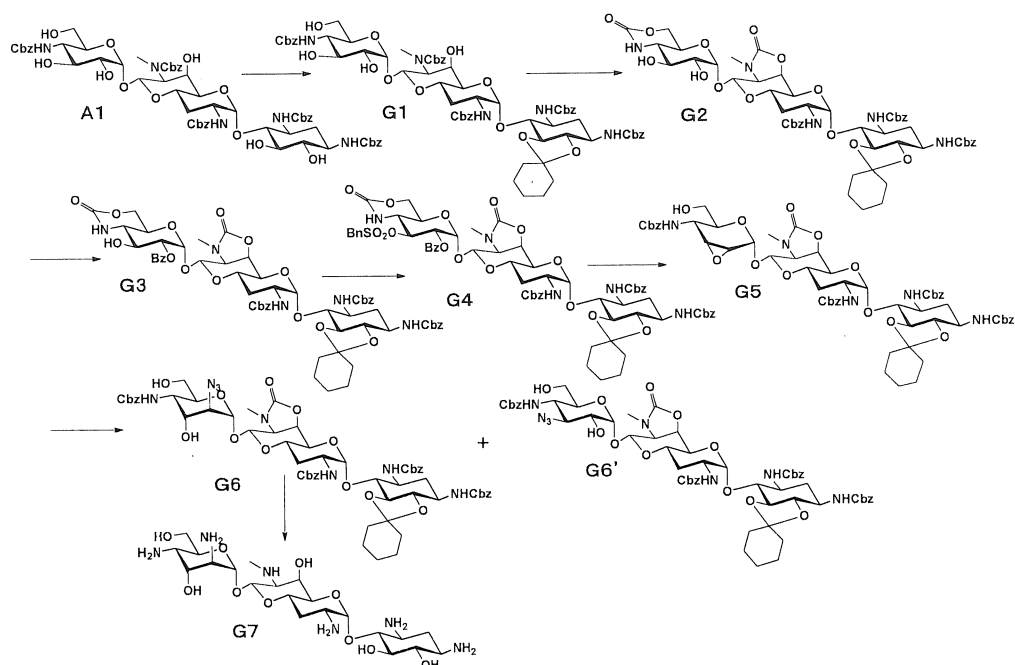
Hợp chất tiêu đề (C11) [54,2mg (88%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 15-(ii) sử dụng 342mg (0,25mmol) hợp chất tiêu đề (C10) theo ví dụ 19-(ii).

MS (ESI) m/z: 523 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,47-1,64 (2H, m, H-2ax và H-6ax), 2,32-2,46 (2H, m, H-2eq và H-6eq), 3,22-3,33 (2H, m, H-1 và H-5), 3,43 (1H, dt, H-2'), 3,52 (1H, t, H-4), 5,42 (1H, d, H-1') và 5,76 (1H, d, H-1").

Ví dụ 20: tổng hợp 1,3,2',7',4"-pentakis-N-(benzyloxycarbonyl)-5,6-O-xyclohexylidenapramyxin (G1), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-

carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexylidenapramyxin (G2), 2''-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexylidenapramyxin (G3), 2''-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-3''-O-benzylsulfonyl-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexylidenapramyxin (G4), 2'',3''-anhydro-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3''-epiapramyxin (G5), 2''-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4'',N-6''-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-2'',3''-diepiapramyxin (G6), 3''-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3''-deoxyapramyxin (G6') và 2''-amino-2''-deoxy-2'',3''-diepiapramyxin (G7)

[Hóa chất 51]



Ví dụ 20-(i): tổng hợp 1,3,2',7',4''-pentakis-N-(benzyloxycarbonyl)-5,6-O-xyclohexylidenapramyxin (G1)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 1,0g axit p-toluensulfonic monohydrat và 20ml 1,1-dimetoxyxyclohexan vào dung dịch chứa 20,0g (16,5mmol) của hợp chất được thể hiện bởi công thức (A1) hòa tan trong 100 ml DMF được đưa vào phản ứng ở 60°C trong 4 giờ. Trung hòa dung dịch phản ứng bằng cách thêm trietylamin và pha loãng phần cần thu được bằng cách cô đặc trong áp suất giảm với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và cô đặc, và hòa tan phần cần trong 200ml dioxan. Dung

dịch tạo thành đã được điều chế bằng cách thêm 100ml axit axetic chứa nước 20% vào dung dịch được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng trong áp suất giảm và kết tinh phần cặn với metanol để thu được 17,7g (83%) hợp chất tiêu đề (G1).

MS (ESI) m/z : 1312 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 20-(ii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,6"-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexylidenapramyxin (G2)

Hợp chất tiêu đề (G2) [12,2g (92%)] dạng chất rắn không màu thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 1-(ii) sử dụng 16,0g (12,4mmol) hợp chất tiêu đề (G1) theo ví dụ 20-(i).

MS(ESI) m/z : 1096 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 20-(iii): tổng hợp 2"-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,6"-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexylidenapramyxin (G3)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 2ml (1,5 eq.) benzoyl clorua vào dung dịch chứa 12,0g (11,3mmol) hợp chất tiêu đề (G2) theo ví dụ 20-(ii) hòa tan trong 60ml pyridin được xử lý bằng phương pháp tương tự ví dụ 12-(ii) để thu được 12,7g (96%) hợp chất tiêu đề (G3) dưới dạng chất rắn không màu.

MS (ESI) m/z : 1200 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 20-(iv): tổng hợp 2"-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-3"-O-benzylsulfonyl-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,6"-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexylidenapramyxin (G4)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 2,85g benzylsulfonyl clorua ở -10 đến 0°C vào dung dịch chứa 12,0g (10,2mmol) hợp chất tiêu đề (G3) theo ví dụ 20-(iii) hòa tan trong 60ml pyridin được đưa vào phản ứng ở cùng nhiệt độ phòng như nêu ở trên trong 1 giờ. Sau đó thêm nước vào dung dịch phản ứng, pha loãng phần dư thu được bằng cách cô đặc trong áp suất giảm với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ liên tiếp bằng KHSO₄ chứa nước 5%, NaHCO₃ chứa nước 5% và nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc trong áp suất giảm để thu được 12,9g (93%) hợp chất tiêu đề (G4) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z : 1377 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 20-(v): Tổng hợp 2",3"-anhydro-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-epiapramyxin (G5)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 27ml (3eq) dung dịch rượu NaOBn-benzyl 1N vào dung dịch chứa 12,5g (9,2mmol) hợp chất tiêu đề (G4) theo ví dụ 20-(iv) hòa tan trong 100ml cloform được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Trung hòa dung dịch phản ứng bằng axit clohydric 1N sau đó thêm nước, và rửa lớp hữu cơ bằng nước và cô đặc trong áp suất giảm. Lọc kết tủa tạo thành sau khi thêm isopropyl ete vào phần dư, và làm khô để thu được 10,1g (94%) hợp chất tiêu đề (G5).

MS (ESI) m/z: 1186 (M+Na)⁺.

Ví dụ 20-(vi): tổng hợp 2''-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-2''-deoxy-2'',3''-

diepiapramyxin (G6) và 3''-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3''-deoxyapramyxin (G6')

Hợp chất tiêu đề (G6) [452mg (21%)] và (G6') [1,16g (53%)] dạng chất rắn không màu được thêm vào bằng phương pháp tương tự ví dụ 18-(i) sử dụng 2,05g (1,8mmol) hợp chất tiêu đề (G5) theo ví dụ 20-(v).

MS (ESI) m/z: (G6), 1229 (M+Na)⁺, (G6'), 1229 (M+Na)⁺.

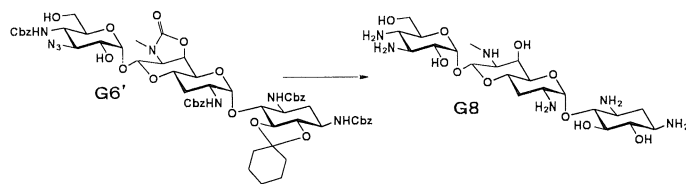
Ví dụ 20-(vii): tổng hợp 2''-amino-2''-deoxy-2'',3''-diepiapramyxin (G7)

Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 402mg (0,33mmol) hợp chất tiêu đề (G6) theo ví dụ 20-(vi) trong axit axetic chứa nước 80% được đưa vào phản ứng ở 80°C trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm và hòa tan phần cặn trong 10ml dioxan-nước 50%. Hỗn hợp được điều chế bằng cách thêm 0,5ml axit axetic và muối paladi vào dung dịch được đưa vào khử xúc tác trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, trung hòa hỗn hợp bằng NH₄OH và cô đặc dịch lọc trong áp suất giảm sau khi lọc. Hòa tan phần cặn trong nước (3ml) và gia nhiệt đến 110°C và thêm dung dịch kali hydroxit chứa nước 1N (3ml). Đưa hỗn hợp tạo thành vào phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm HCl chứa nước 1N trong đá làm lạnh và tinh sạch bằng sắc ký trao đổi ion (CG50) để thu được 66,5mg (37%) hợp chất tiêu đề (G7).

MS (ESI) m/z: 539 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3,28 (1H, dd, J = 3,5 và 9,5Hz, H-4''), 4,18 (1H, dd, J = 3,5 và 4Hz, H-3''), 3,34 (1H, dd, J = 2 và 4Hz, H-2''), 5,31 (1H, d, J = 2Hz, H-1'') và 5,38 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1').

Ví dụ 21: tổng hợp 3''-amino-3''-deoxyapramyxin (G8)

[Hóa chất 52]

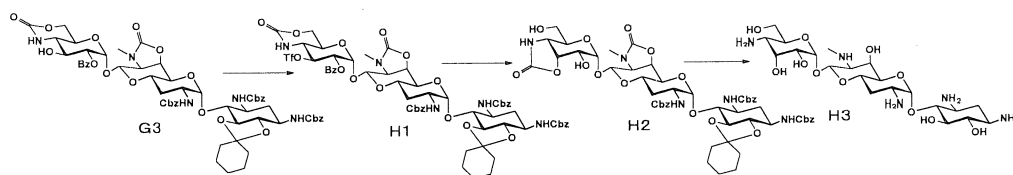


Hợp chất tiêu đề (G8) [125mg (51%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 20-(viii) sử dụng 551mg (0,46mmol) hợp chất tiêu đề (G6') theo ví dụ 20-(vi).

MS (ESI) m/z : 539 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3,18 (1H, t, 10Hz, H-3"), 3,76 (1H, dd, $J = 4$ và 10Hz, H-2"), 5,42 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, H-1') và 5,60 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1").

Ví dụ 22: tổng hợp 2"-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,6"-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-triflometansulfonylapramyxin (H1), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,3"-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-epiapramyxin (H2) và 3"-epiapramyxin (H3)

[Hóa chất 53]



Ví dụ 22-(i): tổng hợp 2"-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,6"-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-triflometansulfonylapramyxin (H1)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 2ml pyridin và 0,95ml triflometansulfonic anhydrit trong đá làm lạnh vào dung dịch chứa 4,55g (3,87 mmol) hợp chất tiêu đề (G3) theo ví dụ 20-(iii) trong 50ml metylen clorua được đưa vào phản ứng trong đá làm lạnh trong 1 giờ. Rửa liên tiếp dung dịch phản ứng bằng KHSO₄ chứa 10%, NaHCO₃ chứa 5% và nước tiếp đó là cô đặc trong áp suất giảm để thu được 4,99g (98%) hợp chất tiêu đề (H1) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z : 1332 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 22-(ii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,3"-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-epiapramyxin (H2)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 2,33g xesi axetat vào dung dịch chứa 4,67g (3,57mmol) hợp chất tiêu đề (H1) theo ví dụ 22-(i) hòa tan trong 25ml DMF được đưa vào phản ứng ở 80°C trong 3 giờ. Thêm etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và rửa hỗn hợp tạo thành bằng nước và cô đặc trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong 30ml cloform và thêm 1ml dung dịch NaOMe-metanol 5N, và đưa hỗn hợp tạo thành vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng trong áp suất giảm sau khi trung hòa bằng axit clohydric 1N, và tinh sạch bằng sắc ký cột gel silic oxit (dung môi hiện màu, CHCl₃:MeOH = 30:1) để thu được 2,75g (72%) hợp chất tiêu đề (H2).

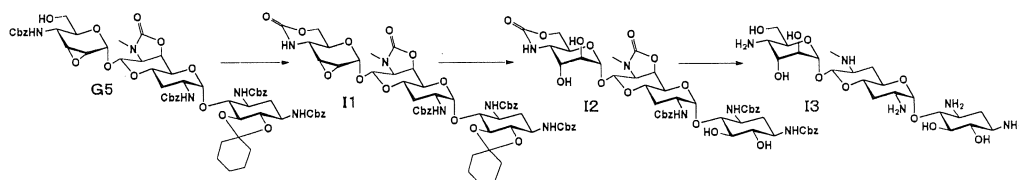
MS (ESI) m/z: 1096 (M+Na)⁺.

Ví dụ 22-(iii): tổng hợp 3"-epiapraxyxin (H3)

Hợp chất tiêu đề (H3) [115mg (52%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 20-(viii) sử dụng 440mg (0,41mmol) hợp chất tiêu đề (H2) theo ví dụ 22-(ii). MS (ESI) m/z: 540 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 4,18 (1H, t, J = 3Hz, H-3"), 5,32 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1') và 5,46 (1H, d, J = 4,5Hz, H-1").

Ví dụ 23: tổng hợp 2",3"-anhydro-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,6"-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexylidenapraxyxin (I1), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,6"-O-carbonyl-2",3"-diepiapraxyxin (I2) và 2",3"-diepiapraxyxin (I3)

[Hóa chất 54]



Ví dụ 23-(i): tổng hợp 2",3"-anhydro-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,6"-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexylidenapraxyxin (I1)

Hợp chất tiêu đề (I1) [1,38g (93%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 1-(ii) sử dụng 1,63g (1,40mmol) hợp chất tiêu đề (G5) theo ví dụ 20-(v).

MS (ESI) m/z: 1078 (M+Na)⁺.

Ví dụ 23-(ii): Tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4"-N,6"-O-carbonyl-2",3"-diepiapraxyxin (I2)

Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 622mg (0,58mmol) hợp chất tiêu đề (I1) theo ví dụ 23-(i) trong axit axetic chứa nước 80% được đưa vào phản ứng ở 80°C

trong 0,5 giờ. Sau khi cô đặc dung dịch phản ứng trong áp suất giảm, rửa phần cặn tạo thành bằng isopropyl ete và làm khô để thu được 548mg (95%) hợp chất tiêu đề (I2).

MS (ESI) m/z : 1016 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 23-(iii): Tổng hợp 2",3"-diepiapramyxin (I3)

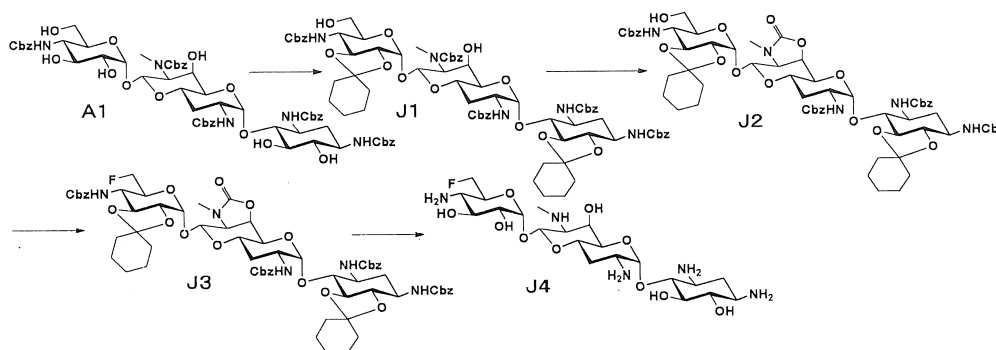
Hợp chất tiêu đề (I3) [226mg (68%)] thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 8-(ii) sử dụng 600mg (0,60mmol) hợp chất tiêu đề (I2) theo ví dụ 23-(ii).

MS (ESI) m/z : 540 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3,27 (1H, dd, $J = 3$ và 10Hz, H-4"), 4,05~4,18 (3H, m, H-4', -2", -3"), 5,38 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, H-1') và 5,40 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, H-1").

[0334]

Ví dụ 24: tổng hợp 1,3,2',7',4"-pentakis-N-(benzyloxycarbonyl)-5,6:2",3"-di-O-xyclohexylidenapramyxin (J1), 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6:2",3"-di-O-xyclohexylidenapramyxin (J2), 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6:2",3"-di-O-xyclohexyliden-6"-deoxy-6"-floapramyxin (J3) và 6"-deoxy-6"-floapramyxin (J4)

[Hóa chất 55]



Ví dụ 24-(i): tổng hợp 1,3,2',7',4"-pentakis-N-(benzyloxycarbonyl)-5,6:2",3"-di-O-xyclohexylidenapramyxin (J1)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 250mg monohidrat của axit p-toluensulfonic và 5ml 1,1-dimetyoxycyclohexan vào dung dịch 5,0g (4,13mmol) của hợp chất được thể hiện bởi công thức (A1) hòa tan trong 25ml DMF được đưa vào phản ứng trong áp suất giảm ở 60°C trong 4 giờ. Trung hòa dung dịch phản ứng bằng cách thêm trietylamin và phần cặn thu được bằng cách cô đặc trong áp suất giảm được pha loãng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và phần cặn thu được bằng cách cô đặc được hòa tan trong 50ml dioxan. Hỗn hợp được điều chế bằng cách thêm 25ml axit axetic chứa nước 20% vào dung dịch này được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong

18 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng và rửa phần cặn bằng isopropyl ete, và làm khô để thu được 5,55g (98%) hợp chất tiêu đề (J1).

[0336]

MS (ESI) m/z : 1392 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 24-(ii): tổng hợp 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6:2'',3''-di-O-xyclohexylidenapramyxin (J2)

Hợp chất tiêu đề (J2) [4,61g (93%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(ii) sử dụng 5,40g (3,94mmol) hợp chất tiêu đề (J1) theo ví dụ 24-(i).

MS (ESI) m/z : 1284 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 24-(iii): tổng hợp 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6:2'',3''-di-O-xyclohexyliden-6''-deoxy-6''-floapramyxin (J3)

Hợp chất tiêu đề (J3) [896mg (92%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 12-(iii) và (iv) sử dụng 977mg (0,77mmol) hợp chất tiêu đề (J2) theo ví dụ 24-(ii).

MS (ESI) m/z : 1286 ($M+Na$)⁺.

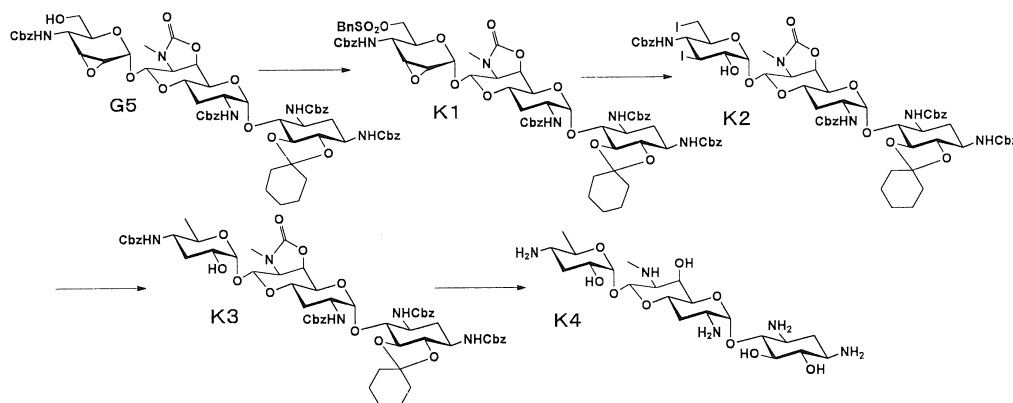
Ví dụ 24-(iv): tổng hợp 6''-deoxy-6''-floapramyxin (J4)

Hợp chất tiêu đề (J4) [133mg (55%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 20-(viii) sử dụng 565mg (0,45mmol) hợp chất tiêu đề (J3) theo ví dụ 24-(iii).

MS (ESI) m/z : 542 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 3,85-4,05 (2H, m, H-6''), 5,32 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, H-1') và 5,46 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'').

Ví dụ 25: tổng hợp 2'',3''-anhydro-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-6''-O-benzylsulfonyl-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3''-epiapramyxin (K1), 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3'',6''-dideoxy-3'',6''-diiodoapramyxin (K2), 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3'',6''-dideoxyapramyxin (K3) và 3'',6''-dideoxyapramyxin (K4)

[Hóa chất 56]



Ví dụ 25-(i): tổng hợp 2",3"-anhydro-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-6"-O-benzylsulfonyl-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-epiapramyxin (K1)

Hợp chất tiêu đề (K1) [926mg (96%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 20-(iv) sử dụng 850mg (0,73mmol) hợp chất tiêu đề (G5) theo ví dụ 20-(v).

MS (ESI) m/z: 1340 (M+Na)⁺.

Ví dụ 25-(ii): tổng hợp 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3",6"-dideoxy-3",6"-diidoapramyxin (K2)

Hợp chất tiêu đề (K2) [889mg (93%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iii) sử dụng 900mg (0,68mmol) hợp chất tiêu đề (K1) theo ví dụ 25-(i).

MS (ESI) m/z: 1424 (M+Na)⁺.

Ví dụ 25-(iii): tổng hợp 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3",6"-dideoxyapramyxin (K3)

Hợp chất tiêu đề (K3) [645mg (92%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iv) sử dụng 850mg (0,61mmol) hợp chất tiêu đề (K2) theo ví dụ 25-(ii).

MS (ESI) m/z: 1172 (M+Na)⁺.

Ví dụ 25-(iv): tổng hợp 3",6"-dideoxyapramyxin (K4)

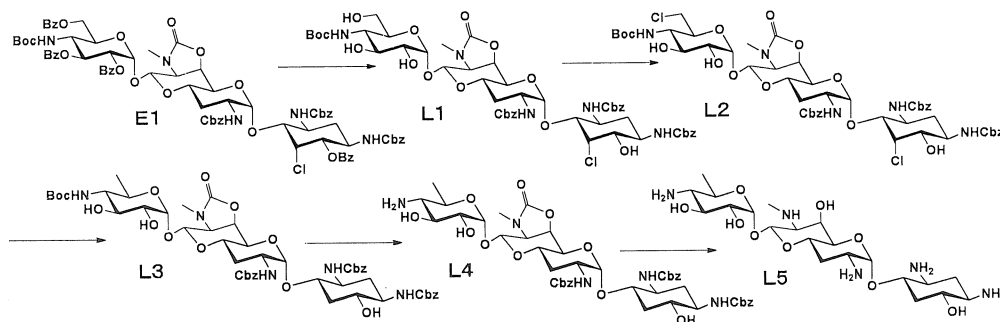
Hợp chất tiêu đề (K4) [155mg (59%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 20-(viii) sử dụng 600mg (0,52mmol) hợp chất tiêu đề (K3) theo ví dụ 25-(iii).

MS (ESI) m/z: 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,47 (3H, d, CH₃-6"), 1,99 (1H, q, H-3"ax), 2,27 (1H, dt, H-3"eq), 5,31 (1H, d, H-1') và 5,72

(1H, d, H-1").

Ví dụ 26: tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5-clo-5-deoxy-5-epiapramyxin (L1), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6"-diclo-5,6"-dideoxy-5-epiapramyxin (L2), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6"-dideoxyapramyxin (L3), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6"-dideoxyapramyxin (L4) và 5,6"-dideoxyapramyxin (L5)

[Hóa chất 57]



Ví dụ 26-(i): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5-clo-5-deoxy-5-epiapramyxin (L1)

Dung dịch điều chế bằng cách thêm 3ml NaOMe-metanol 5N vào 100mg dung dịch (0,067mmol) hợp chất tiêu đề (E1) theo ví dụ 17-(i) hòa tan trong 2ml metanol được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách thêm HCl 1N và cô đặc dưới điều kiện áp suất giảm và phần cặn được rửa bằng nước. Phần cặn tiếp tục được rửa bằng ete isopropyl và làm khô để thu được 65,9mg (91%) hợp chất tiêu đề (L1) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) m/z: 1108 (M+Na)⁺.

Ví dụ 26-(ii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6"-diclo-5,6"-dideoxy-5-epiapramyxin (L2)

Dung dịch điều chế bằng cách thêm 1,1ml pyridin, 6,7ml cacbon tetrachlorua và 1,81g triphenylphosphin vào dung dịch chứa 1,50g (1,38mmol) hợp chất tiêu đề (L1) theo ví dụ 26-(i) hòa tan trong 30ml THF được đưa vào phản ứng ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch KHSO₄ chứa nước 5%, NaHCO₃ chứa

nước 5% và nước muối và được làm khô bằng Na_2SO_4 sau khi cô đặc. Phần cặn được tinh sạch bằng cột sắc ký silica gel (dung môi hiện màu, CHCl_3 :axeton = 1:1) để thu được 1,10g (72%) hợp chất tiêu đề (L2) dưới dạng chất rắn không màu.

MS (ESI) m/z : 1126 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Ví dụ 26-(iii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4"-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6"-dideoxyapramyxin (L3)

Hợp chất tiêu đề (L3) [184mg (98%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iv) sử dụng 200mg (0,18mmol) hợp chất tiêu đề (L2) theo ví dụ 26-(ii).

MS (ESI) m/z : 1058 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Ví dụ 26-(iv): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6"-dideoxyapramyxin (L4)

Hợp chất tiêu đề (L4) [147mg (79% dưới dạng muối TFA)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(vi) sử dụng 184mg (0,17mmol) hợp chất tiêu đề (L3) theo ví dụ 26-(iii).

MS (ESI) m/z : 936 ($\text{M}+1$)⁺.

Ví dụ 26-(v): tổng hợp 5,6"-dideoxyapramyxin (L5)

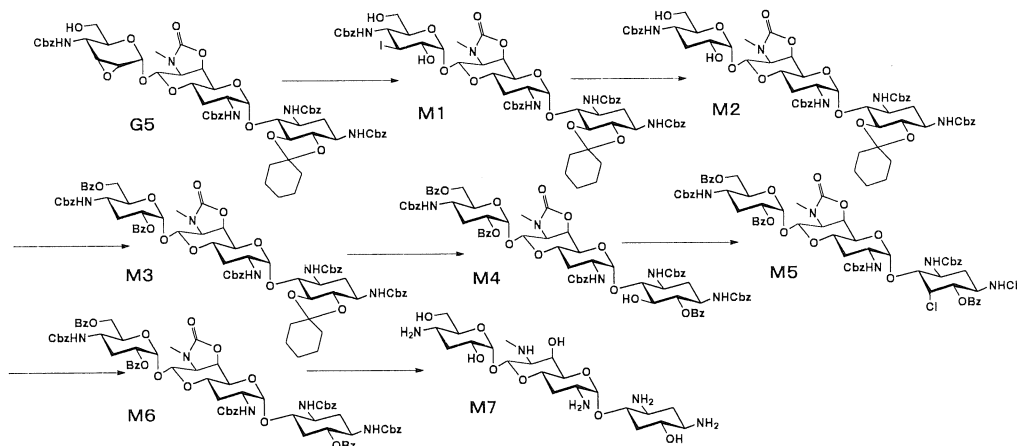
Hợp chất tiêu đề (L5) [19,0mg (67%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 8-(ii) sử dụng 91,1mg (0,087mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (L4) theo ví dụ 26-(iv).

MS (ESI) m/z : 508 ($\text{M}+1$)⁺; ¹H NMR ($\text{DCI-D}_2\text{O}$, 500 MHz): δ 1,27 (3H, d, CH_3 -6"), 1,42 (1H, q, H-5ax), 2,61 (1H, ddd, H-5eq), 5,29 (1H, d, H-1') và 5,37 (1H, d, H-1").

Ví dụ 27: tổng hợp 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-deoxy-3"-iodoapramyxin (M1), 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-deoxyapramyxin (M2), 2",6"-di-O-benzoyl-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-deoxyapramyxin (M3), 5,2",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3"-deoxyapramyxin (M4), 5,2",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-clo-5,3"-dideoxy-5-epiapramyxin (M5), 5,2",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2',4"-tetrakis-N-

(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,3"-dideoxyapramyxin (M6) và 5,3"-dideoxyapramyxin (M7)

[Hóa chất 58]



Ví dụ 27-(i): tổng hợp 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-deoxy-3"-iodoapramyxin (M1)

Hợp chất tiêu đề (M1) [10,2g (93%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iii) sử dụng 9,92g (8,53mmol) hợp chất tiêu đề (G5) theo ví dụ 20-(v).

MS (ESI) m/z: 1314 (M+Na)⁺.

Ví dụ 27-(ii): tổng hợp 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-deoxyapramyxin (M2)

Hợp chất tiêu đề (M2) [8,08g (90%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iv) sử dụng 10,0g (7,74mmol) hợp chất tiêu đề (M1) theo ví dụ 27-(i).

MS (ESI) m/z: 1188 (M+Na)⁺.

Ví dụ 27-(iii): tổng hợp 2",6"-di-O-benzoyl-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-O-xyclohexyliden-3"-deoxyapramyxin (M3)

Hợp chất tiêu đề (M3) [11,2g (97%)] dạng chất rắn không màu thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 12-(ii) sử dụng 50ml dung dịch pyridin của hợp chất tiêu đề (M2) [9,80g (8,4mmol)] theo ví dụ 27-(ii) và 4ml (3eq.) benzoyl clorua.

MS (ESI) m/z: 1396 (M+Na)⁺.

Ví dụ 27-(iv): tổng hợp 5,2",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2',4"-tetrakis-N-

(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3"-deoxyapramyxin (M4)

Dung dịch điều chế bằng cách hòa tan 11,0g (8mmol) hợp chất tiêu đề (M3) theo ví dụ 27-(iii) trong 50ml axit axetic 80% trong nước được đưa vào phản ứng ở 80°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc và lớp hữu cơ được trung hòa bằng NaHCO_3 sau khi phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat, và tiếp tục được rửa bằng nước và cô đặc. Tiếp đó, dung dịch điều chế bằng cách hòa tan phần cặn trong 50ml pyridin và thêm 3,7ml (4eq.) benzoyl clorua vào hỗn hợp đang lạnh đã được đưa vào phản ứng đang lạnh đá trong 35 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc sau khi thêm nước và phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng bằng KHSO_4 chứa nước 5%, NaHCO_3 chứa nước 5% và nước và cô đặc để thu được 11,1g (99%) hợp chất tiêu đề (M4) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z: 1420 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Ví dụ 27-(v): tổng hợp 5,2",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-clo-5,3"-dideoxy-5-epiapramyxin (M5)

Hợp chất tiêu đề (M5) [904mg (90%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 17-(i) sử dụng 1,00g (0,71mmol) hợp chất tiêu đề (M4) theo ví dụ 27-(iv).

MS (ESI) m/z: 1438 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Ví dụ 27-(vi): tổng hợp 5,2",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,3"-dideoxyapramyxin (M6)

Hợp chất tiêu đề (M6) [762mg (89%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iv) sử dụng 880mg (0,62mmol) hợp chất tiêu đề (M5) theo ví dụ 27-(v).

MS (ESI) m/z: 1404 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Ví dụ 27-(vii): tổng hợp 5,3"-dideoxyapramyxin (M7)

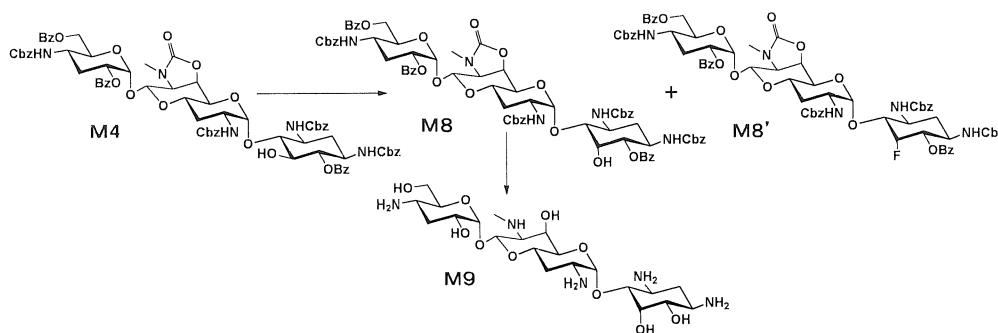
Dung dịch điều chế bằng cách thêm 0,2ml NaOMe-metanol 5N vào dung dịch 750mg (0,54mmol) hợp chất tiêu đề (M6) theo ví dụ 27-(vi) hòa tan trong 10ml metanol được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1N và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong 10ml 1,4-dioxan 50% trong nước. Hỗn hợp được điều chế bằng cách thêm 0,5ml axit axetic và muối paladi được đưa

vào khử xúc tác trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng NH_4OH và lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần cặn được hòa tan trong 5ml nước và làm nóng đến 110°C và 5ml dung dịch kali hydroxit 1N được thêm vào. Hỗn hợp thu được được làm nóng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách thêm HCl chứa nước 1N dạng lạnh đá và được tinh sạch bằng sắc ký trao đổi ion (CG50) để thu được 121mg (44%) hợp chất tiêu đề (M7).

MS (ESI) m/z : 508 ($M+1$)⁺; ^1H NMR (25% $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$, 500 MHz) : δ 1,66 (1H, q, H-5ax), 1,98 (1H, q, H-3''ax), 2,30 (1H, dt, H-3'' eq), 2,68-2,75 (4H, m, H-5eq và 7'-NMe), 5,30 (1H, d, H-1') và 5,69 (1H d, H-1'').

Ví dụ 28: tổng hợp 5,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-3''-deoxy-5-epiapramyxin (M8), 5,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,3''-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin (M8') và 3''-deoxy-5-epiapramyxin (M9)

[Hóa chất 59]



Ví dụ 28-(i): tổng hợp 5,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-3''-deoxy-5-epiapramyxin (M8) và 5,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,3''-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin (M8')

Hợp chất tiêu đề (M8) [1,12g (56%)] và (M8') [445mg (22%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 12-(iii) sử dụng 2,01g (1,43mmol) hợp chất tiêu đề (M4) theo ví dụ 27-(iv).

MS (ESI) m/z : (M8), 1420 ($M+\text{Na}$)⁺; (M8'), 1422 ($M+\text{Na}$)⁺.

Ví dụ 28-(ii): tổng hợp 3''-deoxy-5-epiapramyxin (M9)

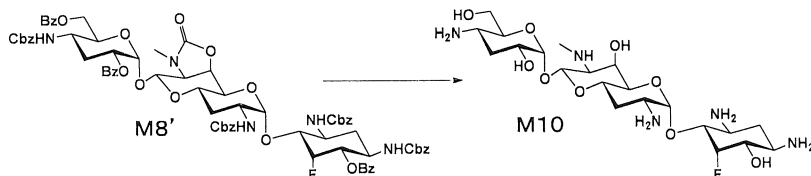
Hợp chất tiêu đề (M9) [78,6mg (52%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(vii) sử dụng 410mg (0,29mmol) hợp chất tiêu đề (M8) theo ví dụ

28-(i).

MS (ESI) m/z : 524 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,95 (1H, q, J = 12,5Hz, H-3''ax), 2,27 (1H, dt, J = 4 và 12,5Hz, H-3''eq), 4,51 (1H, t, J = 2,5Hz, H-5), 5,21 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1') và 5,51 (1H, d, J = 4Hz, H-1'').

Ví dụ 29: tổng hợp 5,3''-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin (M10)

[Hóa chất 60]



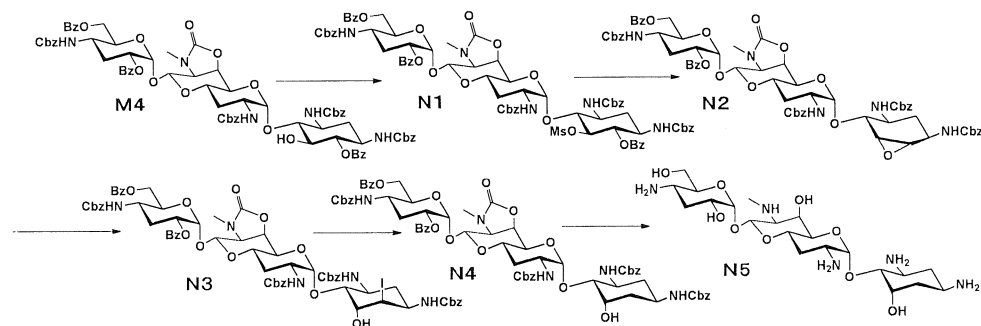
Hợp chất tiêu đề (M10) [70,5mg (50%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(vii) sử dụng 380mg (0,27mmol) hợp chất tiêu đề (M8') theo ví dụ 28-(i).

MS (ESI) m/z : 526 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,95 (1H, q, J = 12,5Hz, H-3''ax), 2,30 (1H, dt, J = 4 và 12,5Hz, H-3''eq), 5,28 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1'), 5,35 (1H, br d, J = 55Hz, H-5) và 5,51 (1H, d, J = 4Hz, H-1'').

Ví dụ 30: tổng hợp 5,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-

(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3''-deoxy-5-O-mesylapramyxin (N1), 5,6-anhydro-2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3''-deoxy-5-epiapramyxin (N2), 2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6,3''-dideoxy-5,6-diepi-6-iodoapramyxin (N3), 2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6,3''-dideoxy-5-epiapramyxin (N4), và 6,3''-dideoxy-5-epiapramyxin (N5)

[Hóa chất 61]



Ví dụ 30-(i): tổng hợp 5,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-

(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3''-deoxy-5-O-mesylapramyxin (N1)

Hợp chất tiêu đề (N1) [2,31g (97%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(i) sử dụng 2,25g (1,61mmol) hợp chất tiêu đề (M4) theo ví dụ 27-(v). MS (ESI) m/z: 1498 (M+Na)⁺.

Ví dụ 30-(ii): tổng hợp 5,6-anhydro-2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3''-deoxy-5-epiapraxyxin (N2)

Hợp chất tiêu đề (N2) [1,46g (82%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(ii) sử dụng 2,02g (1,40mmol) hợp chất tiêu đề (N1) theo ví dụ 30-(i). MS (ESI) m/z: 1298 (M+Na)⁺.

Ví dụ 30-(iii): tổng hợp 2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6,3''-dideoxy-5,6-diepi-6-iodoapraxyxin (N3)

Hợp chất tiêu đề (N3) [1,37g (92%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iii) sử dụng 1,35g (1,06mmol) hợp chất tiêu đề (N2) theo ví dụ 30-(ii).

MS (ESI) m/z: 1426 (M+Na)⁺.

Ví dụ 30-(iv): tổng hợp 2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6,3''-dideoxy-5-epiapraxyxin (N4)

Hợp chất tiêu đề (N4) [331mg (88%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iv) sử dụng 417mg (0,29mmol) hợp chất tiêu đề (N3) theo ví dụ 30-(iii).

MS (ESI) m/z: 1300 (M+Na)⁺.

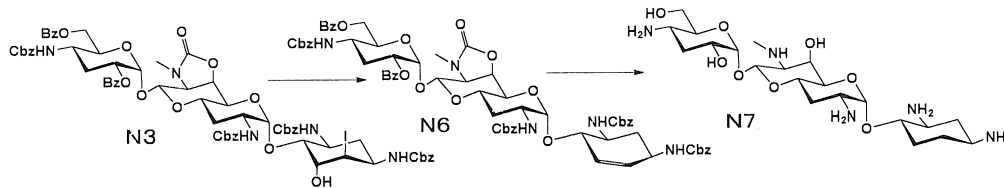
Ví dụ 30-(v): tổng hợp 6,3''-dideoxy-5-epiapraxyxin (N5)

Hợp chất tiêu đề (N5) [66,8mg (55%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(vii) sử dụng 310mg (0,24mmol) hợp chất tiêu đề (N4) theo ví dụ 30-(iv).

MS (ESI) m/z: 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,37 (1H, q, J = 12,5Hz, H-6ax), 1,62 (1H, t, J = 12,5Hz, H-6eq), 1,93 (1H, q, J = 12,5Hz, H-3''ax), 2,33 (1H, dt, J = 4 và 12,5Hz, H-3''eq), 4,57 (2H, br s, H-5 và H-6'), 5.24 (1H, d, J = 3Hz, H-1') và 5.50 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1'').

Ví dụ 31: tổng hợp 2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6,3''-trideoxy-5-enoapraxyxin (N6) và 5,6,3''-trideoxyapraxyxin (N7)

[Hóa chất 62]



Ví dụ 31-(i): tổng hợp 2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-

(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6,3''-trit oxy-5-enoapramyxin (N6)

Dung dịch điều chế bằng cách thêm 200mg benzyloxycarbonyl clorua ở -10 đến 0°C vào dung dịch chứa 952mg (0,67mmol) hợp chất tiêu đề (N3) theo ví dụ 30-(iii) hòa tan trong 5ml pyridin được đưa vào phản ứng ở cùng nhiệt độ như được đề cập ở trên trong 1 giờ. Sau đó, 0,5ml nước được thêm vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được làm nóng ở 80°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và kết tủa thu được từ việc thêm nước được lọc. Sau đó, kết tủa được tinh sạch bằng cột sắc ký silica gel (dung môi hiện màu, CHCl₃:MeOH = 30:1) để thu được 578mg (67%) hợp chất tiêu đề (N6).

MS (ESI) m/z: 1282 (M+Na)⁺.

Ví dụ 31-(ii): tổng hợp 5,6,3''-trideoxyapramyxin (N7)

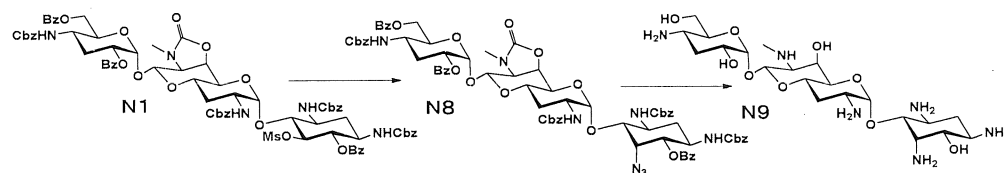
Hợp chất tiêu đề (N7) [81,3mg (61%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(vii) sử dụng 480mg (0,27mmol) hợp chất tiêu đề (N6) theo ví dụ 31-(i).

MS (ESI) m/z: 492 (M+1)⁺. ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,60 (1H, q, J = 12,5Hz, H-6ax), 1,65 (1H, q, J = 12Hz, H-5ax), 1,95 (1H, q, J = 12,5Hz, H-3''ax), 2,20-2,32 (2H, m, H-6eq và H-3'' eq), 2,29 (1H, m, H-6eq), 5,37 (1H, d, J=3,6 Hz, H-1') và 5,69 (1H, d, J=3,9 Hz, H-1'').

Ví dụ 32: tổng hợp 5-azit-2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-

(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,3''-dideoxy-5-epiapramyxin (N8) và 5-amino-5,3''-dideoxy-5-epiapramyxin (N9)

[Hóa chất 63]



Ví dụ 32-(i): tổng hợp 5-azit-2'',6''-di-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-

(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,3''-dideoxy-5-epiapramyxin (N8)

Hợp chất tiêu đề (N8) [375mg (70%)] thu được bằng phương pháp tương tự

như ví dụ 16-(i) sử dụng 552mg (0,37mmol) hợp chất tiêu đề (N1) theo ví dụ 30-(i).

MS (ESI) m/z : 1445 ($M+Na$)⁺.

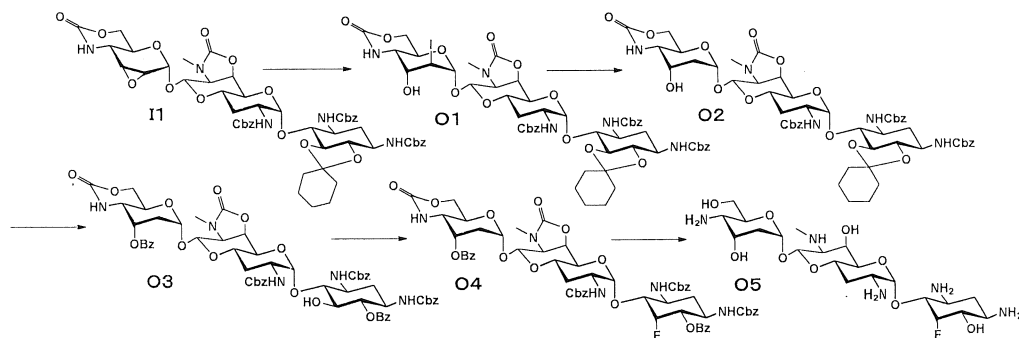
Ví dụ 32-(ii): tổng hợp 5-amino-5,3"-dideoxy-5-epiapramyxin (N9)

Hợp chất tiêu đề (N9) [66,8mg (55%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(vii) sử dụng 322mg (0,23mmol) hợp chất tiêu đề (N8) theo ví dụ 32-(i).

MS (ESI) m/z : 523 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,95 (1H, q, $J = 12,5$ Hz, H-3"ax), 2,30 (1H, dt, $J = 4$ và 12,5Hz, H-3"eq), 3,93-4,05 (5H, m, H-2", -5', -3", -5 và -5"), 5,36 (1H, d, $J=3,6$ Hz, H-1') và 5,73 (1H, d, $J=3,9$ Hz, H-1").

Ví dụ 33: tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,6"-O-cacbonyl-2"-deoxy-2",3"-diepi-5,6-O-xyclohexyliden-3"-iodoapramyxin (O1), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,6"-O-cacbonyl-2"-deoxy-5,6-O-xyclohexyliden-3"-epiapramyxin (O2), 6,3"-di-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,6"-O-cacbonyl-2"-deoxy-3"-epiapramyxin (O3), 6,3"-di-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,6"-O-cacbonyl-5,2"-dideoxy-5,3"-diepi-5-floapramyxin (O4) và 5,2"-dideoxy-5,3"-diepi-5-floapramyxin (O5)

[Hóa chất 64]



Ví dụ 33-(i): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,6"-O-cacbonyl-2"-deoxy-2",3"-diepi-5,6-O-xyclohexyliden-3"-iodoapramyxin (O1)

Hợp chất tiêu đề (O1) [5,70g (91%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iii) sử dụng 5,60g (5,30mmol) hợp chất tiêu đề (I1) theo ví dụ 23-(i). MS (ESI) m/z : 1206 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 33-(ii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-

N,6"-O-cacbonyl-2"-deoxy-5,6-O-xyclohexyliden-3"-epiapramyxin (O2)

Hợp chất tiêu đề (O2) [4,94g (99%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iv) sử dụng 5,55g (4,70mmol) hợp chất tiêu đề (O1) theo ví dụ 33-(i).

MS (ESI) m/z: 1080 (M+Na)⁺.

Ví dụ 33-(iii): tổng hợp 6,3"-di-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,6"-O-cacbonyl-2"-deoxy-3"-epiapramyxin (O3)

Hợp chất tiêu đề (O3) [5,09g (94%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(iv) sử dụng 4,85g (4,59mmol) hợp chất tiêu đề (O2) theo ví dụ 33-(ii).

MS (ESI) m/z: 1208 (M+Na)⁺.

Ví dụ 33-(iv): tổng hợp 6,3"-di-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,6"-O-cacbonyl-5,2"-dideoxy-5,3"-diepi-5-floapramyxin (O4)

Hợp chất tiêu đề (O4) [332mg (33%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 12-(iii) và (iv) sử dụng 1,00g (0,84mmol) hợp chất tiêu đề (O3) theo ví dụ 33-(iii).

MS (ESI) m/z: 1210 (M+Na)⁺.

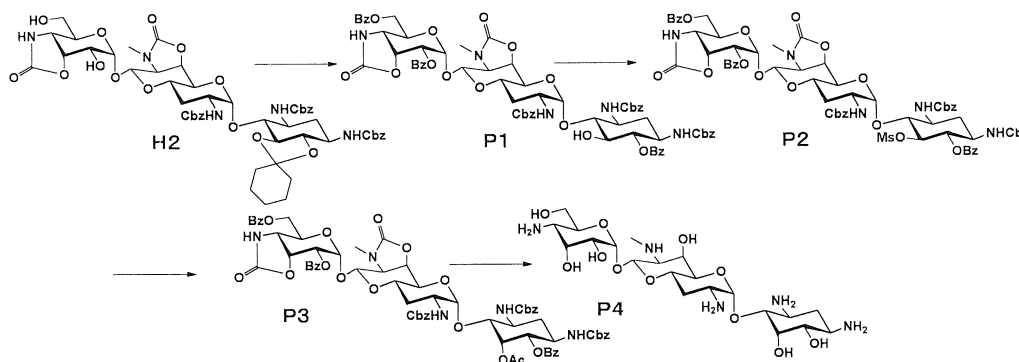
Ví dụ 33-(v): tổng hợp 5,2"-dideoxy-5,3"-diepi-5-floapramyxin (O5)

Hợp chất tiêu đề (O5) [48,5mg (37%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(vii) sử dụng 300mg (0,25mmol) hợp chất tiêu đề (O4) theo ví dụ 33-(iv).

MS (ESI) m/z: 526 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 2,30-2,40 (1H, m, H-2"ax), 2,37 (1H, dt, H-2"eq), 4,30 (1H, dd, H-3"), 5,31 (1H, d, H-1'), 5,35 (1H, d, H-5) và 5,60 (1H, d, H-1").

Ví dụ 34: tổng hợp 6,2",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,3"-O-cacbonyl-3"-epiapramyxin (P1), 6,2",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,3"-O-cacbonyl-3"-epi-5-O-mesylapramyxin (P2), 5-O-axetyl-6,2",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4"-N,3"-O-cacbonyl-5,3"-diepiapramyxin (P3) và 5,3"-diepiapramyxin (P4)

[Hóa chất 65]



Ví dụ 34-(i): tổng hợp 6,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4''-N,3''-O-cacbonyl-3''-epiapraxyxin (P1)

Hợp chất tiêu đề (P1) [3,02g (54%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(iv) sử dụng 2,60g (2,41mmol) hợp chất tiêu đề (H2) theo ví dụ 22-(ii).

MS (ESI) m/z: 1328 (M+Na)⁺.

Ví dụ 34-(ii): tổng hợp 6,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4''-N,3''-O-cacbonyl-3''-epi-5-O-mesyapramyxin (P2)

Hợp chất tiêu đề (P2) [3,05g (95%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(i) sử dụng 2,92g (2,24mmol) hợp chất tiêu đề (P1) theo ví dụ 34-(i).

MS (ESI) m/z: 1406 (M+Na)⁺.

Ví dụ 34-(iii): tổng hợp 5-O-axetyl-6,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-4''-N,3''-O-cacbonyl-5,3''-diepiapraxyxin (P3)

Dung dịch điều chế bằng cách thêm 745mg xesi axetat vào dung dịch chứa 1,47g (1,06mmol) hợp chất tiêu đề (P2) theo ví dụ 34-(ii) hòa tan trong 15ml DMF được đưa vào phản ứng ở 90°C trong 5 giờ. Etyl axetat được thêm vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được rửa bằng nước 2 lần và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh sạch bằng cột sắc ký silica gel (dung môi hiện màu, CHCl₃:MeOH = 40:1) để thu được 1,07g (75%) hợp chất tiêu đề (P3).

MS (ESI) m/z: 1370 (M+Na)⁺.

Ví dụ 34-(iv): tổng hợp 5,3''-diepiapraxyxin (P4)

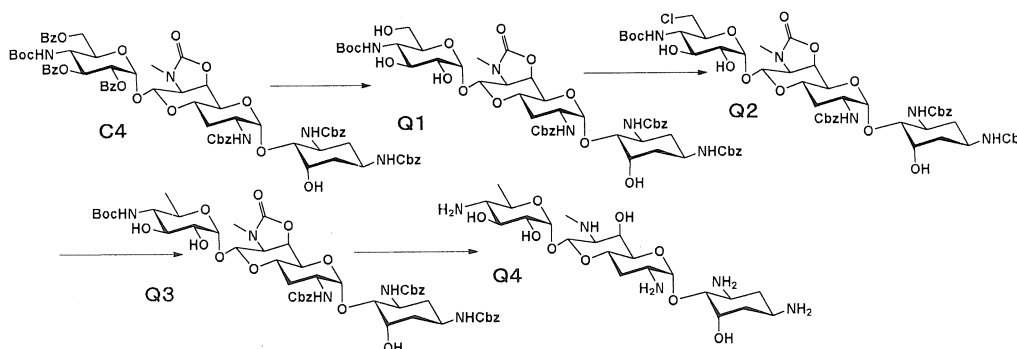
Hợp chất tiêu đề (P4) [168mg (48%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(vii) sử dụng 886mg (0,66mmol) hợp chất tiêu đề (P3) theo ví dụ 34-(iii).

MS (ESI) m/z: 540 (M+1)⁺;

^1H NMR (25% $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$, 500 MHz): δ 1,92 (1H, q, H-2''ax), 4,18 (1H, t, H-3''), 4,48 (1H, t, H-5), 5,32 (1H, d, H-1') và 5,46 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 35: tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5-epiapramyxin (Q1), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6''-clo-6,6''-dideoxy-5-epiapramyxin (Q2), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6,6''-dideoxy-5-epiapramyxin (Q3) và 6,6''-dideoxy-5-epiapramyxin (Q4)

[Hóa chất 66]



Ví dụ 35-(i): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6-deoxy-5-epiapramyxin (Q1)

Dung dịch điều chế bằng cách thêm 0,3ml NaOMe-metanol 5N vào dung dịch 2,01g (1,5mmol) hợp chất tiêu đề (C4) theo ví dụ 14-(iv) hòa tan trong 20ml MeOH được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm sau khi trung hòa bằng HCl 1N dạng lạnh đá, và phần cặn được rửa bằng nước. Phần cặn được rửa tiếp bằng ete isopropyl và làm khô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được 1,45g (92%) hợp chất tiêu đề (Q1) dưới dạng chất rắn không màu.

MS(ESI)m/z: 1074 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Ví dụ 35-(ii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6''-clo-6,6''-dideoxy-5-epiapramyxin (Q2)

Hợp chất tiêu đề (Q2) [804mg (87%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 26-(ii) sử dụng 965mg (0,86mmol) hợp chất tiêu đề (Q1) theo ví dụ 35-(i).

MS (ESI) m/z: 1092 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Ví dụ 35-(iii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-

butoxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-6,6"-dideoxy-5-epiapramyxin (Q3)

Hợp chất tiêu đề (Q3) (706mg (93%)) thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iv) sử dụng 785mg (0,73mmol) hợp chất tiêu đề (Q2) theo ví dụ 35-(ii).

MS (ESI) m/z : 1058 ($M+Na$)⁺.

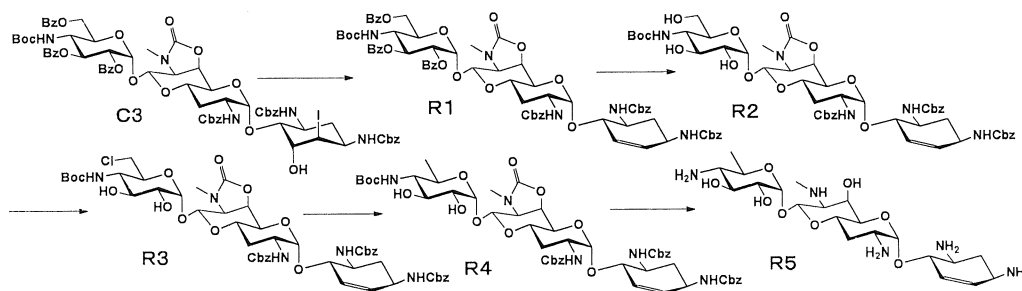
Ví dụ 35-(iv): tổng hợp 6,6"-dideoxy-5-epiapramyxin (Q4)

Hợp chất tiêu đề (Q4) (143mg (41%)) thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 6-(iii) sử dụng 702mg (0,68mmol) hợp chất tiêu đề (Q3) theo ví dụ 35-(iii).

MS (ESI) m/z : 508 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,32 (1H, q, J = 12,5Hz, H-6ax), 1,43 (3H, d, H-6"), 1,52 (1H, t, J = 12,5Hz, H-6eq), 4,49 (2H, br s, H-5 và H-6'), 5,16 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1') và 5,47 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1").

Ví dụ 36: tổng hợp 2",3",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-4"-N-(t-butoxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-dideoxy-5-enoapramyxin (R1), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-4"-N-(t-butoxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-dideoxy-5-enoapramyxin (R2), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-4"-N-(t-butoxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-6"-clo-5-eno-5,6,6"-trideoxyapramyxin (R3), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-4"-N-(t-butoxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5-eno-5,6,6"-trideoxyapramyxin (R4) và 5-eno-5,6,6"-trideoxyapramyxin (R5)

[Hóa chất 67]



Ví dụ 36-(i): tổng hợp 2",3",6"-tri-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-4"-N-(t-butoxycacbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-dideoxy-5-enoapramyxin (R1)

Hợp chất tiêu đề (R1) (2,24g (82%)) thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 31-(i) sử dụng 3,01g (2,02mmol) hợp chất tiêu đề (C3) theo ví dụ 14-(iii).

MS (ESI) m/z : 1368 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 36-(ii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycacbonyl)-4"-N-(t-

butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,6-dideoxy-5-enoapramyxin (R2)

Hợp chất tiêu đề (R2) (1,51g (98%)) thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 26-(i) sử dụng 2,02g (1,50mmol) hợp chất tiêu đề (R1) theo ví dụ 36-(i). MS (ESI) m/z: 1056 (M+Na)⁺.

Ví dụ 36-(iii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-6''-clo-5-eno-5,6,6''-trideoxyapramyxin (R3)

Hợp chất tiêu đề (R3) (1,22g (85%)) thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 26-(ii) sử dụng 1,40g (1,36mmol) hợp chất tiêu đề (R2) theo ví dụ 36-(ii).

MS (ESI) m/z: 1074 (M+Na)⁺.

Ví dụ 36-(iv): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-4''-N-(t-butoxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5-eno-5,6,6''-trideoxyapramyxin (R4)

Hợp chất tiêu đề (R4) [976mg (91%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iv) sử dụng 1,10g (1,05mmol) hợp chất tiêu đề (R3) theo ví dụ 36-(iii).

MS (ESI) m/z: 1040 (M+Na)⁺.

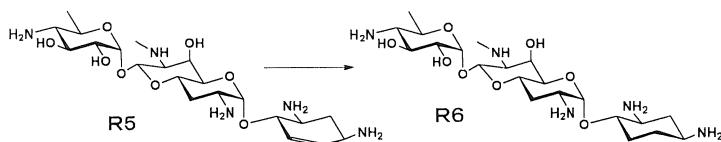
Ví dụ 36-(v): tổng hợp 5-eno-5,6,6''-trideoxyapramyxin (R5)

Hỗn hợp được điều chế bằng cách thêm 500mg kim loại natri và dung dịch chứa 1,00g (0,98mmol) hợp chất tiêu đề (R4) theo ví dụ 36-(iv) hòa tan trong 5ml THF to 50ml amoniac lỏng ở -50°C được đưa vào phản ứng ở cùng nhiệt độ như đề cập ở trên trong 0,5 giờ. MeOH được thêm vào dung dịch phản ứng cho đến khi màu của dung dịch trở nên trong suốt và cô đặc. Hỗn hợp được điều chế bằng cách thêm 10ml nước vào phần cặn được làm nóng ở 110°C trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách thêm HCl chứa nước 1N dạng lạnh đá và tinh sạch bằng cột sắc ký trao đổi ion (CG50) để thu được 186mg (39%) hợp chất tiêu đề (R5).

MS (ESI) m/z: 490 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,44 (3H, d, H-6''), 5,25 (1H, d, H-1'), 5,51 (1H, d, H-1'') và 6,03 (2H, s, H-5 và H-6).

Ví dụ 37: tổng hợp 5,6,6''-trideoxyapramyxin (R6)

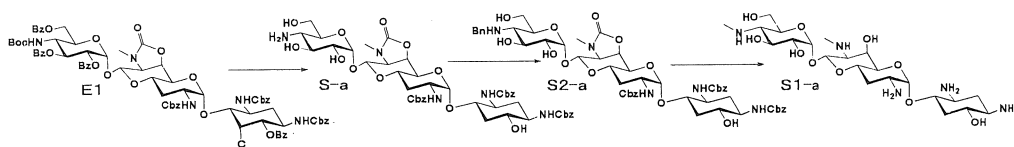
[Hóa chất 68]



Hỗn hợp được điều chế bằng cách thêm platin oxit vào dung dịch chứa nước 10ml chứa 100mg (0,20mmol) hợp chất tiêu đề (R5) theo ví dụ 36-(v) được đưa vào phản ứng khử xúc tác trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong giờ. Sau khi lọc, dung dịch phản ứng được tinh sạch bằng cột sắc ký trao đổi ion (CG50) để thu được 92,1mg (92%) hợp chất tiêu đề (R6).

MS (ESI) m/z : 492 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,46 (3H, d, H-6''), 1,42-1,67 (3H, m, H-2ax, -6ax và -5ax), 2,25 (1H, m, H-6eq), 2,41-2,52 (2H, m, H-3' eq và -5eq), 5,34 (1H, d, H-1') và 5,70 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 38: tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5-deoxyapramyxin (S-a), 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5-deoxyapramyxin (S2-a) và 5-deoxy-4''-N-metylpramyxin (S1-a) [Hóa chất 69]



Ví dụ 38-(i): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5-deoxyapramyxin (S-a)

Hợp chất tiêu đề (S-a) [939mg (93% dưới dạng muối TFA)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(iv) và ví dụ 12-(v) sử dụng 1,46g (0,97mmol) hợp chất tiêu đề (E1) theo ví dụ 17-(i).

MS (ESI) m/z : 974 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 38-(ii): tổng hợp 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5-deoxyapramyxin (S2-a)

Hợp chất tiêu đề (S2-a) [209mg (95%)] dạng chất rắn không màu thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(iv) sử dụng 221mg (0,21mmol dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (S-a) theo ví dụ 38-(i).

MS (ESI) m/z : 1064 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 38-(iii): tổng hợp 5-deoxy-4''-N-metylpramyxin (S1-a)

Hợp chất tiêu đề (S1-a) [38mg (47%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 150mg (0,15mmol) hợp chất tiêu đề (S2-a) theo ví dụ

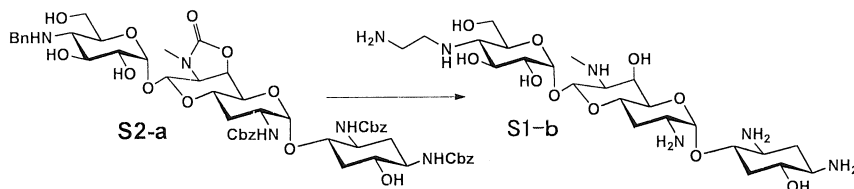
38-(ii).

MS (ESI) m/z : 538 ($M+H$)⁺;

¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,65 (1H, q, H-5_{ax}), 2,64-2,79 (7H, m, H-5_{eq}, 7'-NMe và 4''-NMe), 5,29 (1H, d, H-1') và 5,67 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 39: tổng hợp 4''-N-(2-aminoethyl)-5-deoxyapramyxin (S1-b)

[Hóa chất 70]



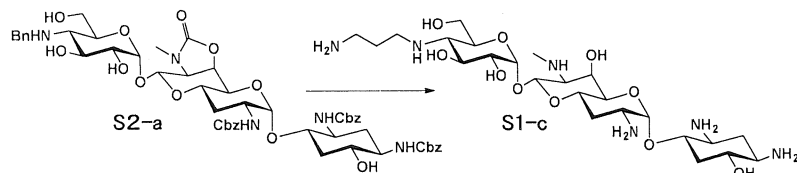
Hợp chất tiêu đề (S1-b) [34mg (72%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 3 sử dụng 96mg (0,09mmol) hợp chất tiêu đề (S2-a) theo ví dụ 38-(ii) và 18mg N-Boc-2-aminoaxetaldehyt.

MS (ESI) m/z : 567 ($M+1$)⁺;

¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,66 (1H, q, H-5_{ax}), 2,68-2,78 (4H, m, H-5_{eq} và 7'-NMe), 2,92 (1H, t, H-4''), 3,01-3,13[5H, m, H-1 và 4''-NH₂Et(β , α)], 5,30 (1H, d, H-1') và 5,69 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 40: tổng hợp 4''-N-(3-aminopropyl)-5-deoxyapramyxin (S1-c)

[Hóa chất 71]

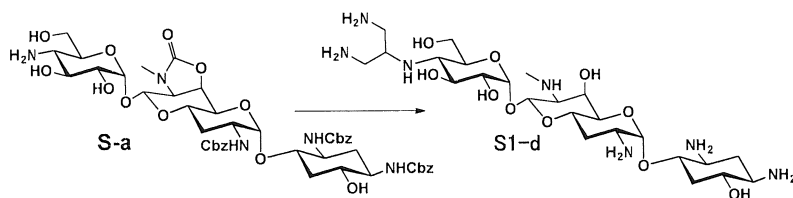


Hợp chất tiêu đề (S1-c) [62,5mg (53%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 200mg (0,2mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (S2-a) theo ví dụ 38-(i) và 48mg 3-[(benzyloxycarbonyl)amino] propionaldehyt.

MS (ESI) m/z : 581 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,91-2,05[2H, m, 4''-NH₂Pr(β) và H-3'_{ax}], 2,65-2,78 (4H, m, H-5_{eq} và 7'-NMe), 2,88 (1H, t, H-4''), 2,94-3,09[6H, m, H-1, -7' và 4''-NH₂Pr(α , γ)], 3,63 (1H, dd, H-6), 5,28 (1H, d, H-1') và 5,67 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 41: tổng hợp 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5-deoxyapramyxin (S1-d)

[Hóa chất 72]

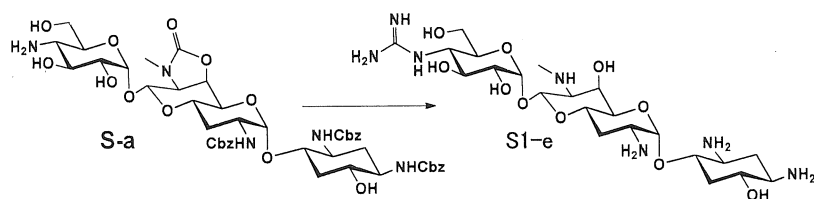


Hợp chất tiêu đề (S1-d) [70,5mg (59%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 190mg (0,2mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (S-a) theo ví dụ 38-(i) và 90mg 1,3-bis[(benzyloxycarbonyl)amino]propan-2-on.

MS (ESI) m/z : 596 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (DCI-D₂O, 500 MHz): δ 1,45 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-5ax), 1,75 (1H, q, $J = 12,5$ Hz, H-2ax), 2,01 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12Hz, H-3'eq), 2,45 (1H, dt, $J = 4, 4$ và 12,5Hz, H-2eq), 2,67 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4''), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,34 (1H, dd, $J = 3$ và 8,5Hz, H-7'), 4,55 (1H, t, $J = 3$ Hz, H-6'), 5,13 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8'), 5,35 (1H, d, $J = 3,8$ Hz, H-1') và 5,38 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'').

Ví dụ 42: tổng hợp 4''-deamino-5-deoxy-4''-guanidinoapramyxin (S1-e)

[Hóa chất 73]



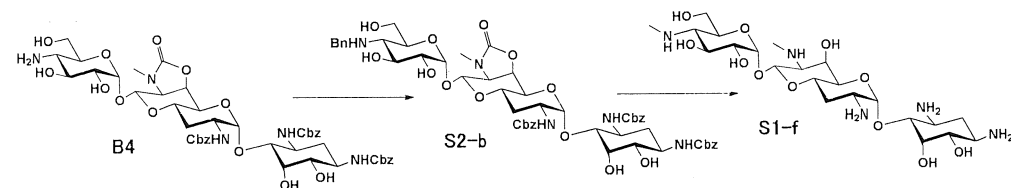
Hợp chất tiêu đề (S1-e) [76,2mg (45%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 290mg (0,3mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (S-a) theo ví dụ 38-(i) và 310mg chất thử Goodman.

MS (ESI) m/z : 566 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (DCI-D₂O, 500 MHz): δ 1,76 (1H, q, H-5ax), 2,46 (1H, ddd, H-5eq), 5,36 (1H, d, H-1') và 5,45 (1H, d, H-1''),

¹³C NMR (DCI-D₂O, 125 MHz): δ 157.52 (C=NH).

Ví dụ 43: tổng hợp 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5-epiapramyxin (S2-b) và 5-epi-4''-N-metylapramyxin (S1-f)

[Hóa chất 74]



Ví dụ 43-(i): tổng hợp 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-

cacbonyl-5-epiapramyxin (S2-b)

Hợp chất tiêu đề (S2-b) [2,34g (96%)] dạng chất rắn không màu thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(iv) sử dụng 2,52g (2,3mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (B4) theo ví dụ 12-(v).

MS (ESI) m/z : 1080 ($M+Na$)⁺.

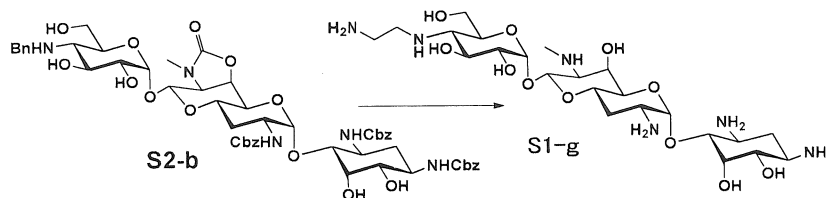
Ví dụ 43-(ii): tổng hợp 5-epi-4''-N-metylpramyxin (S1-f)

Hợp chất tiêu đề (S1-f) [113mg (72%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 320mg (0,30mmol) hợp chất tiêu đề (S2-b) theo ví dụ 43-(i) và 0,1ml formalin 37% .

MS (ESI) m/z : 554 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 2,77 (6H, s, 4''-NMe và 7'-NMe), 4,55 (1H, t, H-5), 5,35 (1H, d, H-1') và 5,68 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 44: tổng hợp 4''-N-(2-aminoethyl)-5-epiapramyxin (S1-g)

[Hóa chất 75]

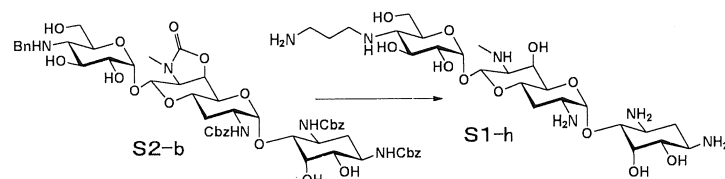


Hợp chất tiêu đề (S1-g) [94,5mg (51%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 3 sử dụng 342mg (0,32mmol) hợp chất tiêu đề (S2-b) theo ví dụ 43-(i) và 52mg N-Boc-2-aminoaxetaldehyt.

MS (ESI) m/z : 583 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3,02-3,14 (4H, m, 4''-NH₂Et(β , α)), 4,57 (1H, m, H-5), 5,34 (1H, d, H-1') và 5,70 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 45: tổng hợp 4''-N-(3-aminopropyl)-5-epiapramyxin (S1-h)

[Hóa chất 76]



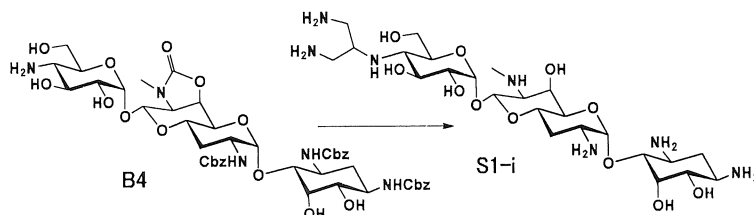
Hợp chất tiêu đề (S1-h) [87,1mg (48%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 333mg (0,31mmol) hợp chất tiêu đề (S2-b) theo ví dụ 43-(i) và 80mg 3-[(benzyloxycarbonyl)amino]propionaldehyt.

MS (ESI) m/z : 597 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,98[2H, m, 4''-NH₂Pr(β)], 2,92-3,08 (5H, m, H-7' và 4''-NH₂Pr(α , γ)), 4,65 (1H, m, H-5), 5,33 (1H,

d, H-1') và 5,66 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 46: tổng hợp 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5-epiapramyxin (S1-i)

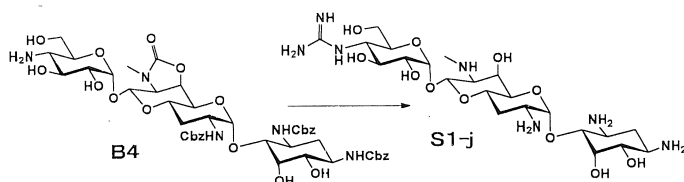
[Hóa chất 77]



Hợp chất tiêu đề (S1-i) [73,4mg (54%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 250mg (0,23mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (B4) theo ví dụ 12-(v) và 90mg 1,3-bis[(benzyloxycarbonyl)amino]propan-2-on. MS (ESI) m/z : 596 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,70 (1H, q, $J = 12,5\text{Hz}$, H-2ax), 2,03 (1H, q, $J = 12\text{Hz}$, H-3''ax), 2,36 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12Hz , H-3'eq), 2,43 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và $12,5\text{Hz}$, H-2eq), 2,65 (1H, t, $J = 10\text{Hz}$, H-4''), 2,73 (3H, s, NCH₃), 3,29 (1H, dd, $J = 3$ và $8,5\text{Hz}$, H-7''), 3,95 (1H, dd, $J = 2,5$ và 11Hz , H-4), 4,46 (1H, t, $J = 2,5\text{Hz}$, H-5eq), 4,50 (1H, t, $J = 3\text{Hz}$, H-6'), 5,16 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$, H-8') và 5,37 (2H, d, $J = 4\text{Hz}$, H-1' và H-1'').

Ví dụ 47: tổng hợp 4''-deamino-5-epi-4''-guanidinoapramyxin (S1-j)

[Hóa chất 78]



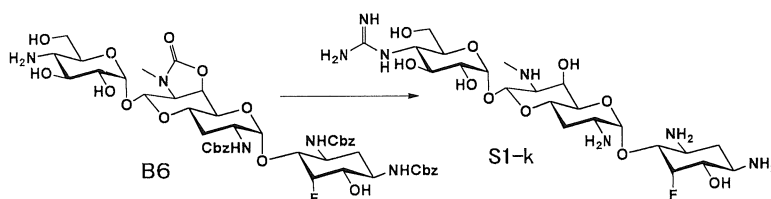
Hợp chất tiêu đề (S1-j) [65,8mg (43%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 285mg (0,26mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (B4) theo ví dụ 12-(v) và 273mg chất thử Goodman.

MS (ESI) m/z : 550 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,71 (1H, q, $J = 12,5\text{Hz}$, H-2ax), 2,05 (1H, q, $J = 12\text{Hz}$, H-3' ax), 2,38 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12Hz , H-3'eq), 2,46 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và $12,5\text{Hz}$, H-2eq), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,31 (1H, dd, $J = 3$ và $8,5\text{Hz}$, H-7'), 3,52 (1H, t, $J = 10\text{Hz}$, H-4''), 4,47 (1H, không đáng kể br t, $J = \sim 2,5\text{Hz}$, H-5), 4,51 (1H, không đáng kể br t, $J = \sim 3\text{Hz}$, H-6'), 5,19 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$, H-8'), 5,39 (1H, d, $J = 3,8\text{Hz}$, H-1') và 5,45 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$, H-1'').

Ví dụ 48: tổng hợp 4''-deamino-5-deoxy-5-epi-5-flo-4''-guanidinoapramyxin (S1-

k)

[Hóa chất 79]

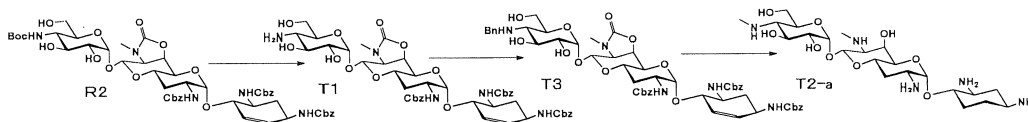


Hợp chất tiêu đề (S1-k) [77,1mg (45%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 305mg (0,32mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (B6) theo ví dụ 13-(i) và 280mg chất thử Goodman.

MS (ESI) m/z : 552 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,80 (1H, q, $J = 12,5$ Hz, H-2_{ax}), 2,05 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3'_{ax}), 2,38 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12Hz, H-3'_{eq}), 2,51 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12,5Hz, H-2_{eq}), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,32 (1H, dd, $J = 2,5$ và 8,5Hz, H-7'), 3,52 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4''), 4,14 (1H, ddd, $J = \sim 1,5, 11$ và 26Hz, H-4), 4,52 (1H, không đáng kể br t, $J = \sim 3$ Hz, H-6'), 5,35 (1H, không đáng kể br dt, $J = \sim 2, \sim 2$ và 52Hz, H-5), 5,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8') và 5,43-5,57 (2H, H-1' và H-1'').

Ví dụ 49: tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-dideoxy-5-enoapramyxin (T1), 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-dideoxy-5-enoapramyxin (T3) và 5,6-dideoxy-4''-N-metylpramyxin (T2-a)

[Hóa chất 80]



Ví dụ 49-(i): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-dideoxy-5-enoapramyxin (T1)

Hợp chất tiêu đề (T1) [2,58g (94% dưới dạng muối TFA)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(vi) sử dụng 3,50g (2,6mmol) hợp chất tiêu đề (R2) theo ví dụ 36-(ii).

MS (ESI) m/z : 956 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 49-(ii): tổng hợp 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-5,6-dideoxy-5-enoapramyxin (T3)

Hợp chất tiêu đề (T3) [1,38g (92%)] dạng chất rắn không màu thu được

bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(iv) sử dụng 1,46g (1,3mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề theo ví dụ 49-(i).

MS (ESI) m/z : 1046 ($M+Na$)⁺.

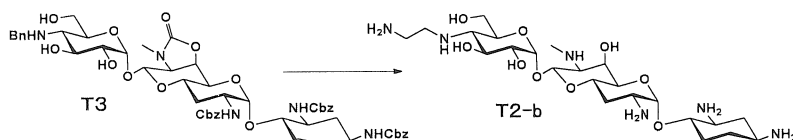
Ví dụ 49-(iii): tổng hợp 5,6-dideoxy-4''-N-metylapyramyxin (T2-a)

Hợp chất tiêu đề (T2-a) [97,3mg (62%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 310mg (0,30mmol) hợp chất tiêu đề (T3) theo ví dụ 49-(ii) và 0,1ml formalin 37%.

MS (ESI) m/z : 522 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,42-1,67 (3H, m, H-2ax, -6ax và -5ax), 2,25 (1H, m, H-6eq), 2,41-2,52 (2H, m, H-3'eq và -5eq), 2,75 (6H, s, 4''-NMe và 7'-NMe), 5,32 (1H, d, H-1') và 5,71 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 50: tổng hợp 4''-N-(2-aminoethyl)-5,6-dideoxyapyramyxin (T2-b)

[Hóa chất 81]



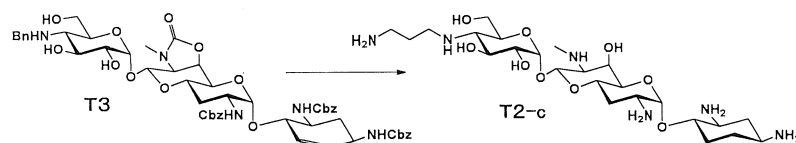
Hợp chất tiêu đề (T2-b) [96,5mg (61%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 3 sử dụng 300mg (0,29mmol) hợp chất tiêu đề (T3) theo ví dụ 49-(ii) và 50mg N-Boc-2-aminoaxetaldehyt.

MS (ESI) m/z : 551 ($M+1$)⁺;

¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,43-1,67 (3H, m, H-2ax, -6ax và -5ax), 2,25 (1H, m, H-6eq), 2,39-2,51 (2H, m, H-3'eq và -5eq), 3,02-3,14[4H, m, 4''-NH₂Et(α, β)], 5,32 (1H, d, H-1') và 5,70 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 51: tổng hợp 4''-N-(3-aminopropyl)-5,6-dideoxyapyramyxin (T2-c)

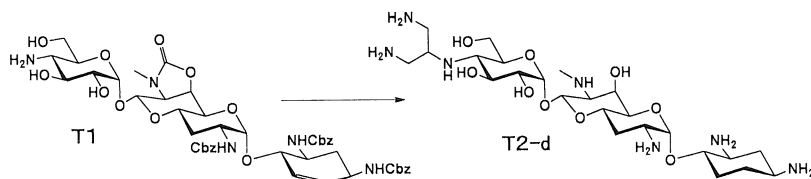
[Hóa chất 82]



Hợp chất tiêu đề (T2-c) [88,2mg (54%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 303mg (0,29mmol) hợp chất tiêu đề (T3) theo ví dụ 49-(ii) và 80mg 3-[(benzyloxycarbonyl)amino]propionaldehyt.

MS (ESI) m/z : 565 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,43-1,67 (3H, m, H-2ax, -6ax và -5ax), 2,25 (1H, m, H-6eq), 2,39-2,50 (2H, m, H-3'eq và H-5eq), 2,92-3,08[5H, m, H-7' và 4''-NH₂Pr(α, γ)], 5,31 (1H, d, H-1') và 5,70 (1H, d, H-1'').

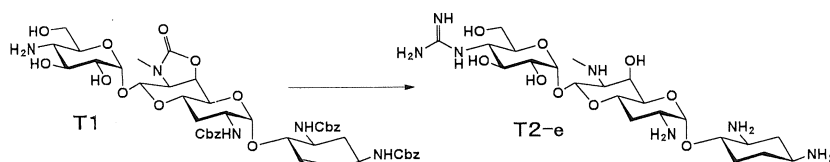
Ví dụ 52: tổng hợp 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5,6-dideoxyapramyxin (T2-d)
[Hóa chất 83]



Hợp chất tiêu đề (T2-d) [76,4mg (47%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 301mg (0,29mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (T3) theo ví dụ 49-(i) và 100mg 1,3-bis[(benzyloxycarbonyl)amino]propan-2-on.

MS (ESI) m/z : 580 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,33 (1H, không đáng kể br dq, $J = \sim 3,5, \sim 12, \sim 12$ và ~ 12 Hz, H-5ax), 1,52 (1H, dq, $J = 3, 13, 13$ và 13 Hz, H-6ax), 1,72 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-2ax), 2,00 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3'ax), 2,15 (1H, m, H-6eq), 2,34 (1H, dt, $J = 4, 4$ và 12 Hz, H-3'eq), 2,42 (2H, m, H-2eq và H-5eq), 2,67 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4''), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,34 (1H, dd, $J = 3$ và $8,5$ Hz, H-7'), 4,54 (1H, t, $J = 3$ Hz, H-6'), 5,16 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8'), 5,34 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1') và 5,38 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'').

Ví dụ 53: tổng hợp 4''-deamino-5,6-dideoxy-4''-guanidinoapramyxin (T2-e)
[Hóa chất 84]

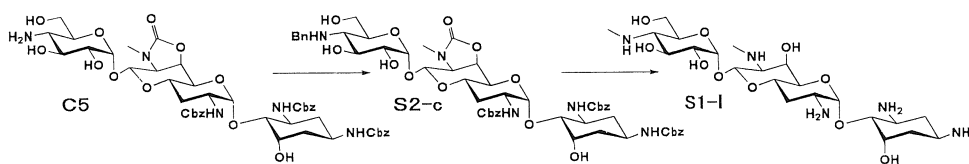


Hợp chất tiêu đề (T2-e) [61,3mg (43%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 275mg (0,26mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (T3) theo ví dụ 49-(i) và 270mg chất thử Goodman.

MS (ESI) m/z : 550 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 54: tổng hợp 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-6-deoxy-5-epiapramyxin (S2-c) và 6-deoxy-5-epi-4''-N-metylapramyxin (S1-l)

[Hóa chất 85]



Ví dụ 54-(i): tổng hợp 4''-N-benzyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-cacbonyl-6-deoxy-5-epiapramyxin (S2-c)

Hợp chất tiêu đề (S2-c) [1,63g (92%)] dạng chất rắn không màu thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(iv) sử dụng 1,78g (1,7mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (C5) theo ví dụ 14-(iv).

MS (ESI) m/z: 1064 (M+Na)⁺.

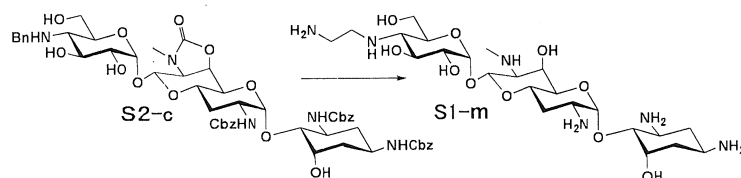
Ví dụ 54-(ii): tổng hợp 6-deoxy-5-epi-4''-N-metylpramyxin (S1-l)

Hợp chất tiêu đề (S1-l) [105mg (67%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 300mg (0,29mmol) hợp chất tiêu đề (S2-c) theo ví dụ 54-(i) và 0,1ml formalin 37% .

MS (ESI) m/z: 538 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,72 (1H, ddd, H-6ax), 2,35-2,43 (2H, m, H-2eq và H-6eq), 2,75 (6H, s, 4''-NMe và 7'-NMe), 4,67 (1H, m, H-5), 5,34 (1H, d, H-1') và 5,70 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 55: tổng hợp 6-deoxy-4''-N-(2-aminoetyl)-5-epiapramyxin (S1-m)

[Hóa chất 86]

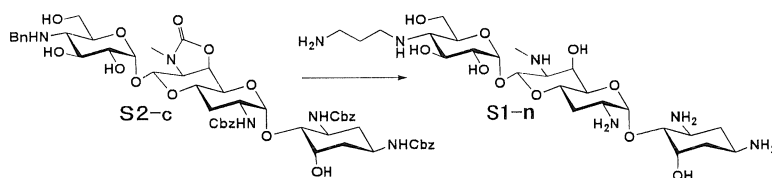


Hợp chất tiêu đề (S1-m) [87,0mg (53%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 3 sử dụng 302mg (0,29mmol) hợp chất tiêu đề (S2-c) theo ví dụ 54-(i) và 52mg N-Boc-2-aminoaxetaldehyt.

MS (ESI) m/z: 566 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,70 (1H, ddd, H-6ax), 2,32-2,41 (2H, m, H-2eq và 6eq), 3,02-3,14[4H, m, 4''-NH₂Et(α,β)], 4,62-4,68 (2H, m, H-6' và H-5), 5,24 (1H, d, H-8'), 5,32 (1H, d, H-1'), 5,68 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 56: tổng hợp 6-deoxy-4''-N-(3-aminopropyl)-5-epiapramyxin (S1-n)

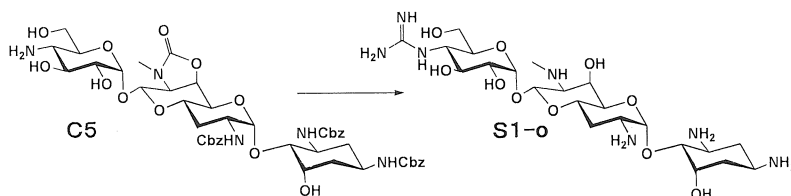
[Hóa chất 87]



Hợp chất tiêu đề (S1-n) [79,1mg (47%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 303mg (0,29mmol) hợp chất tiêu đề (S2-c) theo ví dụ 54-(i) và 83mg 3-[(benzyloxycarbonyl)amino]propionaldehyt.

MS (ESI) m/z : 581 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,68 (1H, ddd, H-6ax), 1,92-1,98 (2H, m, 4''-NH₂Pr(β)), 2,31-2,40 (2H, m, H-2eq và -6eq), 2,92-3,08 (5H, m, H-7' và 4''-NH₂Pr(α , γ)), 4,65 (1H, m, H-5), 5,30 (1H, d, H-1') và 5,66 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 57: tổng hợp 4''-deamino-6-deoxy-5-epi-4''-guanidinoapramyxin (S1-o) [Hóa chất 88]

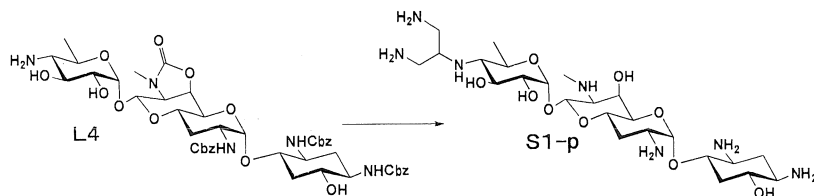


Hợp chất tiêu đề (S1-o) [67,5mg (46%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 285mg (0,26mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (C5) theo ví dụ 14-(vi) và 273mg chất thử Goodman.

MS (ESI) m/z : 566 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,74 (1H, ddd, H-6ax), 2,36-2,42 (2H, m, H-2eq và -6eq), 4,68 (1H, m, H-5), 5,35 (1H, d, H-1') và 5,75 (1H, d, H-1''), ¹³C NMR (25% ND₃-D₂O, 125 MHz): δ 158,3 (C=NH).

Ví dụ 58: tổng hợp 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5,6''-dideoxyapramyxin (S1-p)

[Hóa chất 89]



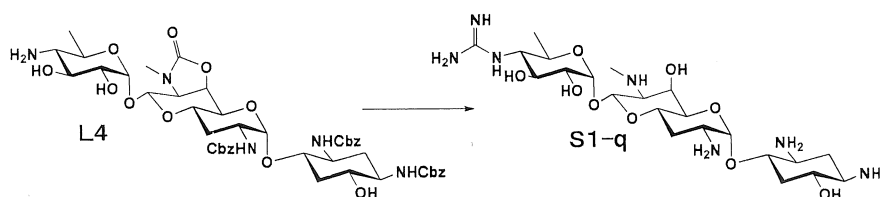
Hợp chất tiêu đề (S1-p) [18,1mg (39%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(v) sử dụng 83,9mg (0,081mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (L4) theo ví dụ 26-(iv) và 57mg 1,3-bis[(benzyloxycarbonyl)amino]propan-2-

on.

MS (ESI) m/z : 580 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (DCl-D₂O, 500 MHz): δ 1,22 (3H, d, J = 6Hz, CH₃-6''), 1,45 (1H, q, J = 12Hz, H-5ax), 1,75 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 2,00 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,38 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 và 12,5Hz, H-2eq), 2,67 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 và 12Hz, H-5eq), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,34 (1H, dd, J = 2,5 và 8,5Hz, H-7'), 4,55 (1H, t, J = 2,5Hz, H-6'), 5,13 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,32 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') và 5,35 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

Ví dụ 59: tổng hợp 4''-deamino-5,6''-dideoxy-4''-guanidinoapramyxin (S1-q)

[Hóa chất 90]

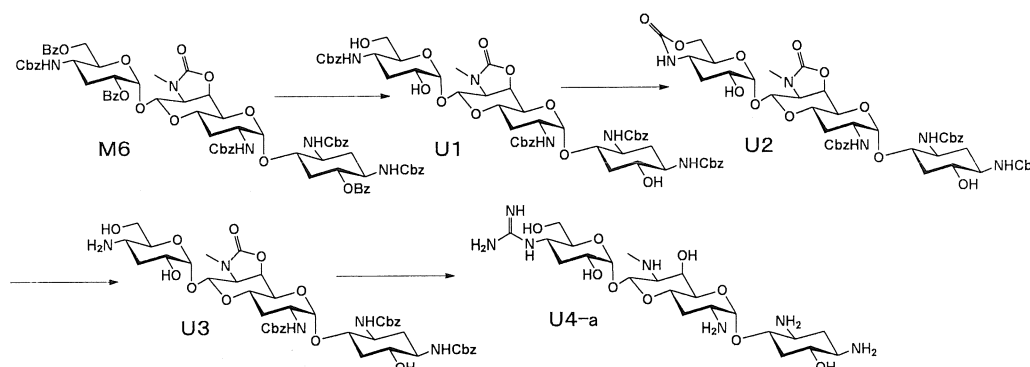


Hợp chất tiêu đề (S1-q) [12,2mg (23%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 100mg (0,095mmol dưới dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (L4) theo ví dụ 26-(iv) và 81,8mg chất phản ứng Goodman.

MS (ESI) m/z : 550 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (DCl-D₂O, 500 MHz): δ 1,21 (3H, d, H-6''), 1,78 (1H, q, H-5ax), 2,45 (1H, ddd, H-5eq), 5,35 (1H, d, H-1') và 5,38 (1H, d, H-1''), ¹³C NMR (DCl-D₂O, 125 MHz) : δ 157,41 (C=NH).

Ví dụ 60: tổng hợp 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,3''-dideoxyapramyxin (U1), 1,3,2'-tri-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,3''-dideoxyapramyxin (U2), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,3''-dideoxyapramyxin (U3) và 4''-deamino-5,3''-dideoxy-4''-guanidinoapramyxin (U4-a)

[Hóa chất 91]



Ví dụ 60-(i): tổng hợp 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,3''-dideoxyapramyxin (U1)

Hợp chất tiêu đề (U1) [1,09g (97%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(v) sử dụng 1,45g (1,05mmol) hợp chất tiêu đề (M6) theo ví dụ 27-(vii).

MS (ESI) m/z: 1092 (M+Na)⁺.

Ví dụ 60-(ii): tổng hợp 1,3,2'-tri-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,3''-dideoxyapramyxin (U2)

Hợp chất tiêu đề (U2) [866mg (96%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(ii) sử dụng 1,00g (0,94mmol) hợp chất tiêu đề (U1) theo ví dụ 60-(i) và 45mg NaH.

MS (ESI) m/z: 984 (M+Na)⁺.

Ví dụ 60-(iii): tổng hợp 1,3,2'-tri-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,3''-dideoxyapramyxin (U3)

Hợp chất tiêu đề (U3) [713mg (92%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(iii) sử dụng 801mg (0,83mmol) hợp chất tiêu đề (U2) theo ví dụ 60-(ii).

MS (ESI) m/z: 958 (M+Na)⁺.

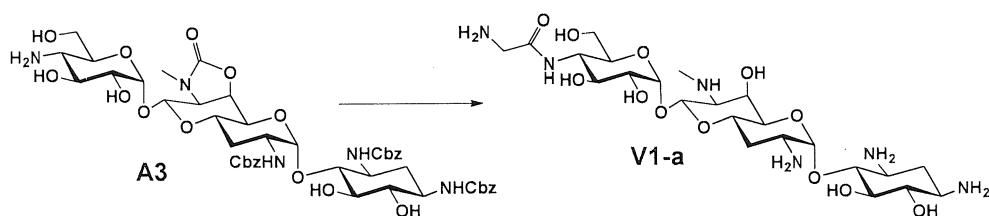
Ví dụ 60-(iv): tổng hợp 4''-deamino-5,3''-dideoxy-4''-guanidinoapramyxin (U4-a)

Hợp chất tiêu đề (U4-a) [174mg (45%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 735mg (0,70mmol dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (U3) theo ví dụ 60-(iii) và 550mg chất thử Goodman.

MS (ESI) m/z: 550 (M+Na)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,46 (1H, q, J = 12Hz, H-5ax), 1,73 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,84 (1H, q, J = 12Hz, H-3''ax), 2,00 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,15 (1H, dt, J = 4, 4 và 12Hz, H-3''eq), 2,36 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 và 12Hz, H-3'eq), 2,46 (1H, dt, J = 4, 4 và 12,5Hz, H-2eq), 2,67 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 và 12Hz, H-5eq), 2,77 (3H, s, NCH₃), 3,32 (1H, dd, J = 3 và 8,5Hz, H-7'), 4,52 (1H, không đáng kể br t, J = ~2,5Hz, H-6'), 5,22 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,33 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') và 5,35 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

Ví dụ 61: tổng hợp 4''-N-glyxylapramyxin (V1-a)

[Hóa chất 92]

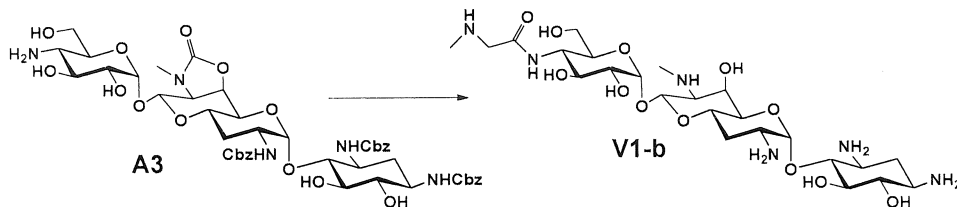


Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 0,16ml triethylamin và 122mg N-hydroxysuccinimide của N-(tert-butoxycarbonyl)glyxin vào dung dịch 300mg (0,31mmol) hợp chất có công thức (A3) được hòa tan trong 2ml DMF được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và hòa tan trong 1-butanol sau đó rửa bằng nước. Sau đó lớp hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm, lớp hữu cơ cô đặc được xử lý theo phương pháp tương tự ví dụ 10 để thu được 131mg (71%) hợp chất tiêu đề (V1-a).

MS (ESI) m/z : 597 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax), 2,03 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,34 (1H, dt, H-3' eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,62 (2H, s, CH₂ (glyxyl)), 5,28 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') và 5,75 (1H,d, H-1'').

Ví dụ 62: tổng hợp 4''-N-sarcosylapramyxin (V1-b)

[Hóa chất 93]

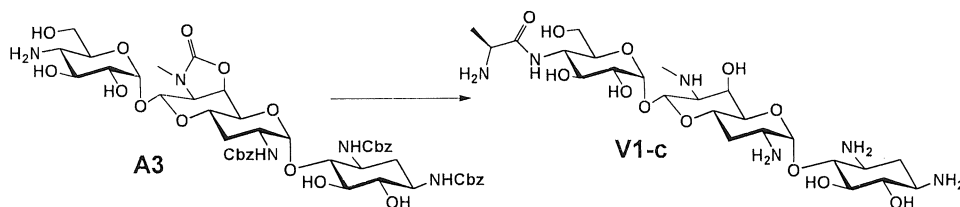


Hợp chất tiêu đề (V1-b) [125mg (66%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 300mg (0,31mmol) hợp chất có công thức (A3) và 122mg este N-hydroxysuccinimide của N-(tert-butoxycarbonyl)sarcosin.

MS (ESI) m/z : 611 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax), 2,05 (1H, q, H-3'ax), 2,33 (1H, dt, H-3'eq), 2,51 (1H, dt, J = 4, 4 và 12,5Hz, H-2eq), 2,75 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,65 (3H, s, NCH₃(sarcosyl)), 3,60 và 3,64 (mỗi 1H, mỗi d, CH₂(sarcosyl)), 5,29 (1H, d, H-8'), 5,52 (1H, d, H-1') và 5,76 (1H,d, H-1'').

Ví dụ 63: tổng hợp 4''-N-(L-alanyl)apramyxin (V1-c)

[Hóa chất 94]

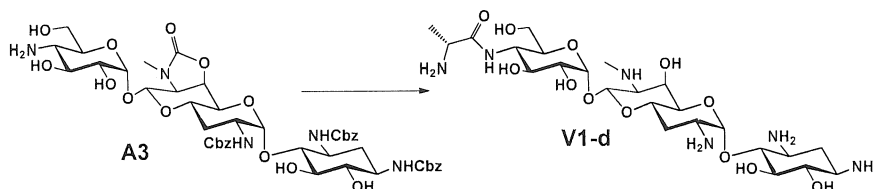


Hợp chất tiêu đề (V1-c) [121mg (64%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 300mg (0,31mmol) hợp chất có công thức (A3) và 125mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin.

MS (ESI) m/z : 611 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax), 1,65 (3H, d, C-CH₃(alanyl)), 2,04 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,76 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,83-3,89 (1H, m, CH(alanyl)), 5,27 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') và 5,75 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 64: tổng hợp 4''-N-(D-alanyl)apramyxin (V1-d)

[Hóa chất 95]

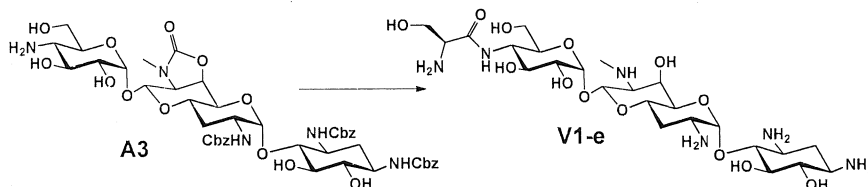


Hợp chất tiêu đề (V1-d) [115mg (61%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 300mg (0,31mmol) hợp chất có công thức (A3) và 125mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)-D-alanin.

MS (ESI) m/z : 611 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax), 1,65 (3H, d, Me(alanyl)), 2,04 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,76 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,83-3,89 (1H, m, CH(alanyl)), 5,27 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') và 5,75 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 65: tổng hợp 4''-N-(L-seryl)apramyxin (V1-e)

[Hóa chất 96]

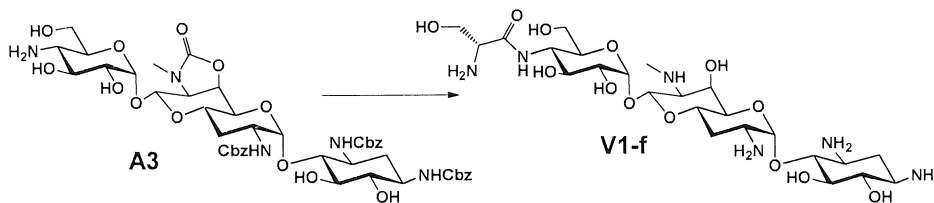


Hợp chất tiêu đề (V1-e) [128mg (66%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 300mg (0,31mmol) hợp chất có công thức (A3) và 138mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)-L-serin.

MS (ESI) m/z : 627 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax), 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,75 (3H, s, 7'-NCH₃), 4,13-4,20 (2H, m, CH₂(seryl)), 4,30 (1H, t, CH(seryl)), 5,28 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') và 5,76 (1H,d, H-1'').

Ví dụ 66: tổng hợp 4''-N-(D-seryl)apramyxin (V1-f)

[Hóa chất 97]

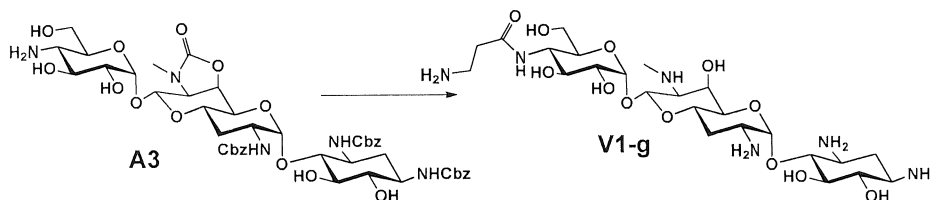


Hợp chất tiêu đề (V1-f) [122mg (63%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 300mg (0,31mmol) của hợp chất có công thức (A3) và 138mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)-D-serin.

MS (ESI) m/z : 627 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,57 (1H, q, H-2ax), 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,34 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,76 (3H, s, 7'-NCH₃), 4,13-4,20 (2H, m, CH₂(seryl)), 4,30 (1H, t, CH(seryl)), 5,28 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') và 5,76 (1H,d, H-1'').

Ví dụ 67: tổng hợp 4''-N-(β -alanyl)apramyxin (V1-g)

[Hóa chất 98]

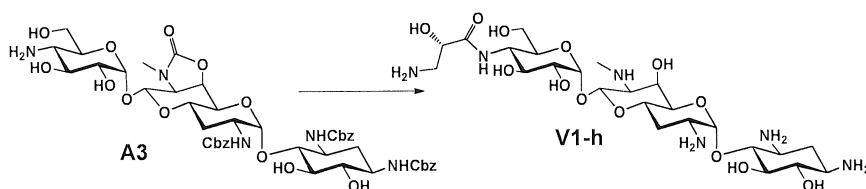


Hợp chất tiêu đề (V1-g) [120mg (63%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 300mg (0,31mmol) hợp chất có công thức (A3) và 125mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)- β -alanin.

MS (ESI) m/z : 611 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax), 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,65 (2H, t, CH₂(β -alanyl)), 2,75 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,17 (2H, t, CH₂(β -alanyl)), 5,28 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') và 5,75 (1H,d, H-1'').

Ví dụ 68: tổng hợp 4''-N-(L-isoseryl)apramyxin (V1-h)

[Hóa chất 99]

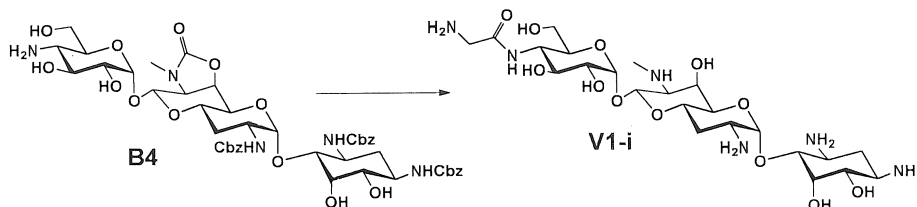


Hợp chất tiêu đề (V1-h) [105mg (54%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 300mg (0,31mmol) hợp chất có công thức (A3) và 158mg este N-hydroxysuccinimit của N-(p-metoxycarboxybenzyloxycarbonyl)-L-isoserin.

MS (ESI) m/z : 627 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,57 (1H, q, H-2ax), 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,75 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,20 (1H, dd, CH₂(isoseryl)), 3,33 (1H, dd, CH₂(isoseryl)), 4,55 (1H, t, CH(isoseryl)), 5,27 (1H, d, H-8'), 5,52 (1H, d, H-1') và 5,76 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 69: tổng hợp 5-epi-4''-N-glyxylapramyxin (V1-i)

[Hóa chất 100]

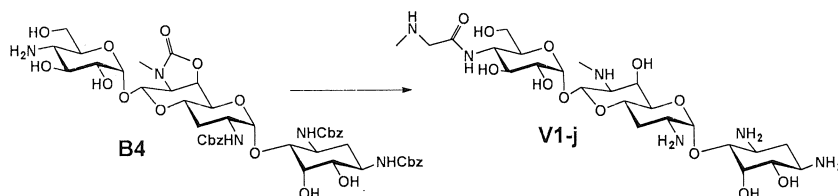


Hợp chất tiêu đề (V1-i) [76,1mg (64%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 200mg (0,20mmol) hợp chất có công thức (B4) và 88,2mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)glyxin.

MS (ESI) m/z : 597 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,35 (1H, q, H-2ax), 1,99 (1H, q, H-3'ax), 2,25 (1H, dt, H-3'eq), 2,34 (1H, dt, H-2eq), 2,64 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,63 (2H, s, CH₂(glyxyl)), 4,53 (1H, t, H-5), 5,18 (1H, H-8'), 5,25 (1H, d, H-1') và 5,67 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 70: tổng hợp 5-epi-4''-N-sarcosylapramyxin (V1-j)

[Hóa chất 101]

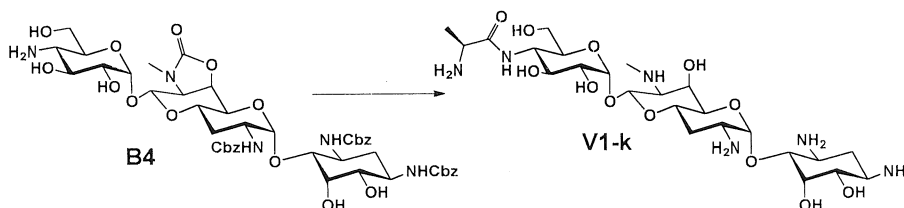


Hợp chất tiêu đề (V1-j) [81,5mg (65%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 200mg (0,20mmol) hợp chất có công thức (B4) và 95,2mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)sarcosin.

MS (ESI) m/z : 611 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,40 (1H, q, H-2ax), 2,04 (1H, q, H-3'ax), 2,30 (1H, dt, H-3'eq), 2,43 (1H, dt, H-2eq), 2,64 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,70 (3H, s, NCH₃(sarcosyl)), 3,57 và 3,62 (mỗi 1H, mỗi d, CH₂(sarcosyl)), 4,56 (1H, t, H-5), 5,22 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$, H-8'), 5,32 (1H, d, H-1') và 5,69 (1H, d, H-1").

Ví dụ 71: tổng hợp 4"-N-(L-alanyl)-5-epiapraxyxin (V1-k)

[Hóa chất 102]

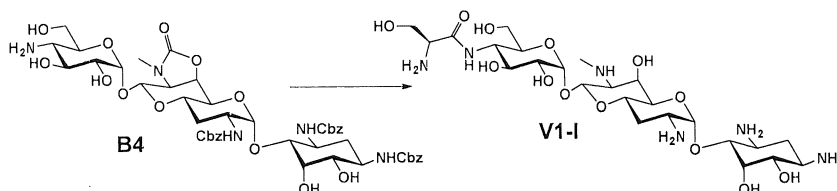


Hợp chất tiêu đề (V1-k) [121mg (64%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 200mg (0,20mmol) hợp chất có công thức (B4) và 96,3mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin.

MS (ESI) m/z : 611 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,39 (1H, q, H-2ax), 1,65 (3H, d, CH₃(alanyl)), 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,31 (1H, dt, H-3'eq), 2,43 (1H, dt, H-2eq), 2,65 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,85-3,90 (1H, m, CH(alanyl)), 4,53 (1H, t, H-5), 5,21 (1H, d, H-8'), 5,31 (1H, d, H-1') và 5,67 (1H, d, H-1").

Ví dụ 72: tổng hợp 5-epi-4"-N-(L-seryl)apramyxin (V1-l)

[Hóa chất 103]



Hợp chất tiêu đề (V1-l) [83,4mg (65%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 200mg (0,31mmol) hợp chất có công thức (B4) và 92,0mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)-L-serin.

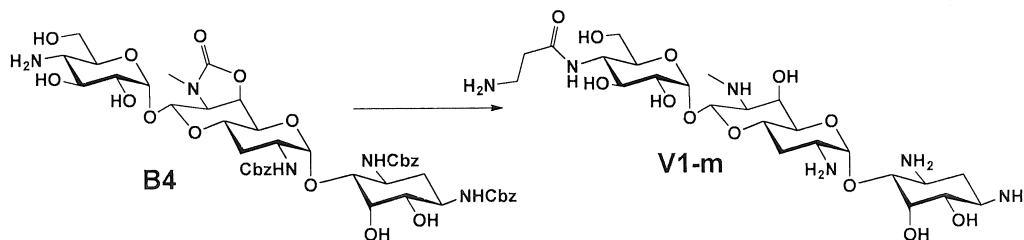
[0572]

MS (ESI) m/z : 627 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,39 (1H, q, H-2ax), 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,31 (1H, dt, H-3'eq), 2,43 (1H, dt, H-2eq), 2,65 (3H, s, 7'-NCH₃), 4,13-4,20 (2H, m, CH₂(seryl)), 4,30 (1H, t, CH(seryl)), 4,55 (1H, t, H-5), 5,21 (1H, d, H-8'), 5,30 (1H, d, H-1') và 5,68 (1H, d, H-1").

[0573]

Ví dụ 73: tổng hợp 4''-N-(β-alanyl)-5-epiapraxyxin (V1-m)

[Hóa chất 104]

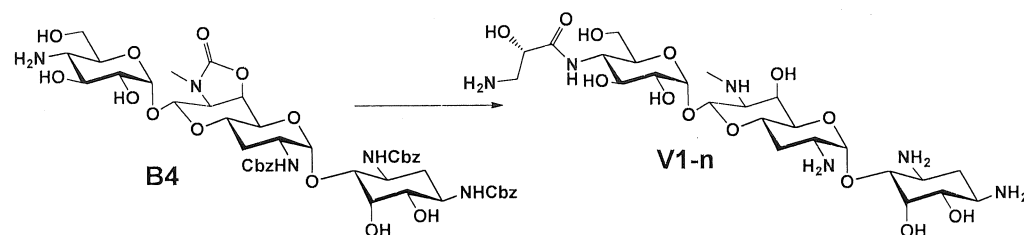


Hợp chất tiêu đề (V1-m) [79,6mg (65%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 200mg (0,20mmol) hợp chất có công thức (B4) và 95,5mg este N-hydroxysuccinimide của N-(tert-butoxycarbonyl)-β-alanin.

MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,35 (1H, q, H-2ax), 1,99 (1H, q, H-3'ax), 2,25 (1H, dt, H-3'eq), 2,38 (1H, dt, H-2eq), 2,64 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,67 (2H, t, CH₂(β-alanyl)), 3,15 (2H, t, CH₂(β-alanyl)), 5,16 (1H, d, H-8'), 4,50 (1H, t, H-5), 5,25 (1H, d, H-1') và 5,63 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 74: tổng hợp 5-epi-4''-N-(L-isoseryl)apramyxin (V1-n)

[Hóa chất 105]

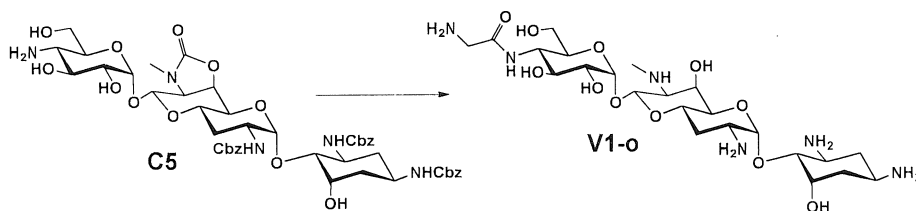


Hợp chất tiêu đề (V1-n) [77,5mg (62%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 200mg (0,20mmol) hợp chất có công thức (B4) và 105mg este N-hydroxysuccinimide của N-(p-methoxybenzyloxycarbonyl)-L-isoserin.

MS (ESI) m/z: 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,34 (1H, q, H-2ax), 1,98 (1H, q, H-3'ax), 2,24 (1H, dt, H-3'eq), 2,37 (1H, dt, H-2eq), 2,61 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,08 (1H, dd, CH₂(isoseryl)), 3,33 (1H, dd, CH₂(isoseryl)), 4,43 (1H, t, CH(isoseryl)), 4,51 (1H, t, H-5), 5,15 (1H, d, H-8'), 5,24 (1H, d, H-1') và 5,65 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 75: tổng hợp 6-deoxy-5-epi-4''-N-glyxylapramyxin (V1-o)

[Hóa chất 106]

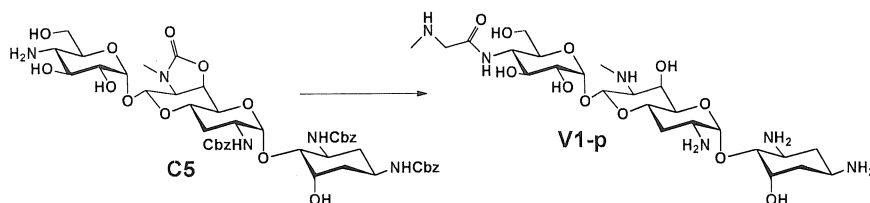


Hợp chất tiêu đề (V1-o) [77,5mg (74%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 170mg (0,18mmol) hợp chất có công thức (C5) và 79,4mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)glyxin.

MS (ESI) m/z : 581 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,48 (1H, q, H-2ax), 1,72 (1H, q, H-6ax), 2,07 (1H, q, H-3'ax), 2,37 (1H, dt, H-3'eq), 2,40 (1H, dt, H-6eq), 2,48 (1H, dt, H-2eq), 2,63 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,72 (2H, s, CH₂(glyxyl)), 4,69 (1H, dd, H-5), 5,26 (1H, d, H-8'), 5,35 (1H, d, H-1') và 5,74 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 76: tổng hợp 6-deoxy-5-epi-4''-N-sarcosylapramyxin (V1-p)

[Hóa chất 107]

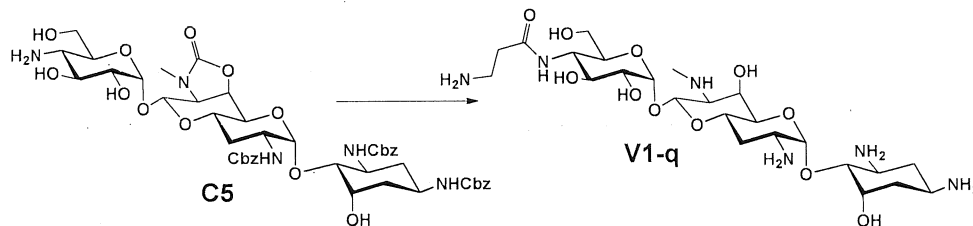


Hợp chất tiêu đề (V1-p) [70,6mg (66%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 170mg (0,18mmol) hợp chất có công thức (C5) và 85,5mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)sarcosin.

MS (ESI) m/z : 611 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,48 (1H, q, H-2ax), 1,72 (1H, q, H-6ax), 2,08 (1H, q, H-3'ax), 2,37 (1H, dt, H-3'eq), 2,40 (1H, dt, H-6eq), 2,48 (1H, dt, H-2eq), 2,68 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,73 (3H, s, NMe(sarcosyl)), 3,63 và 3,67 (mỗi 1H, mỗi d, CH₂(sarcosyl)), 4,65 (1H, dd, H-5), 5,26 (1H, d, H-8'), 5,35 (1H, d, H-1') và 5,75 (1H, d, H-1'').

Ví dụ 77: tổng hợp 4''-N-(β -alanyl)-6-deoxy-5-epiapramyxin (V1-q)

[Hóa chất 108]



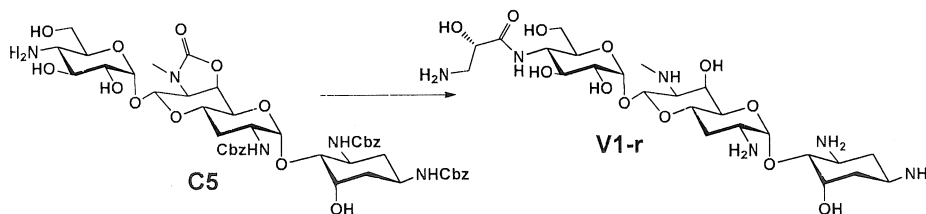
Hợp chất tiêu đề (V1-q) [72,1mg (67%)] thu được bằng phương pháp tương

tự như ví dụ 61 sử dụng 170mg (0,18mmol) của hợp chất có công thức (C5) và 86,0mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)- β -alanin.

MS (ESI) m/z : 595 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,48 (1H, q, H-2ax), 1,73 (1H, q, H-6ax), 2,08 (1H, q, H-3'ax), 2,37 (1H, dt, H-3'eq), 2,42 (1H, dt, H-6eq), 2,48 (1H, dt, H-2eq), 2,70 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,73 (2H, t, CH₂(β -alanyl)), 3,18 (2H, t, CH₂(β -alanyl)), 4,69 (1H, dd, H-5), 5,26 (1H, d, H-8'), 5,37 (1H, d, H-1') và 5,77 (1H,d, H-1'').

Ví dụ 78: tổng hợp 6-deoxy-5-epi-4''-N-(L-isoseryl)apramyxin (V1-r)

[Hóa chất 109]

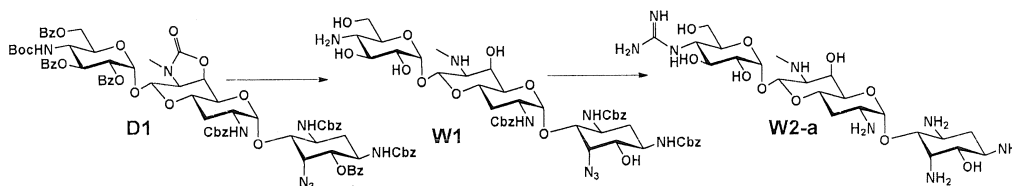


Hợp chất tiêu đề (V1-r) [70,5mg (64%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 170mg (0,18mmol) hợp chất có công thức (C5) và 94,5mg este N-hydroxysuccinimit của N-(p-metoxibenzyloxycarbonyl)-L-isoserin.

MS (ESI) m/z : 611 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,48 (1H, q, H-2ax), 1,73 (1H, q, H-6ax), 2,08 (1H, q, H-3'ax), 2,37 (1H, dt, H-3'eq), 2,42 (1H, dt, H-6eq), 2,48 (1H, dt, H-2eq), 2,74 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,20 (1H, dd, CH₂(isoseryl)), 3,45 (1H, dt, CH₂(isoseryl)), 4,54 (1H, q, CH(isoseryl)), 4,69 (1H, dd, H-5), 5,26 (1H, d, H-8'), 5,37 (1H, d, H-1') và 5,77 (1H,d, H-1'').

Ví dụ 79: tổng hợp 5-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-5-deoxy-5-epiapramyxin (W1) và 5-amino-4''-deamino-5-deoxy-5-epi-4''-guanidinoapramyxin (W2-a)

[Hóa chất 110]



Ví dụ 79-(i): tổng hợp 5-azit-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-5-deoxy-5-epiapramyxin (W1)

Dung dịch đã được điều chế bằng cách thêm 3,4 ml dung dịch NaOH chứa nước 4N vào dung dịch chứa 1,31g (0,87mmol) hợp chất tiêu đề (D1) theo ví dụ 16-(i) hào

tan trong 20ml 1,4-dioxan được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách thêm HCl 2N và cô đặc trong áp suất giảm và phần cặn được rửa bằng nước và tiếp tục rửa bằng isopropyl ete. Hòa tan chất rắn thu được trong 10ml dung dịch TFA-MeOH 90% và hỗn hợp phản ứng được đưa vào phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và rửa phần cặn bằng isopropyl ete và làm khô để thu được 937mg (90% dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (W1) dưới dạng chất rắn không màu.

MS (ESI) m/z : 967 ($M+1$)⁺.

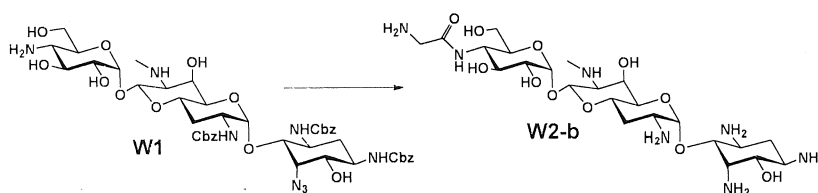
Ví dụ 79-(ii): tổng hợp 5-amino-4"-deamino-5-deoxy-5-epi-4"-guanidinoapramyxin (W2-a)

Hợp chất tiêu đề (W2-a) [45,5mg (37%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 254mg (0,21mmol dạng muối 2TFA) của hợp chất tiêu đề (W1) theo ví dụ 79-(i) và 253mg chất thử Goodman.

MS (ESI) m/z : 581 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,82 (1H, q, $J = 12,5$ Hz, H-2ax), 2,03 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3'ax), 2,40 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12Hz, H-3'eq), 2,53 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,30 (1H, dd, $J = 3$ và 8,5Hz, H-7'), 3,52 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4"), 3,58 (1H, dd, $J = 2,5$ và 10Hz, H-5'), 3,80 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-3"), 4,04 (1H, dd, $J = 4$ và 11Hz, H-6), 4,18 (1H, t, $J = 4$ Hz, H-5), 4,23 (1H, dd, $J = 4$ và 11Hz, H-4), 4,54 (1H, không đáng kể, $J = 2,5$ Hz, H-6'), 5,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8'), 5,41 (1H, d, $J = 3,8$ Hz, H-1') và 5,44 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1").

Ví dụ 80: tổng hợp 5-amino-5-deoxy-5-epi-4"-N-glyxylapramyxin (W2-b)

[Hóa chất 111]



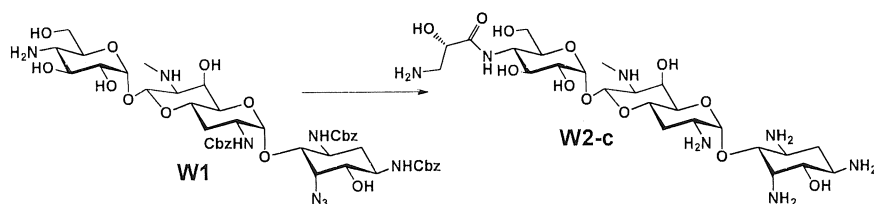
Hợp chất tiêu đề (W2-b) [40,1mg (34%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 254mg (0,21mmol dạng muối 2TFA) hợp chất tiêu đề (W1) theo ví dụ 79-(i) và 90,0mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)glyxin.

MS (ESI) m/z : 596 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, $J = 12,5$ Hz, H-2ax), 2,03 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3'ax), 2,40 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12Hz,

H-3'eq), 2,54 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12,5Hz, H-2eq), 2,75 (3H, s, NCH_3), 3,31 (1H, dd, $J = 3$ và 8,5Hz, H-7'), 3,95 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 11Hz, H-4'), 4,04 (1H, dd, $J = 4$ và 11Hz, H-6), 4,14 (1H, dd, $J = 4$ và 11Hz, H-4), 4,18 (1H, t, $J = 4$ Hz, H-5), 4,54 (1H, không đáng kể br t, $J = \sim 2,5$ Hz, H-6'), 5,20 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8'), 5,41 (1H, d, $J = 3,8$ Hz, H-1') và 5,44 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'').

Ví dụ 81: tổng hợp 5-amino-5-deoxy-5-epi-4''-N-(L-isoseryl)apramyxin (W2-c)

[Hóa chất 112]

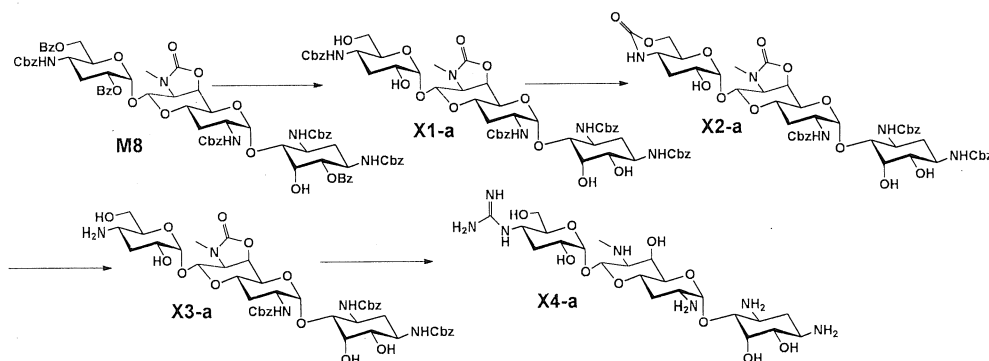


Hợp chất tiêu đề (W2-c) [46,6mg (49%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 61 sử dụng 254mg (0,21mmol dạng muối 2TFA) hợp chất tiêu đề (D2) theo ví dụ 79-(i) và 105mg este N-hydroxysuccinimit của N-(p-metoxycarbonyl)-L-isoserin.

MS (ESI) m/z : 626 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,87 (1H, q, $J = 12,5$ Hz, H-2ax), 2,03 (1H, q, $J = 12$ Hz, H-3'ax), 2,42 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12Hz, H-3'eq), 2,57 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12,5Hz, H-2eq), 2,75 (3H, s, NCH_3), 4,42 (1H, dd, $J = 4$ và 8Hz, $\text{COCH}(\text{OH})$), 4,56 (1H, không đáng kể br t, $J = \sim 3$ Hz, H-6'), 5,20 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8'), 5,42 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1') và 5,44 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-1'').

Ví dụ 82: tổng hợp 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3''-deoxy-5-epiapramyxin (X1-a), 1,3,2'-tri-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-3''-deoxy-5-epiapramyxin (X2-a), 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3''-deoxy-5-epiapramyxin (X3-a) và 4''-deamino-3''-deoxy-5-epi-4''-guanidinoapramyxin (X4-a)

[Hóa chất 113]



Ví dụ 82-(i): tổng hợp 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3''-deoxy-5-epiapramyxin (X1-a)

Hợp chất tiêu đề (X1-a) [1,08g (95%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(v) sử dụng 1,47g (1,05mmol) hợp chất tiêu đề (M8) theo ví dụ 28-(i).

MS (ESI) m/z: 1108 (M+Na)⁺.

Ví dụ 82-(ii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-3''-deoxy-5-epiapramyxin (X2-a)

Hợp chất tiêu đề (X2-a) [891mg (96%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(ii) sử dụng 1,03g (0,95mmol) hợp chất tiêu đề (X1-a) theo ví dụ 82-(i) và 45mg NaH.

MS (ESI) m/z: 1000 (M+Na)⁺.

Ví dụ 82-(iii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-3''-deoxy-5-epiapramyxin (X3-a)

Hợp chất tiêu đề (X3-a) [881mg (93% dạng muối TFA)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(iii) sử dụng 870mg (0,89mmol) hợp chất tiêu đề (X2-a) theo ví dụ 82-(ii).

MS (ESI) m/z: 974 (M+Na)⁺.

Ví dụ 82-(iv): tổng hợp 4''-deamino-3''-deoxy-5-epi-4''-guanidinoapramyxin (X4-a)

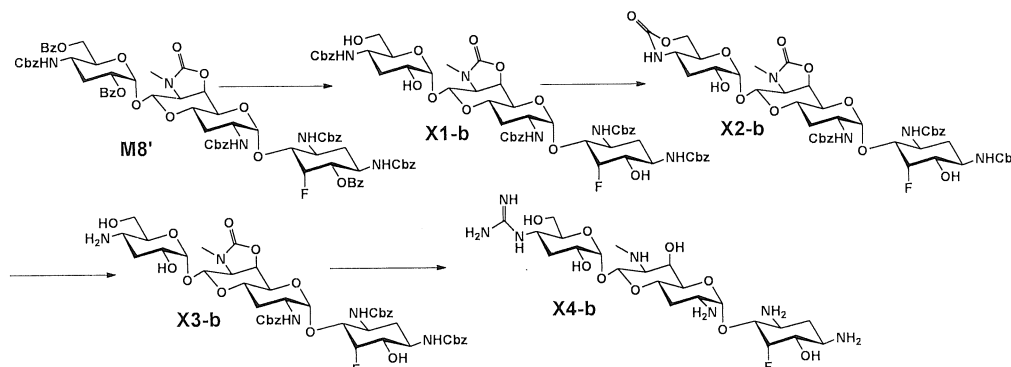
Hợp chất tiêu đề (X4-a) [201mg (47%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 800mg (0,75mmol dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (X3-a) theo ví dụ 82-(iii) và 600mg chất thử Goodman.

MS (ESI) m/z: 566 (M+H)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,69 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,82 (1H, q, J = 12Hz, H-3''ax), 2,10 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,12 (1H, dt, J = 4, 4 và 12Hz, H-3''eq), 2,35 (1H, dt, J = 4, 4 và 12Hz, H-3'eq), 2,42 (1H, dt, J = 4, 4 và 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,29 (1H, dd, J = 2,5 và 8,5Hz, H-7'), 4,44 (1H, không đáng kể br t, J = ~2Hz, H-5), 4,49 (1H, không đáng kể br t, J = ~2,5Hz, H-6'), 5,19 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,30 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1'') và 5,36 (1H, d, J = 4Hz, H-1').

Ví dụ 83: tổng hợp 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,3''-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin (X1-b), 1,3,2'-tri-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-

N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,3''-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin (X2-b),
1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,3''-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin (X3-b) và 4''-deamino-5,3''-dideoxy-5-epi-5-flo-4''-guanidinoapramyxin (X4-b)

[Hóa chất 114]



Ví dụ 83-(i): tổng hợp 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,3''-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin (X1-b)

Hợp chất tiêu đề (X1-b) [544mg (96%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(v) sử dụng 722mg (0,52mmol) hợp chất tiêu đề (M8') theo ví dụ 28-(i).

MS (ESI) m/z: 1110 (M+Na)⁺.

Ví dụ 83-(ii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-5,3''-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin (X2-b)

Hợp chất tiêu đề (X2-b) [451mg (92%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(ii) sử dụng 500mg (0,46mmol) hợp chất tiêu đề (X1-b) theo ví dụ 83-(i) và 22mg NaH.

MS (ESI) m/z: 1002 (M+Na)⁺.

Ví dụ 83-(iii): tổng hợp 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-5,3''-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin (X3-b)

Hợp chất tiêu đề (X3-b) [438mg (91% dạng muối TFA)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 1-(iii) sử dụng 440mg (0,45mmol) hợp chất tiêu đề (X2-b) theo ví dụ 83-(ii).

MS (ESI) m/z: 976 (M+Na)⁺.

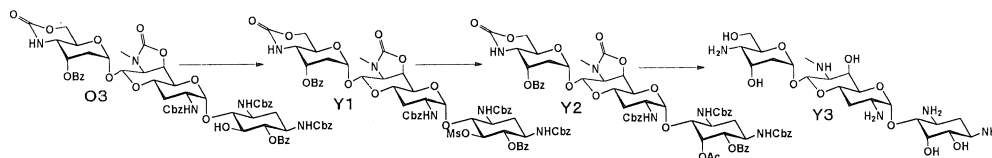
Ví dụ 83-(iv): tổng hợp 4''-deamino-5,3''-dideoxy-5-epi-5-flo-4''-guanidinoapramyxin (X4-b)

Hợp chất tiêu đề (X4-b) [105mg (50%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 10 sử dụng 400mg (0,37mmol dạng muối TFA) hợp chất tiêu đề (X3-b) theo ví dụ 83-(iii) và 600mg chất thử Goodman.

MS (ESI) m/z : 568 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (muối TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,76 (1H, q, $J = 12,5\text{Hz}$, H-2ax), 1,81 (1H, q, $J = 12\text{Hz}$, H-3''ax), 2,02 (1H, q, $J = 12\text{Hz}$, H-3'ax), 2,12 (1H, dt, $J = 4, 4$ và 12Hz , H-3''eq), 2,35 (1H, dt, $J = 4,5, 4,5$ và 12Hz , H-3'eq), 2,47 (1H, dt, $J = 4, 4$ và $12,5\text{Hz}$, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,30 (1H, dd, $J = 3$ và $8,5\text{Hz}$, H-7'), 4,10 (1H, biểu kiến dd, $J = 11$ và 26Hz , H-4), 4,49 (1H, không đáng kể br t, $J = \sim 2,5\text{Hz}$, H-6'), 5,19 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$, H-8'), 5,30 (1H, d, $J = 3,5\text{Hz}$, H-1''), 5,32 (1H, biểu kiến d, $J = 52\text{Hz}$, H-5) và 5,43 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$, H-1').

Ví dụ 84: tổng hợp 6,3''-di-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-2''-deoxy-3''-epi-5-O-mesylapramyxin (Y1), 5-O-axetyl-6,3''-di-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-2''-deoxy-5,3''-diepiapramyxin (Y2) và 2''-deoxy-5,3''-diepiapramyxin (Y3)

[Hóa chất 115]



Ví dụ 84-(i): tổng hợp 6,3''-di-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-2''-deoxy-3''-epi-5-O-mesylapramyxin (Y1)

Hợp chất tiêu đề (Y1) [1,05g (99%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 14-(i) sử dụng 1,00g (0,84mmol) hợp chất tiêu đề (O3) theo ví dụ 33-(iii). MS (ESI) m/z : 1286 ($M+Na$)⁺.

Ví dụ 84-(ii): tổng hợp 5-O-axetyl-6,3''-di-O-benzoyl-1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonyl)-7'-N,6'-O-carbonyl-4''-N,6''-O-carbonyl-2''-deoxy-5,3''-diepiapramyxin (Y2)

Hợp chất tiêu đề (Y2) [732mg (79%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 34-(iii) sử dụng 955mg (0,76mmol) hợp chất tiêu đề (Y1) theo ví dụ 84-(i).

MS (ESI) m/z : 1250 ($M+Na$)⁺.

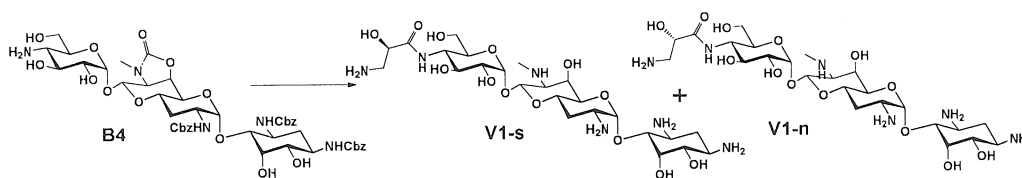
Ví dụ 84-(iii): tổng hợp 2''-deoxy-5,3''-diepiapramyxin (Y3)

Hợp chất tiêu đề (Y3) [77,5mg (45%)] thu được bằng phương pháp tương tự như ví dụ 27-(vii) sử dụng 400mg (0,33mmol) hợp chất tiêu đề (Y2) theo ví dụ 84-(ii).

MS (ESI) m/z : 524 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,38 (1H, q, H-2ax), 1,83 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,15 (1H, dt, H-2eq), 2,21-2,27 (1H, m, H-2"ax), 2,28 (1H, dt, H-3'eq), 3,08 (1H, dd, H-2"eq), 4,18 (1H, t, H-3"), 4,31 (1H, q, H-3"), 4,53 (1H, t, H-5), 5,19 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,07 (1H, d, H-1'), 5,28 (1H, d, H-1') và 5,63 (1H, d, H-1").

Ví dụ 85: tổng hợp 5-epi-4"-N-(D-isoseryl)apramyxin (V1-s)

[Hóa chất 116]



Hợp chất tiêu đề (V1-s) [22,5mg (18%)] và hợp chất tiêu đề (V1-n) [20,8mg (17%)] theo ví dụ 74 thu được bằng phương pháp tương tự ví dụ 61 sử dụng 200mg (0,20mmol) hợp chất có công thức (B4) và 105mg este N-hydroxysuccinimit của N-(tert-butoxycarbonyl)-DL-isoserin.

MS (ESI) m/z : 627 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,33 (1H, q, H-2ax), 1,97 (1H, q, H-3'ax), 2,23 (1H, dt, H-3'eq), 2,36 (1H, dt, H-2eq), 2,61 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,03 (1H, dd, CH₂(isoseryl)), 3,23 (1H, dd, CH₂(isoseryl)), 4,20 (1H, t, H-4"), 4,44 (1H, dd, CH(isoseryl)), 4,49 (1H, t, H-5), 5,13 (1H, d, H-8'), 5,23 (1H, d, H-1') và 5,63 (1H, d, H-1").

Ví dụ thử nghiệm 1

Hoạt tính kháng khuẩn

Như đối với các hợp chất đại diện cho kháng sinh aminoglycosit mới theo sáng chế được mô tả trong các ví dụ, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, $\mu\text{g/mL}$) được đo đối cho các chủng vi khuẩn phân tích khác nhau sử dụng phương pháp pha loãng trên đĩa aga theo phương pháp được mô tả trong Japan Society of Chemotherapy. Các kết quả được thể hiện trong bảng 1 đến 6.

[Bảng 1]

Tên viết tắt của vi khuẩn kiểm tra ¹⁾ Ký hiệu hợp chất ²⁾	A4-a	A4-b	A4-c	A4-d	A4-e	A4-f	A4-g	A4-h	A4-i	A4-j	A4-k	B5	B7	C6	C8	D2
<i>S. aureus</i> RN4220 Vi khuẩn mẫn cảm	4	4	4	2	2	4	4	4	4	2	2	4	4	4	2	4
<i>S. aureus</i> RN4220/pMS520 MRSA	4	4	4	2	2	4	4	4	4	2	2	2	4	4	2	4
<i>S. aureus</i> MF490 MRSA	16	8	16	4	4	8	16	16	16	8	16	8	16	8	8	8
<i>E. faecium</i> ATCC19434	32	16	16	8	16	32	32	32	32	16	16	16	32	16	16	32
<i>E. coli</i> JM109/pMW218 Vi khuẩn mẫn cảm	2	2	1	1	1	1	2	2	1	1	0,5	1	1	1	1	2
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-1705 Vi khuẩn sản sinh KPC	2	2	1	2	2	2	2	4	2	2	1	1	2	2	1	2
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-2146 Chủng sản sinh NDM	2	2	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	1	1	2
<i>A. baumannii</i> ATCC BAA-1710 MDRA	16	8	32	4	4	32	32	16	16	8	8	8	8	8	8	8
<i>S. marcescens</i> TH-0447 Kháng AMK	8	8	8	8	8	16	16	16	16	8	8	8	16	8	8	8
<i>S. marcescens</i> GN6944 Kháng GM	8	8	8	4	8	8	16	8	8	4	4	8	8	4	4	4
<i>P. aeruginosa</i> PAO1 Vi khuẩn mẫn cảm	8	4	16	4	4	16	16	8	8	4	8	4	4	4	4	4
<i>P. aeruginosa</i> PAO1/GN315 kháng AMK	8	8	16	4	4	16	16	16	16	8	8	4	8	4	4	4
<i>P. aeruginosa</i> MSC17707 kháng AMK	8	8	32	4	8	16	32	16	16	8	16	4	8	8	4	8
<i>P. aeruginosa</i> MSC01035 kháng ABK	8	8	16	8	8	16	32	16	16	8	16	4	8	8	8	4

1) Tên của mỗi vi khuẩn thử nghiệm như sau *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *E. faecium*: *Enterococcus faecium*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*.

1) Đặc tính của mỗi vi khuẩn như sau. Vi khuẩn mẫn cảm: các chủng thể hiện sự mẫn cảm đối với kháng sinh. MRSA: *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, chủng sản sinh KPC: chủng sản sinh *Klebsiella pneumoniae* carbapenemaza, chủng sản sinh NDM: chủng sản sinh Ddlhi metallo- β -lactamaza mới, MDRA: *Acinetobacter* kháng nhiều thuốc, kháng AMK: kháng amikacin, kháng GM: kháng gentamixin, kháng ABK: arbekacin.

2) Các ký hiệu hợp chất trong bảng tương ứng với các ký hiệu viết tắt của hợp chất trong tiêu đề trong mỗi ví dụ của bản mô tả được trình bày trong dấu ngoặc đơn.

[Bảng 2]

Tên viết tắt của vi khuẩn kiểm tra ¹⁾ Ký hiệu hợp chất ²⁾		E3	F3	C11	G7	G8	H3	I3	J4	K4	L5	M7	M9	M10	N5	N7	N9
<i>S. aureus</i> RN4220 <i>S. aureus</i> RN4220/pMS520 <i>S. aureus</i> MF490	Vi khuẩn mẫn cảm	8	8	8	4	8	4	8	8	2	2	2	1	2	2	2	2
	MRSA	8	8	8	8	8	4	8	4	2	1	1	2	2	2	2	2
	MRSA	16	32	16	16	32	8	32	16	8	4	4	4	8	4	8	8
<i>E. faecium</i> ATCC19434		64	64	32	16	32	16	32	32	8	8	16	8	8	8	16	16
<i>E. coli</i> JM109/pMW218	Vi khuẩn mẫn cảm	4	8	2	1	2	2	4	2	1	1	0,5	1	0,5	1	1	1
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-1705 <i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	Vi khuẩn sản sinh KPC	4	4	4	2	4	2	4	2	2	1	1	1	1	2	1	2
	Chủng sản sinh NDM	4	4	4	4	4	2	4	2	1	1	1	1	1	2	1	1
<i>A. baumannii</i> ATCC BAA-1710	MDRA	16	16	16	8	16	8	16	32	16	8	8	4	8	8	8	8
<i>S. marcescens</i> TH-0447	kháng AMK	16	16	16	8	16	8	32	16	8	4	8	4	8	8	8	8
<i>S. marcescens</i> GN6944	kháng GM	16	16	16	8	16	8	16	16	4	4	4	4	4	4	4	8
<i>P. aeruginosa</i> PAO1 <i>P. aeruginosa</i> PAO1/GN315 <i>P. aeruginosa</i> MSC17707 <i>P. aeruginosa</i> MSC01035	Vi khuẩn mẫn cảm	16	16	16	8	8	8	16	8	8	4	4	2	4	4	4	4
	kháng AMK	16	16	16	8	16	8	32	8	8	4	4	4	4	4	4	4
	kháng AMK	16	16	16	8	16	8	32	16	16	8	4	4	4	8	8	8
	kháng ABK	16	32	32	16	16	8	64	16	16	8	4	4	4	8	8	8

1) Tên của vi khuẩn thử nghiệm như sau *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *E. faecium*: *Enterococcus faecium*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*.
1) Đặc tính của môi vi khuẩn thử nghiệm như sau: Vi khuẩn mẫn cảm: vi khuẩn thể hiện sự mẫn cảm đối với kháng sinh, MRSA: *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, Vi khuẩn sản sinh KPC: chủng sản sinh *Klebsiella pneumoniae* carbapenemaza, chủng sản sinh NDM: chủng sản sinh Ddh1 metallo-β-lactamaza mới, MDRA: *Acinetobacter* kháng nhiều thuốc, Kháng AMK: kháng amikacin, Kháng GM: kháng gentamixin, kháng ABK: kháng arbekacin.
2) Ký hiệu viết tắt hợp chất trong bảng tương ứng với ký hiệu viết tắt trong tiêu đề trong mỗi ví dụ của bản mô tả được trình bày trong dấu ngoặc đơn.

[Bảng 3]

Tên viết tắt của vi khuẩn kiểm tra ¹⁾ Ký hiệu hợp chất ²⁾	O5	P4	Q4	R6	SI-a	SI-b	SI-c	SI-d	SI-e	SI-f	SI-g	SI-h	SI-i	SI-j	SI-k
<i>S. aureus</i> RN4220	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	4	2	2	2	1
<i>S. aureus</i> RN4220/pMS520	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1
<i>S. aureus</i> MF490	4	4	4	8	8	4	4	4	4	8	8	8	4	4	4
<i>E. faecium</i> ATCC19434	8	16	8	16	32	8	8	16	4	16	16	16	4	8	16
<i>E. coli</i> JM109/pMW218	0,5	2	0,5	1	1	0,5	1	1	0,5	1	1	1	1	0,5	0,5
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-1705	1	2	1	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	0,5	2	1	1	1	1	1	1	0,5	1	2	1	2	1	1
<i>A. baumannii</i> ATCC BAA-1710	4	8	8	8	8	4	8	8	4	8	4	8	4	4	8
<i>S. marcescens</i> TH-0447	4	8	4	8	8	8	8	8	4	8	8	8	8	4	8
<i>S. marcescens</i> GN6944	2	8	4	4	4	4	8	4	4	4	8	8	4	4	4
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	2	4	4	8	4	4	4	2	4	4	4	4	2	2	8
<i>P. aeruginosa</i> PAO1/GN315	2	4	4	8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8
<i>P. aeruginosa</i> MSC17707	4	4	8	16	4	4	8	4	8	8	4	4	2	4	8
<i>P. aeruginosa</i> MSC01035	4	8	8	16	4	4	8	4	8	8	8	8	4	4	8

1) Tên của mỗi vi khuẩn thử nghiệm như sau: *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *E. faecium*: *Enterococcus faecium*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*: *Axinetobacter baumannii*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Đặc tính của mỗi vi khuẩn thử nghiệm như sau: vi khuẩn mẫn cảm: thể hiện sự mẫn cảm đối với kháng sinh. MRSA: *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, vi khuẩn sản sinh KPC: chủng sản sinh *Klebsiella pneumoniae carbapenemaza*, chủng sản sinh NDM: chủng sản sinh *Ddli metallo-β-lactamaza* mới, MDRA: *Axinetobacter* kháng nhiều thuốc, Kháng AMK: kháng amikacin, Kháng GM: kháng gentamixin, kháng ABK: kháng arbekacin.

3) Ký hiệu hợp chất trong bảng tương ứng với ký hiệu hợp chất trong tiêu đề của mỗi ví dụ trong phần mô tả được trình bày trong dấu ngoặc đơn.

[Bảng 4]

Tên viết tắt của vi khuẩn kiểm tra ¹⁾ Ký hiệu hợp chất ²⁾	T2-a	T2-b	T2-c	T2-d	T2-e	S1-l	S1-m	S1-n	S1-o	S1-p	S1-q	U4-a	AMK ³⁾	GM ³⁾
<i>S. aureus</i> RN4220	2	4	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2	0,5
<i>S. aureus</i> RN4220/pMS520	1	4	2	1	0,5	1	2	2	1	1	1	1	64	0,5
<i>S. aureus</i> MF490	8	8	8	4	2	8	8	8	2	2	4	4	>64	>64
<i>E. faecium</i> ATCC19434	8	16	8	4	4	16	16	8	8	4	4	4	32	8
<i>E. coli</i> JM109/pMW218	0,5	1	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,25
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-1705	1	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	32	2
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	1	2	1	2	0,5	0,5	1	1	0,5	1	0,5	0,5	>64	>64
<i>A. baumannii</i> ATCC BAA-1710	4	8	4	8	4	4	4	4	4	8	16	8	64	>64
<i>S. marcescens</i> TH-0447	4	8	8	8	4	4	4	4	4	8	4	4	>64	32
<i>S. marcescens</i> GN6944	4	8	4	8	2	2	8	4	2	4	4	2	8	64
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	4	8	4	4	4	4	4	4	2	2	4	4	2	2
<i>P. aeruginosa</i> PAO1/GN315	4	8	4	4	4	4	8	4	4	4	8	4	8	8
<i>P. aeruginosa</i> MSC17707	4	8	4	8	4	4	8	8	4	4	8	8	4	32
<i>P. aeruginosa</i> MSC01035	4	16	8	8	8	4	8	4	4	4	8	8	>64	>64

1) Tên của môi vi khuẩn thử nghiệm như sau: *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *E. faecium*: *Enterococcus faecium*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*: *Axinetobacter baumannii*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*.

1) Đặc tính của môi vi khuẩn kiểm tra như sau: vi khuẩn mẫn cảm: các chủng thể hiện sự mẫn cảm đối với các kháng sinh, MRSA: *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, vi khuẩn sản sinh KPC: chủng sản sinh *Klebsiella pneumoniae carbapenemaza*, chủng sản sinh NDM: chủng sản sinh *Dalh metallo-β-lactamaza* mới, MDRA: *Axinetobacter* kháng nhiều thuốc, kháng AMK: kháng amikacin, kháng GM: kháng gentamixin, kháng ABK: kháng arbekacin.

2) Ký hiệu hợp chất trong bảng tương ứng với ký hiệu hợp chất trong tiêu đề của mỗi vi dụ trong phần mô tả được trình bày trong dấu ngoặc đơn.

3) Hợp chất trong ba cột từ bên phải là những kháng sinh hiện có. Tên thường gọi của mỗi kháng sinh như sau: ABK: arbekacin, AMK: amikacin, GM: gentamixin.

[Bảng 5]

Tên viết tắt của vi khuẩn kiểm tra ¹⁾ Ký hiệu hợp chất ²⁾	V1-a	V1-b	V1-c	V1-d	V1-e	V1-f	V1-g	V1-h	V1-i	V1-j	V1-k	V1-l	V1-m	V1-n	V1-o
<i>S. aureus</i> RN4220	4	2	4	4	8	8	4	4	2	2	4	4	2	2	1
<i>S. aureus</i> RN4220/pMS520	4	2	4	4	8	8	2	4	2	2	4	4	2	2	1
<i>S. aureus</i> MF490	16	8	16	16	32	32	8	8	8	4	8	8	8	8	4
<i>E. faecium</i> ATCC19434	32	16	32	64	64	64	32	32	16	8	16	32	16	16	8
<i>E. coli</i> JM109/pMW218	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	0,5	0,5
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-1705	2	2	4	2	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1
<i>A. baumannii</i> ATCC BAA-1710	8	8	8	8	16	8	8	8	4	8	8	8	8	8	4
<i>S. marcescens</i> TH-0447	8	16	16	16	16	16	16	16	8	8	16	8	8	8	8
<i>S. marcescens</i> GN6944	8	8	8	8	8	16	8	8	8	8	8	8	8	8	4
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	4	4	16	4	8	4	4	16	2	2	4	4	2	2	2
<i>P. aeruginosa</i> PAO1/GN315	4	4	8	8	8	8	4	8	4	4	4	4	4	4	2
<i>P. aeruginosa</i> MSC17707	8	4	8	8	8	8	4	4	2	2	4	4	2	2	2
<i>P. aeruginosa</i> MSC01035	4	4	8	8	8	8	4	4	4	4	8	8	4	4	4

1) Tên của môi vi khuẩn thử nghiệm như sau: *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *E. faecium*: *Enterococcus faecium*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Đặc tính của môi vi khuẩn kiểm tra như sau: vi khuẩn mẫn cảm: thể hiện sự mẫn cảm đối với kháng sinh, MRSA: *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, vi khuẩn sản sinh KPC: chủng sản sinh *Klebsiella pneumoniae carbapenemaza*, chủng sản sinh NDM: chủng sản sinh *Dldhi metallo-β-lactamaza* mới, MDRA: *Axinetobacter* kháng nhiều thuốc, kháng AMK: kháng amikacin, kháng GM: kháng gentamixin, kháng ABK: kháng arbekacin.

3) Ký hiệu hợp chất trong bảng tương ứng với ký hiệu hợp chất trong tiêu đề của môi ví dụ trong phần mô tả được trình bày trong dấu ngoặc đơn.

[Bảng 6]

Tên viết tắt của vi khuẩn kiểm tra ¹⁾ Ký hiệu hợp chất ²⁾	V1-p	V1-q	V1-r	V1-s	W2-a	W2-b	X4-a	X4-b	Y3	ABK ³⁾	AMK ³⁾	GM ³⁾
<i>S. aureus</i> RN4220	1	1	1	1	1	4	1	1	2	1	2	0,5
<i>S. aureus</i> RN4220/pMS520	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	64	0,5
<i>S. aureus</i> MF490	4	4	4	4	4	16	4	4	4	64	>64	>64
<i>E. faecium</i> ATCC19434	8	8	8	16	8	32	8	8	8	8	32	8
<i>E. coli</i> JM109/pMW218	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	0,25
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-1705	1	1	1	0,5	1	2	1	1	2	16	32	2
<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	1	1	1	1	1	2	1	1	2	>64	>64	>64
<i>A. baumannii</i> ATCC BAA-1710	4	4	4	4	8	8	4	16	8	32	64	>64
<i>S. marcescens</i> TH-0447	8	8	8	8	4	16	4	4	8	64	>64	32
<i>S. marcescens</i> GN6944	4	4	8	4	4	8	4	4	4	8	8	64
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	2	2	2	1	4	2	4	4	4	2	2	2
<i>P. aeruginosa</i> PAO1/GN315	4	4	2	2	4	4	4	8	8	8	64	8
<i>P. aeruginosa</i> MSC17707	2	2	2	2	8	4	8	8	8	4	32	8
<i>P. aeruginosa</i> MSC01035	4	4	4	4	4	4	8	16	16	>64	>64	>64

1) Tên của mỗi vi khuẩn thử nghiệm như sau: *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *E. faecium*: *Enterococcus faecium*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*: *Axinetobacter baumannii*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*.

1) Đặc tính của mỗi vi khuẩn kiểm tra như sau: Vi khuẩn mẫn cảm: thể hiện sự mẫn cảm đối với kháng sinh, MRSA: *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, vi khuẩn sản sinh KPC: chủng sản sinh *Klebsiella pneumoniae carbapenemaza*, chủng sản sinh NDM: chủng sản sinh *Ddh1 metallo-β-lactamaza* mới, MDRA: *Axinetobacter* kháng nhiều thuốc, kháng AMK: kháng amikacin, kháng GM: kháng gentamixin, kháng ABK: kháng arbekacin.

2) Ký hiệu hợp chất tương ứng với ký hiệu hợp chất trong tiêu đề của mỗi ví dụ trong phần mô tả được trình bày trong dấu ngoặc đơn.

3) Hợp chất trong 3 cột từ bên phải là các kháng sinh hiện có. Tên thường gọi tương ứng của mỗi kháng sinh như sau: ABK: arbekacin, AMK: amikacin, GM: gentamixin.

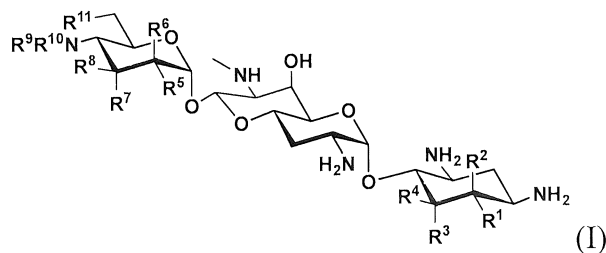
Các kết quả trong bảng 1 đến 6 thể hiện rằng các hợp chất theo sáng chế có các hoạt tính kháng khuẩn đối với cả vi khuẩn gram âm và vi khuẩn gram dương. Cũng như vậy, chứng minh rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng vi sinh vật mạnh đối với các chủng có tính kháng hoặc sự miễn cảm thấp như *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Axinetobacter*, *Serratia* và *Pseudomonas aeruginosa* mà kháng hoặc miễn cảm thấp đối với các kháng sinh hiện có chẳng hạn như arbekacin (ABK), amikacin (AMK) và gentamicin (GM).

Tham chiếu chéo đơn liên quan

Sáng chế yêu cầu hưởng quyền ưu tiên theo đơn đã được nộp tại Nhật bản số 2015-151250 (ngày nộp đơn: 30/07/2015). Toàn bộ các nội dung của đơn ưu tiên này được kết hợp để ở đây để tham chiếu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



trong đó,

R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm amino,

R³ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R⁴ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm amino,

trong đó R¹ và R⁴ có thể tạo thành liên kết đôi với nhau,

R⁵ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R⁶ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R⁷ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R⁸ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

mỗi R⁹ và R¹⁰ độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm amino-C₁₋₆ alkyl,

nhóm guanidino-C₁₋₆ alkyl, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm amino-C₃₋₇ xycloalkyl-

C₁₋₆ alkyl, nhóm amidino, nhóm azetidino tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm

glyxyl, nhóm sarcosyl, nhóm L-alanyl, nhóm D-alanyl, nhóm L-seryl, nhóm D-seryl,

nhóm β-alanyl, nhóm L-isoseryl hoặc nhóm D-isoseryl; và

R¹¹ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nguyên tử flo,

ngoại trừ khi

(i) R¹, R⁴, R⁵, R⁸, và R¹¹ là các nhóm hydroxyl, R², R³, R⁶, R⁷, R⁹, và R¹⁰ là các nguyên tử hydro,

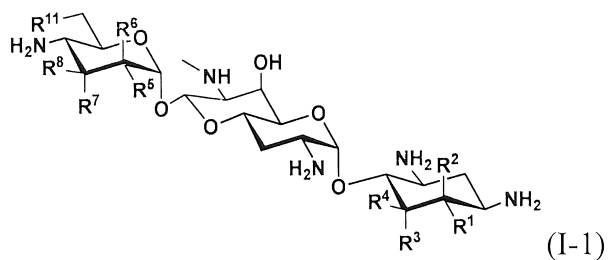
(ii) R⁵, R⁸, và R¹¹ là các nhóm hydroxyl, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁹, và R¹⁰ là các nguyên tử hydro,

(iii) R¹, R⁵, R⁸, và R¹¹ là các nhóm hydroxyl, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁹, và R¹⁰ là các nguyên tử hydro,

(iv) R¹, R⁴, R⁵, và R⁸ là các nhóm hydroxyl, R², R³, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, và R¹¹ là các nguyên tử hydro,

(v) R¹, R⁴, R⁵, R⁸, và R¹¹ là các nhóm hydroxyl, R², R³, R⁶, và R⁷ là các nguyên tử hydro, R⁹ hoặc R¹⁰ là nguyên tử hydro, gốc còn lại là nhóm etyl hoặc nhóm 2-aminoethyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (I-1) hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



trong đó,

R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm amino,

R³ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R⁴ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm amino,

trong đó R¹ và R⁴ có thể tạo thành liên kết đôi với nhau,

R⁵ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R⁶ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R⁷ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R⁸ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino; và

R¹¹ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nguyên tử flo,

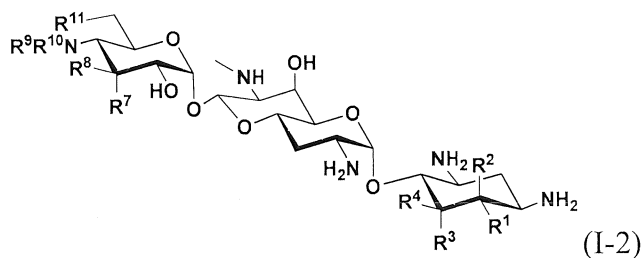
ngoại trừ khi

(i) R⁵, R⁸, và R¹¹ là các nhóm hydroxyl, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, và R⁷ là các nguyên tử hydro,

(ii) R¹, R⁵, R⁸, và R¹¹ là các nhóm hydroxyl, R², R³, R⁴, R⁶, và R⁷ là các nguyên tử hydro,

(iii) R¹, R⁴, R⁵, và R⁸ là các nhóm hydroxyl, R², R³, R⁶, R⁷, và R¹¹ là các nguyên tử hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (I-2) hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



trong đó,

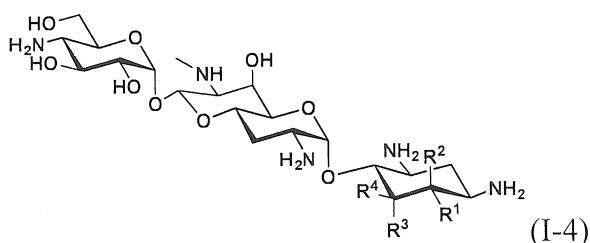
R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm amino,

R³ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm amino, trong đó R^1 và R^4 có thể tạo thành liên kết đôi với nhau,
 R^7 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,
 R^8 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,
 R^9 là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm amino- C_{1-6} alkyl,
 R^{10} là nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm amino- C_{1-6} alkyl, nhóm guanidino- C_{1-6} alkyl, nhóm amino- C_{3-7} xycloalkyl, nhóm amino- C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl, nhóm amidino, nhóm azetidino tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm glyxyl, nhóm sarcosyl, nhóm L-alanyl, nhóm D-alanyl, nhóm L-seryl, nhóm D-seryl, nhóm β -alanyl, nhóm L-isoseryl hoặc nhóm D-isoseryl; và
 R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl.

4. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (I-4) hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



trong đó,

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm amino,

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm amino; và

trong đó R^1 và R^4 có thể tạo thành liên kết đôi với nhau,

ngoại trừ khi

(i) R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 là các nguyên tử hydro,

(ii) R^1 là nhóm hydroxyl, và R^2 , R^3 , và R^4 là các nguyên tử hydro.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này là:

5-epiapraxyxin,

5-deoxy-5-epi-5-floapramyxin,

6-deoxy-5-epiapraxyxin,

5,6-dideoxy-5-floapramyxin,

5-amino-5-deoxy-5-epiapraxyxin,

5-amino-5-deoxyapramyxin,

6-amino-5,6-dideoxy-5,6-diepi-5-floapramyxin,

5-amino-5,6-dideoxyapramyxin,
 5,6"-dideoxyapramyxin,
 5,3"-dideoxyapramyxin,
 3"-deoxy-5-epiapramyxin,
 5,3"-dideoxy-5-epi-5-floapramyxin,
 6,3"-dideoxy-5-epiapramyxin,
 5,6,3"-trideoxyapramyxin,
 5-amino-5,3"-dideoxy-5-epiapramyxin,
 5,2"-dideoxy-5,3"-diepi-5-floapramyxin,
 5,3"-diepiapramyxin,
 6,6"-dideoxy-5-epiapramyxin,
 5-eno-5,6,6"-trideoxyapramyxin,
 5,6,6"-trideoxyapramyxin,
 5-deoxy-4"-N-methylapramyxin,
 4"-N-(2-aminoethyl)-5-deoxyapramyxin,
 4"-N-(3-aminopropyl)-5-deoxyapramyxin,
 5-deoxy-4"-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)apramyxin,
 4"-deamino-5-deoxy-4"-guanidinoapramyxin,
 5-epi-4"-N-methylapramyxin,
 4"-N-(2-aminoethyl)-5-epiapramyxin,
 4"-N-(3-aminopropyl)-5-epiapramyxin,
 4"-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5-epiapramyxin,
 4"-deamino-5-epi-4"-guanidinoapramyxin,
 4"-deamino-5-deoxy-5-epi-5-flo-4"-guanidinoapramyxin,
 5,6-dideoxy-4"-N-methylapramyxin,
 4"-N-(2-aminoethyl)-5,6-dideoxyapramyxin,
 4"-N-(3-aminopropyl)-5,6-dideoxyapramyxin,
 4"-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5,6-dideoxyapramyxin,
 4"-deamino-5,6-dideoxy-4"-guanidinoapramyxin,
 6-deoxy-5-epi-4"-N-methylapramyxin,
 4"-N-(2-aminoethyl)-6-deoxy-5-epiapramyxin,
 4"-N-(3-aminopropyl)-6-deoxy-5-epiapramyxin,
 4"-deamino-6-deoxy-5-epi-4"-guanidinoapramyxin,
 4"-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5,6"-dideoxyapramyxin,
 4"-deamino-5,6"-dideoxy-4"-guanidinoapramyxin,
 4"-deamino-5,3"-dideoxy-4"-guanidinoapramyxin,
 5-epi-4"-N-glyxylapramyxin,
 5-epi-4"-N-sarcosylapramyxin,

4"-N-(L-alanyl)-5-epiapramyxin,
 5-epi-4"-N-(L-seryl)apramyxin,
 4"-N-(β -alanyl)-5-epiapramyxin,
 5-epi-4"-N-(L-isoseryl)apramyxin,
 5-epi-4"-N-(D-isoseryl)apramyxin,
 6-deoxy-5-epi-4"-N-glyxylapramyxin,
 6-deoxy-5-epi-4"-N-sarcosylapramyxin,
 4"-N-(β -alanyl)-6-deoxy-5-epiapramyxin,
 6-deoxy-5-epi-4"-N-(L-isoseryl)apramyxin,
 5-amino-4"-deamino-5-deoxy-5-epi-4"-guanidinoapramyxin,
 5-amino-5-deoxy-5-epi-4"-N-glyxylapramyxin,
 5-amino-5-deoxy-5-epi-4"-N-(L-isoseryl)apramyxin,
 4"-deamino-3"-deoxy-5-epi-4"-guanidinoapramyxin,
 4"-deamino-5,3"-dideoxy-5-epi-5-flo-4"-guanidinoapramyxin hoặc
 2"-deoxy-5,3"-diepiapramyxin.

6. Được phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó.