



419364

P.- 55.527

Case: 2031X

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SCHERICO LTD.

entidad suiza

con domicilio en Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PSEUDOTRISACARIDOS ACTIVOS COMO ANTIBIOTICOS"

(Clase Internacional C07d)

ANULADO
FRONTE A LA CONSULTA
Y LA PRESENTACION DE COPIAS
Y CLASIFICACIONES.

17-10-75

- 1 -

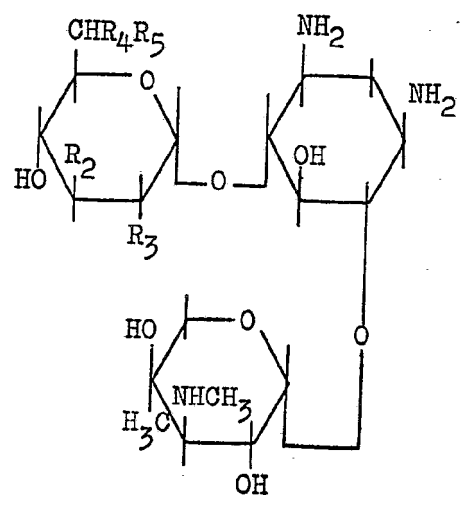


El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de pseudotrisacáridos activos como antibióticos que tienen la fórmula general

5

10

15



I

y de las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables y de los derivados oxazolidínicos de base de Schiff de los mismos, fórmula en la que R_2 representa hidrógeno o hidroxilo; R_3 representa hidroxilo, amino o alcohol inferior-amino monosustituído; R_4 representa hidrógeno o alcohol inferior; y R_5 representa hidroxilo, amino o alcohol inferior-amino monosustituído, con las condiciones:

(a) de que cuando R_2 es hidroxilo, R_4 es hidrógeno o metilo y

R_3 es amino, entonces R_5 es alcohol inferior-amino monosustituido y (b) de que cuando tanto R_2 como R_3 son hidroxilo, y R_4 es hidrógeno o metilo, entonces R_5 es hidroxilo o alcohol inferior-amino monosustituido.

5 R_3 representa hidroxilo, amino o alcohol inferior-amino monosustituido;

R_4 representa hidrógeno o alcohol inferior; y

R_5 representa hidroxilo, amino o alcohol inferior-amino monosustituido,

10 y de las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables y de los derivados oxazolidínicos de base de Schiff de los mismos.

El término "inferior" se utiliza aquí para describir grupos alcohol que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo.

15 La expresión "alcoholamino inferior monosustituido" se emplea en la presente Memoria para describir grupos NH_2 , uno de cuyos hidrógenos está reemplazado por alcohol inferior.

20 Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas de una manera convencional. Los ácidos preferidos para esta conversión son ácidos orgánicos e inorgánicos, comprendiendo ácidos carboxílicos o sulfónicos, monovalentes o polivalentes, alifáticos,



alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos.
Ejemplos de ellos son ácidos fórmico, ácido acético, áci-
do propiónico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido
malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico,
5 ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido má-
lico, ácidos amino-carboxílicos, ácido benzoico, ácido sa-
licílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glu-
cónico, ácido ascórbico, ácido cinámico o hidrácidos halo-
genados tales como ácido clorhídrico. Los derivados oxazo-
10 lidínicos de base de Schiff de los compuestos de la fórmu-
la I pueden obtenerse de acuerdo con técnicas normales
(véase patente británica 1.314.058) y representan aquellos
compuestos de la fórmula I en que un anillo de oxazolidina
está condensado con el anillo de garosamina del pseudotri-
15 sacárido.

Los compuestos preparados de acuerdo con el
procedimiento del invento, son nuevos compuestos y tienen
valiosas actividades antihelmínticas, antiprotozoicas, an-
timicrobianas y antivirales.

20 De una manera más limitada, los nuevos compues-
tos del invento pueden ser descritos también como los com-
puestos de la fórmula I, sus sales por adición de ácido
farmacéuticamente aceptables y derivados oxazolidínicos de
base de Schiff en que, en la fórmula, o bien
25 R_2 representa hidrógeno;

R₃ representa hidroxil, amino o alcohol inferior-
-amino monosustituído;

R₄ representa hidrógeno o alcohol inferior; y

R₅ representa hidroxil, amino o alcohol inferior-
-amino monosustituído; o bien

R₂ representa hidroxil;

R₃ representa hidroxil o alcohol inferior-amino mo-
nosustituído;

R₄ representa hidrógeno o alcohol inferior; y

R₅ representa hidroxil o alcohol inferior-amino mo-
nosustituído.

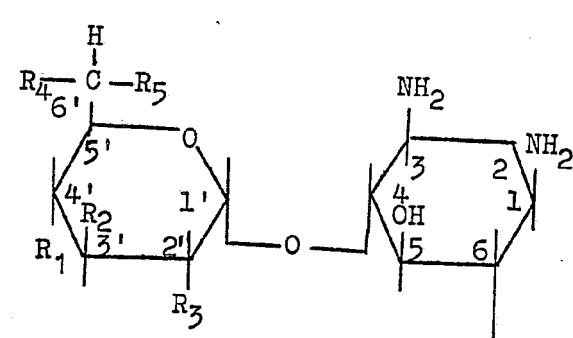
Un grupo preferido de compuestos lo constituyen
compuestos de la fórmula general I, sus sales por adición
de ácido farmacéuticamente aceptables y derivados oxazoli-
dínicos de base de Schiff en que, en la fórmula, cada R₂ y
R₄ representa hidrógeno y cada R₃ y R₅ representa hidroxil,
amino o alcohol inferior-amino monosustituído.

Compuestos de la fórmula I particularmente pre-
feridos son O-2,6-diamino-2,3,6-tridesoxi- α -D-glucopirano-
sil-(1 \rightarrow 4)-garamina, O-2-amino-6-N-metilamino-2,3,6-tri-
desoxi- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-garamina, O- α -D-glu-
copiranosil-(1 \rightarrow 4)-garamina, 3'-desoxi-2'-N-etilgenta-
micina X₂, 3'-desoxigentamicina X₂, 2'-N-etilgentamicina X₂,
3'-desoxigentamicina B y 3'-desoxi-6'-N-metilgentamicina
B.

La nomenclatura aquí empleada puede ser descrita del siguiente modo:

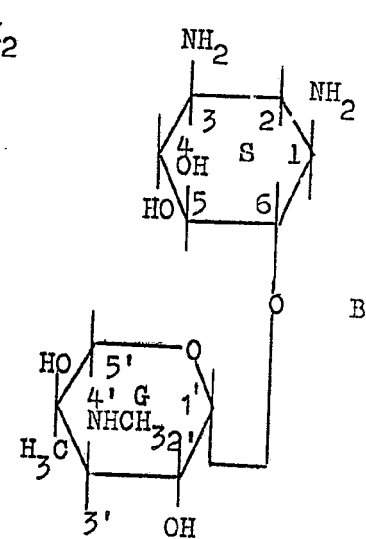
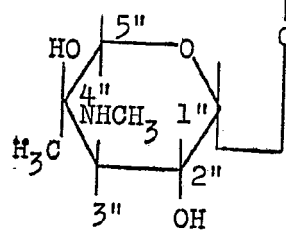
5 Cuando el elemento estructural básico es el nombre genérico de un pseudotrisacárido (tal como gentamicina X₂, gentamicina B) la numeración de las posiciones es tal como se indica en la fórmula A abajo dada, y cuando el elemento estructural básico es garamina β -D-arabinopiranosil-(1 \rightarrow 6)-2-desoxi-D-estreptamina₇ la numeración de las posiciones es tal como se indica en la fórmula B abajo dada (la fórmula B muestra la estructura de garamina que está compuesta por el anillo 2-desoxi-D-estreptamina "S" y el anillo garosamina "G")

15



20

A



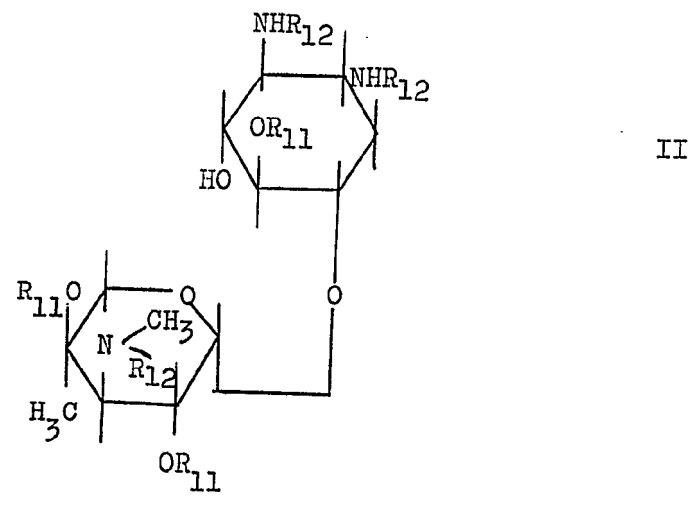
B

25

El procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I comprende condensar una garamina bloqueada selectivamente de la fórmula general II

5

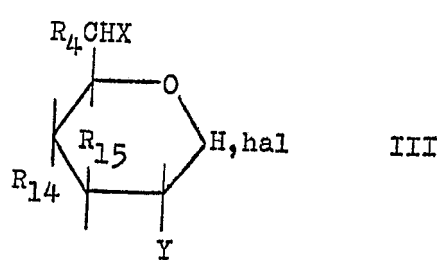
10



15

en que cada R_{12} representa un grupo protector de amino, y cada R_{11} representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y en que R_{12} en posición 3' juntamente con R_{11} en posición 4' puede representar un grupo protector; con un monosacárido que tiene la fórmula general

20



25



en que R_4 es tal como arriba se ha definido, hal representa halógeno, R_{14} es $-OR_{13}$, R_{15} representa hidrógeno ó $-OR_{13}$, X representa $-OR_{13}$, $-NRR_{12}$ o un grupo azido, e Y representa $-OR_{13}$, $-NRR_{12}$ o un grupo nitroso siendo R hidrógeno o alcoholo inferior, siendo R_{12} un grupo protector de amino y siendo R_{13} un grupo protector de hidroxí; y cuando sea necesario, someter al pseudotrisacárido formado a una o dos de las siguientes etapas (a) hasta (c) en cualquier orden apropiado:

10 a) convertir un grupo oximino en posición 2' en un grupo $-NHR$ y/o un grupo azido en posición 6' en $-NH_2$, siendo R tal como arriba se ha definido;

b) convertir un grupo oximino en posición 2' en un hidroxí;

15 c) convertir un grupo $'OR_{13}$ en posición 6' en un grupo $-NHR$, siendo R tal como arriba se ha definido; y someter al pseudotrisacárido obtenido de la condensación o de una o dos de las etapas (a) hasta (c) a una eliminación de todos los grupos protectores presentes en la molécula, y aislarlo como tal, como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o como un derivado oxazolidinico de base Schiff.

20

El término "grupo protector de amino" es bien conocido en química orgánica y se refiere a un gran número de grupos apropiados para bloquear temporalmente (término

25



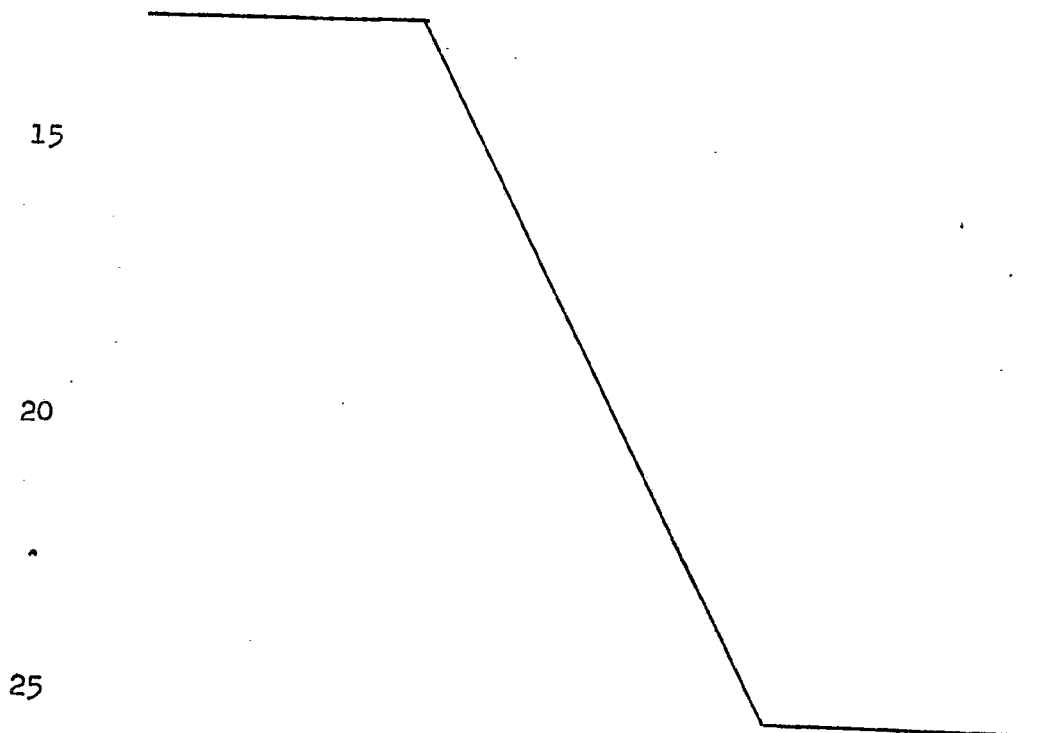
5 , sinónimo de proteger) un radical amino en una molécula de
las reacciones químicas a que ésta está siendo sometida,
pero que son fácilmente eliminables después de que se ha
efectuado una reacción química deseada en otros lugares
de la molécula. Ilustrativos de estos grupos son grupos
arilo, arilalcohilo, acilo, alcóxicarbonilo y aralcoxicar-
bonilo no sustituidos, así como funcionalmente sustitui-
dos. Ejemplos comunes de grupos protectores de amino son
bencilo, 4-nitrobencilo, trifenilmetilo, 2,4-dinitrofeni-
10 lo, acetilo, propionilo, benzoilo, metoxicarbonilo, etoxi-
carbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, ter-butoxicarbo-
nilo, 2-yodoetoxicarbonilo, carbobenzoxi, y 4-metoxiben-
ciloxicarbonilo. Es particularmente preferido el grupo car-
bobenzoxi y, en algunos casos, el grupo acetilo o 2,4-di-
15 nitrofenilo.

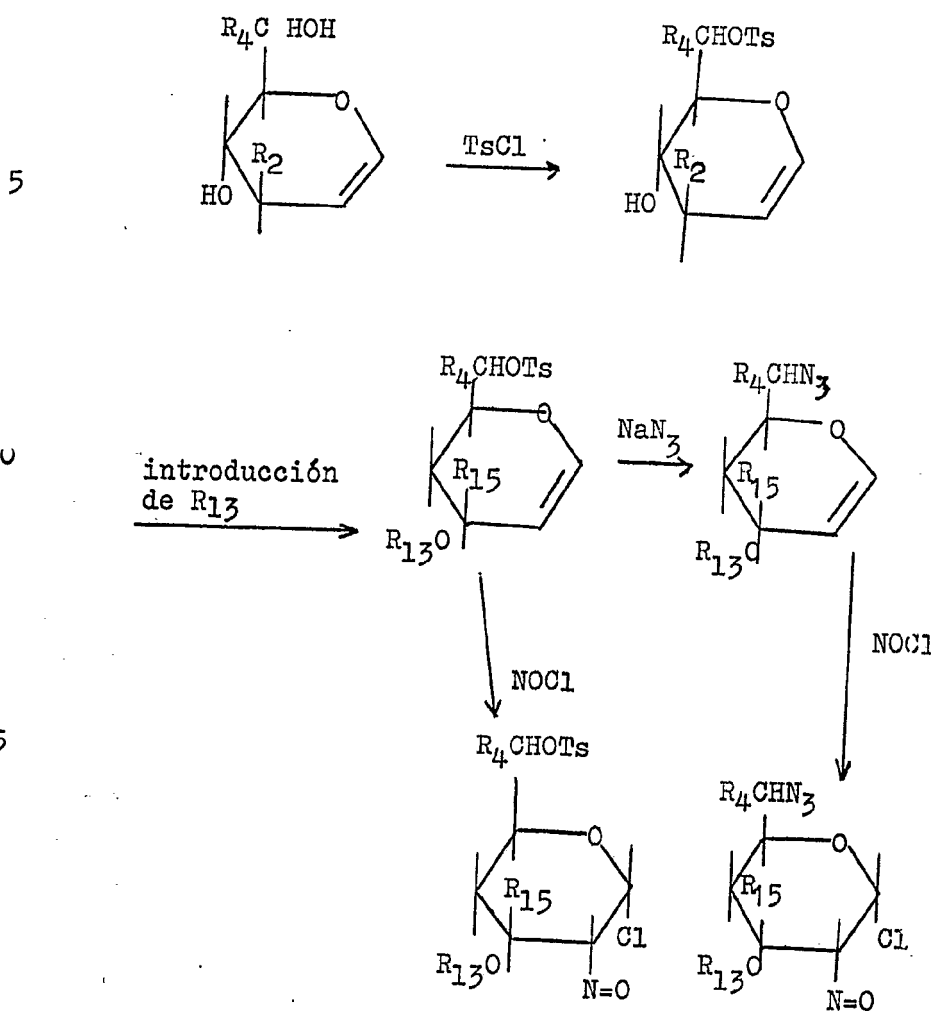
 El término "grupos protectores de hidroxí" es
similarmente un término bien conocido en la técnica y se
refiere a los grupos que son apropiados para bloquear tem-
poralmente y proteger de este modo a un radical hidroxí en
20 una molécula de reacciones químicas a que ésta está siendo
sometida, pero que son fácilmente eliminables después de
que se ha efectuado una reacción química deseada en otros
lugares de la molécula. Ilustrativos de estos grupos son
grupos arilo, arilalcohilo, acilo, alcóxicarbonilo y aral-
25 coxicarbonilo no sustituidos así como funcionalmente sus-

13 OCT 1975

tituidos. Ejemplos comunes de grupos protectores de hidroxilo son bencilo, para-nitrobenzoilo, tosilo o acetilo. Se prefiere particularmente el grupo acetilo.

5 Los materiales de partida monosacáridos de fórmula III son o bien compuestos conocidos o bien pueden ser preparados de acuerdo con técnicas bien conocidas. Los compuestos de fórmula III, en que Y representa el grupo nitroso, pueden ser preparados haciendo reaccionar un halogenuro de nitrosilo con el correspondiente monosacárido que tiene un doble enlace 1,2. La siguiente representación
10 esquemática ilustra la reacción

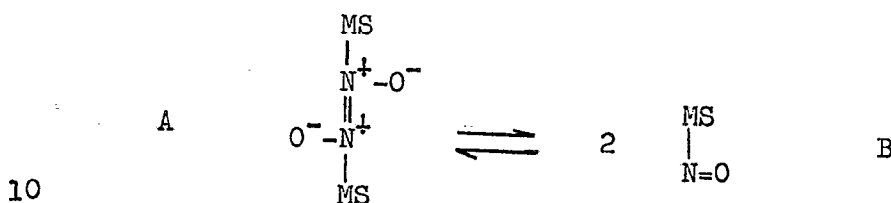




25 en que R_2 , R_4 , R_{13} y R_{15} son tal como se han definido arriba y Ts representa tosilo, que es un grupo protector de hidroxil particularmente apropiado en posición 6 para este tipo de reacción. Tal como se utiliza aquí el térmi-



no nitroso como sustituyente en posición 2 de un monosacárido de fórmula III ha de entenderse como el grupo A
 abajo indicado que puede disociarse para formar el grupo B, y por lo tanto los monosacáridos están presentes en la
 5 forma dímica y monómera.



en que MS representa monosacárido.

15 Materiales de partida de fórmula III preferidos son aquellos compuestos en que X representa c bien $-\text{OR}_{13}$ o el grupo azido, Y es el grupo nitroso y hal es cloro o bien cada uno de X e Y representa $-\text{OR}_{13}$ o $-\text{NRR}_{12}$ y hal representa cloro o bromo. Cuando X e Y son $-\text{OR}_{13}$ o $-\text{NRR}_{12}$ se prefiere que X sea $-\text{NRR}_{12}$ e Y sea $-\text{OR}_{13}$, o X sea $-\text{OR}_{13}$ e Y sea $-\text{OR}_{13}$ o $-\text{NRR}_{12}$. Los sustituyentes R, R_{12} y R_{13} son tal como arriba se han definido.

20 Materiales de partida de fórmula II preferidos son aquellos en que o bien todos los R_{11} son grupos protectores de hidroxilo o hidrógeno o R_{11} en las posiciones 2' y 4' o en las posiciones 2' y 5 o en la posición 2' son un grupo protector de hidroxilo y los restantes R_{11} son hi-

25



drógeno.

5 Cuando R_{12} en posición 3' juntamente con R_{11} en posición 4' representa un grupo protector se ha de entender que el grupo es un grupo de puente entre el átomo de oxígeno en posición 4' y el átomo de nitrógeno en posición 3'. Ilustrativo de este tipo de grupos protectores es el grupo carbonilo.

10 Cuando un compuesto de la fórmula III, en que cada uno de X e Y es $-OR_{13}$ o $-NRR_{12}$, es hecho reaccionar con una garmina selectivamente bloqueada de fórmula II la reacción se lleva a cabo usualmente en la presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo cianuro mercuríco, bromuro mercuríco, carbonato de plata, óxido de plata, perclo-
15 rato de plata, o tosilato de plata, en un disolvente orgánico inerte tal como dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, nitrometano, tolueno o benceno.

20 Cuando un compuesto de la fórmula III con un sustituyente nitroso en posición 2 es condensado con un compuesto de fórmula II la reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo dimetilformamida, o cloruro de metileno.

25 La eliminación de todos los grupos protectores presentes en un pseudotrisacárido puede efectuarse de acuerdo con métodos normales, tales como hidrólisis, preferiblemente en un medio alcalino, hidrogenólisis o por medio de

hidrazina. La hidrólisis alcalina se efectúa preferiblemente en mezclas de reacción que contienen hidróxido de sodio, o sodio en amoníaco o hidróxido de amonio en metanol. En algunos casos puede desearse suprimir parcialmente la protección del pseudotrisacárido, por ejemplo con hidróxido de amonio, y luego eliminar completamente la protección del mismo en un medio alcalino más fuerte, por ejemplo hidróxido de sodio. Ilustrativos de estos compuestos que, después del desbloqueo proporcionan valiosos antibióticos, son 0- β ,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-N-etilamino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) β -1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina, 0- β ,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-N-etilamino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) β -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina, 0- β ,4,6-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-2-amino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) β -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina, 0- β ,4,6-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) β -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina y 0- β ,4,6-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) β -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina.

Quando los grupos protectores de amino juntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos en el



anillo de 2-desoxi-D-estreptamina forman carbamatos y el proceso de desbloqueo se efectúa con una base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio en dioxano/agua), puede formarse una pequeña cantidad de una correspondiente urea, es decir ambos grupos amino en posición 1 y 3 están protegidos con un grupo carbonilo de puente. El grupo carbonilo puede ser eliminado en un medio alcalino muy fuerte, y preferiblemente con hidrazina.

En una forma de realización preferida un compuesto sustituido por nitroso de la fórmula III en que X es $-OR_{13}$ o un grupo azido es hecho reaccionar con una garramina selectivamente bloqueada, con lo que se forma un grupo oximino en posición 2' del pseudotrisacárido. En dicho caso la condensación es seguida por la etapa (a) o (b) o por las etapas (a) y (c), o (b) y (c), o (b) y (a) en el orden indicado. El grupo oximino puede ser convertido en un grupo amino o alcohol inferior-amino monosustituido o en un grupo hidroxilo, dependiendo de qué compuesto final se desee. La conversión en el grupo $-NHR$, siendo R tal como arriba se ha definido, se efectúa por protección del grupo oximino, preferiblemente con acetilo, y subsiguiente reducción, preferiblemente con diborano. Cuando se desea que R sea alcohol inferior, el grupo amino formado después de reducción es acilado con alcanóilo inferior y la amina obtenida de este modo es reducida. Un método pre-

13 OCT 1975

ferido para obtener la amida consiste en utilizar un pseudotrisacárido que tiene uno o más grupos protectores de alcanoil inferior-hidroxi que emigran al grupo amino formado después de reducción y forman la amida. Luego la amida es reducida para formar el deseado compuesto que contiene el grupo alcohol inferior amino monosustituído, con el mismo agente reductor que se utiliza para la reducción del grupo oximino protegido. El número de átomos de carbono en el grupo protector de alcanoil inferior-hidroxi (por ejemplo acetilo) corresponde al número de átomos de carbono en el grupo alcohol inferior-amino monosustituído (por ejemplo N-etilamino). Si el producto final deseado ha de tener en posición 6' un grupo amino y en posición 2' un grupo alcohol inferior-amino monosustituído e un grupo amino, puede utilizarse para reacción ulterior un compuesto intermedio que contenga un grupo oximino que tenga un grupo 6'-azido. Este compuesto intermedio puede ser preparado utilizando un monosacárido adecuadamente sustituido como un compuesto de fórmula III. Tras haber reducido la función oximino el grupo azido puede ser reducido a amino por medio de hidrogenación en presencia de un catalizador.

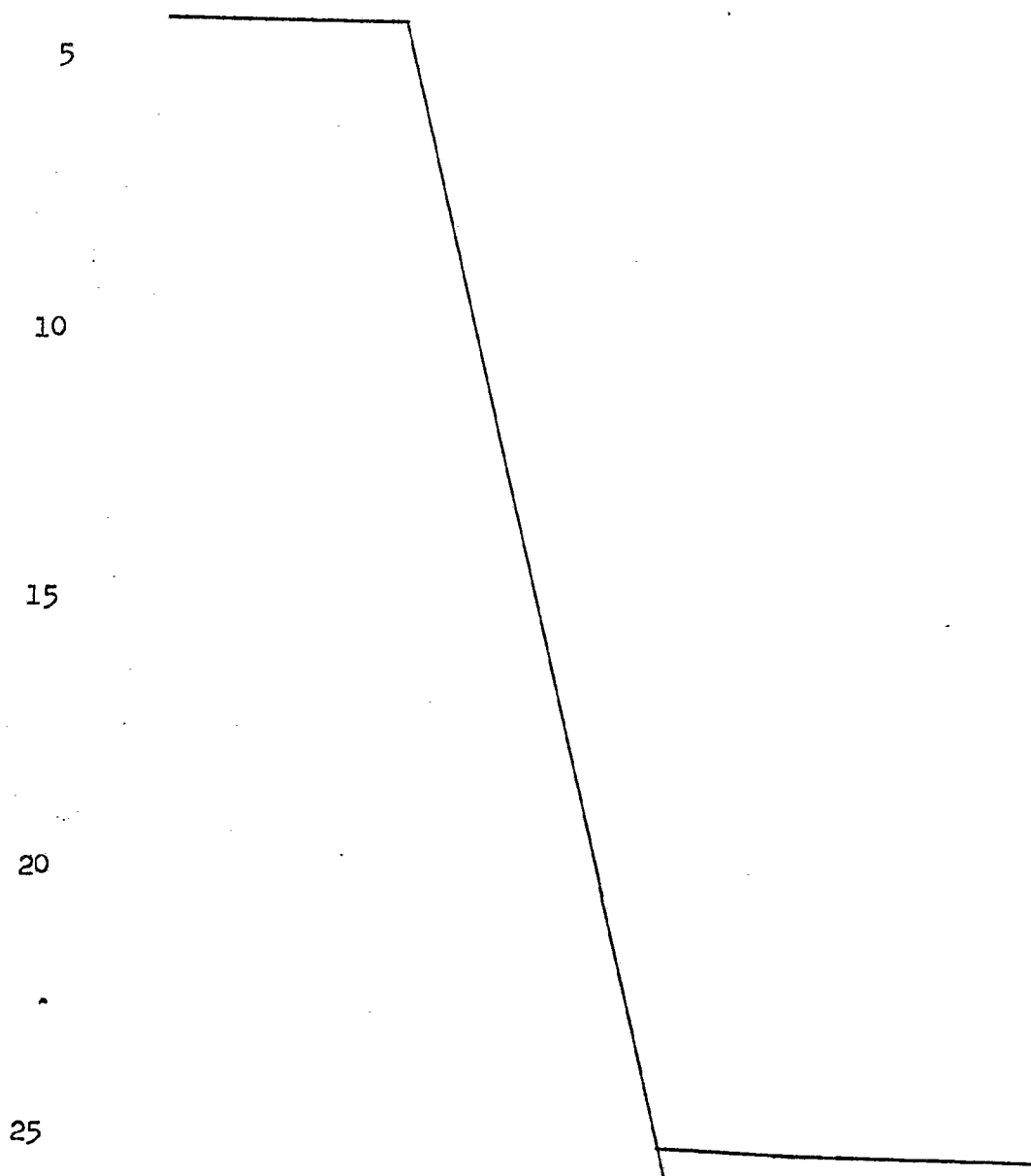
Si el compuesto final deseado ha de tener un grupo 2'-hidroxi el compuesto intermedio que contiene un grupo oximino puede ser convertido en intermedio que con-

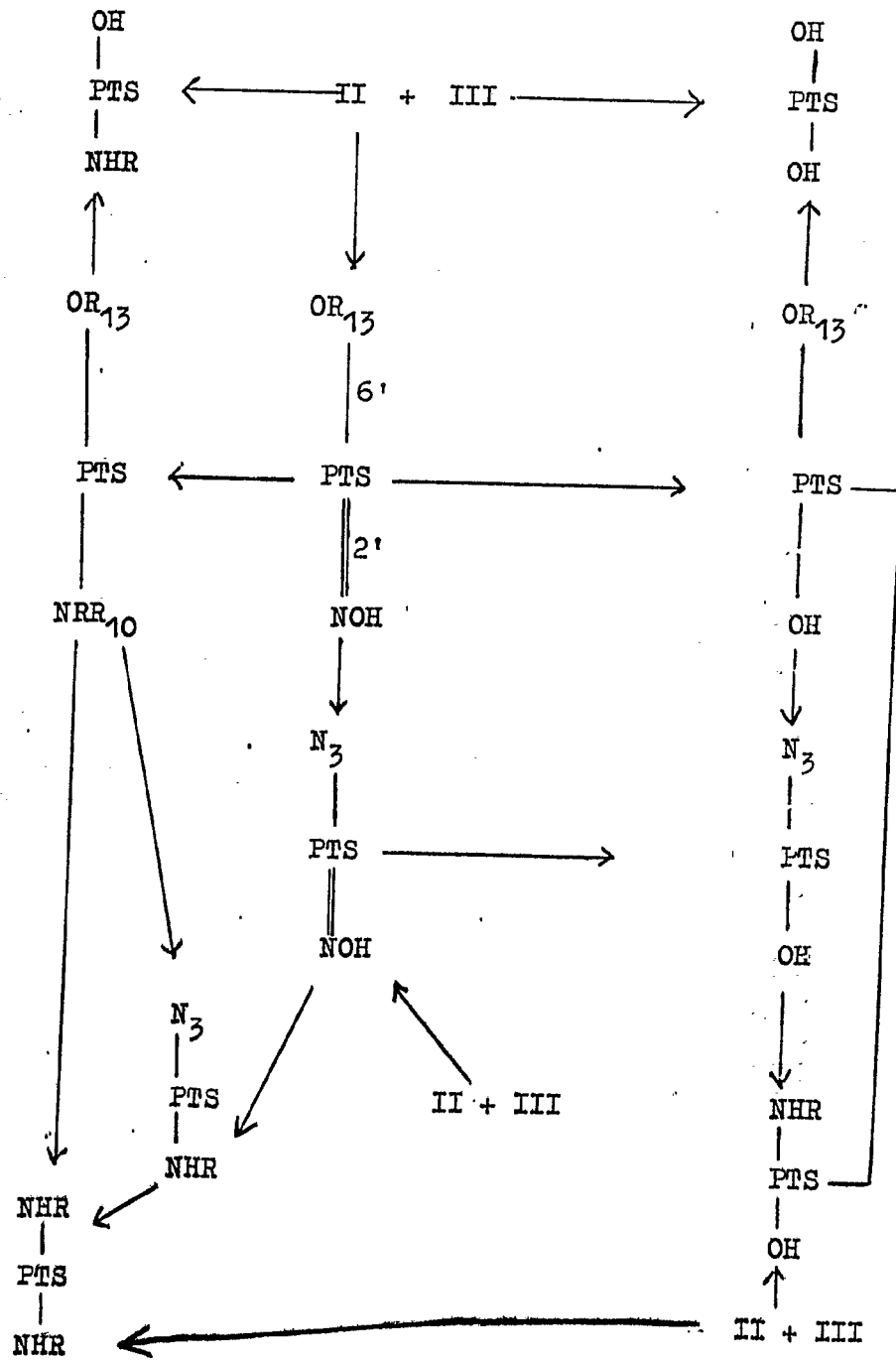
5 tiene un grupo ceto y el grupo ceto puede ser convertido subsiguientemente en el grupo hidroxilo. La conversión del grupo oximino se efectúa preferiblemente mediante ácido levulínico, ácido nitroso, tricloruro de titanio o nitrato de talio trivalente, y la reducción del grupo ceto se efectúa apropiadamente con un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro de sodio.

10 La conversión de un grupo $-OR_{13}$ en un grupo $-NHR$ en que R y R_{13} son como arriba se han definido (la etapa (c) opcional en el procedimiento del invento), se efectúa haciendo reaccionar un pseudotrisacárido que tiene un grupo $-OR_{13}$ en posición 6' con RNH_2 o con $RNHNH_2$ (siendo R tal como se ha definido anteriormente). Cuando se utiliza $RNHNH_2$ la reacción de desplazamiento debe ser
15 seguida por hidrogenación catalítica con el fin de eliminar el grupo $-NH_2$ del derivado de hidrazina. El grupo protector de hidroxilo (R_{13}) preferido es tosilo. Cuando se desea convertir el grupo $-OR_{13}$ en $-NH_2$ (siendo R hidrógeno) el grupo $-OR_{13}$ puede también ser convertido en un grupo
20 azido por reacción con una azida y el grupo azido es reducido luego, preferiblemente por hidrogenación. El cuadro de fórmulas de la siguiente página contiene una sucesión de reacciones que ilustra algunas de las posibilidades de como pueden ser convertidos unos grupos en otros
25 en un pseudotrisacárido formado por reacción de un com-



reemplazado de fórmula II con un compuesto de fórmula III
(II + III). El término "PTS" utilizado en el cuadro repre-
senta el pseudotrisacárido;





20.9.73.



en que sólo están indicados los sustituyentes en posiciones 2' y 6'. En los compuestos finales del cuadro los grupos en posiciones 2' y 6' corresponden a R_3 y R_5 en los compuestos de fórmula I. Tal como se utilizan en el cuadro, R y R_{13} son como arriba se han definido y R_{10} es hidrógeno o un grupo protector de amino.

La preparación de los compuestos de fórmula II se describe en la Patente Belga Nº 805.648.

Tal como se utiliza aquí, el término "bloqueo" de un grupo amino o de un grupo hidroxilo o el término "introducción de un grupo protector de hidroxilo o amino" se utilizan para describir una reacción de condensación de un derivado reactivo de un compuesto que contiene el grupo protector con el compuesto que tiene uno o más grupos hidroxilo y/o amino libres. Ilustrativos de los derivados reactivos son anhídridos de ácidos o compuestos Pg-Z, en que Pg es el grupo protector y Z es un grupo apto para ser eliminado en las condiciones de reacción empleadas. Ejemplos específicos son cloruro de carbobenzoxilo, cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, anhídrido de ácido acético, cloruro de tosilo, cloruro de tritilo, bromuro de bencilo, ácido tiolacético, 2,4-dinitrofluorobenceno, y 2,2-dimetoxipropano. La reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte o en agua y, si es necesario, en la presencia de un aceptador de ácido. Un disolvente y



5 , aceptador de ácido apropiado es piridina. Si se desea introducir el grupo carbonilo como un grupo protector formador de puente en posiciones 3 y 4 del anillo de garosamina (posiciones 3' y 4' en garosamina), un compuesto que
10 tiene un grupo hidroxilo libre en posición 4 y en que el átomo de nitrógeno en posición 3 juntamente con un grupo protector de amino forma un carbamato, es sometido a condiciones alcalinas. Condiciones alcalinas apropiadas pueden ser proporcionadas por medio de hidróxido de amonio, óxido de bario, hidróxido de bario o hidruro de sodio.

 Los siguientes ejemplos ilustran el invento.
(El símbolo † se utiliza para indicar una mezcla de rotámeros a la temperatura ambiente.

15

Ejemplo 1

 1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (20 g) y
 cloruro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-nitroso- α -D-
20 glucopiranosilo (9,34 g) fueron disueltos en dimetilformamida redestilada anhidra (200 ml) y la solución fué dejada reposar a 25°C durante ochenta y ocho horas. La solución fué concentrada en vacío, y repartida entre cloroformo y agua. El extracto en cloroformo fué secado (sobre MgSO₄), filtrado, y evaporado para dar el producto
25 bruto. La cromatografía sobre una columna de gel de síli-



ce (160 x 5 cm) utilizando 3% de metanol en cloroformo en
 calidad de eluyente dió 0- β ,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-
 -oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) β -1,3,3'-tri-N-car-
 bobenzoxi-garamina (8,2 g) en forma de un sólido amorfo
 5 incoloro, p. de f. 171-173°C; (Encontrado: C, 56,97; H,
 5,91; N, 5,65. $C_{49}H_{60}N_4O_{20}$ requiere: C, 57,41; H, 5,90;
 N, 5,47%), $[\alpha]_D^{26} + 86,7^\circ$ (CH₃OH), ν max (CHCl₃) 3380,
 1750, 1720, 1230, 1030, 694 cm.⁻¹, δ (CDCl₃) \dagger 1,01
 (3H, ancha s, 4"-CH₃), 1,95 (9H, ancha s, OAc), 3,02 (3H,
 10 ancha s, 3"-NCH₃), 5,02 (6H, ancha s, -CH₂C₆H₅), y 7,24
 ppm. (15H, ancha s, -CH₂C₆H₅). 0- β ,4,6-tri-O-acetil-2-
 -desoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) β -1,3,3'-
 -tri-N-carbobenzoxi-garamina (1 g) y anhídrido acético
 (1,5 ml) fueron disueltos en piridina anhidra (4 ml) y la
 15 solución fué dejada reposar a 25°C durante dieciséis horas.
 La mezcla de reacción fué vertida en agua enfriada con hie-
 lo y la 0- β ,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-oximino- α -D-
 -glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) β -1,3,3'-tri-N-carbobenzoxi-gara-
 mina sólida fué separada por filtración y secada. El ace-
 20 tato fué disuelto en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y
 enfriado a 0°C. Una solución 1 M de diborano en tetrahidro-
 furano (18,7 ml) fué añadida y la mezcla fué dejada reposar
 a 25°C durante dieciséis horas. El reaccionante en exceso
 fué destruido mediante adición cuidadosa de agua, y cuando
 25 no se producía efervescencia adicional se añadió una solu-

solución saturada de amoníaco en metanol (100 ml), y la solu-
 ción fué dejada reposar a 25°C hasta que se hubo efectua-
 do eliminación completa de los acetatos. La solución fué
 evaporada en vacío, y el residuo fué recogido en ácido
 5 acético glacial e hidrogenado sobre paladio al 30% sobre
 carbón a 25°C a 3,85 kg/cm² durante dieciocho horas. El
 catalizador fué separado por filtración, y el producto
 filtrado, tras evaporación, fué calentado a reflujo con
 10 hidrato de hidrazina durante diecisiete horas. La evapora-
 ción en vacío seguida por cromatografía del residuo sobre
 una columna de gel de sílice utilizando la fase inferior
 de una solución de cloroformo-metanol-hidróxido de amonio
 (1:1:1) como eluyente, dió gentamicina X₂ (84 mg), que des-
 pués de pasar en sentido descendente a través de resina
 15 Amberlite IR 401S y de liofilización se obtuvo en forma
 de un sólido amorfo incoloro (Encontrado: C, 44,98; H,
 7,77; N, 11,00. C₁₉H₃₈N₄O₁₀ · H₂O requiere: C, 45,60; H,
 8,00; N, 11,20%), m/e 483 (M⁺ + 1), $\int_{\alpha}^{\gamma} \tau_D^{26} + 158,89$ (H₂O),
 $\int_{\max}(\text{KCl}) 3350, 1040 \text{ cm.}^{-1}$, $\int (D_2O) 1,19$ (3H, s, 4"-CH₃),
 20 2,49 (3H, s, 3"-NCH₃), 5,08 (1H, d, J=4Hz, H₁"'), y 5,22 ppm.
 (1H, d, J=4Hz, H₁'), $\int_{\theta}^{\gamma} \tau_{290} 12.500$ (TACu) y 2'-N-etilgen-
 tamicina X₂ que fué cromatografiada de nuevo sobre una co-
 lumna de gel de sílice (110 x 2,5 cm) utilizando el mismo
 eluyente que arriba para dar un sólido incoloro (5 mg) des-
 pués de pasar en sentido descendente a través de resina Am-
 25



berlite IR 401S y de liofilización m/e 510 (M^+), δ (D_2O)
1,02 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$), 1,16 (3H, s, $4''\text{-CH}_3$), 2,46
(3H, s, $3''\text{-NCH}_3$), 2,53 (1H, d, $J=10,5\text{Hz}$, $H_{3''}$), 2,71 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH-}$), 3,26 (1H, d, $J=12\text{Hz}$, $H_{5''a}$), 4,07 (1H, d,
5 $J=12\text{Hz}$, $H_{5''e}$), 5,03 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, $H_{1''}$) y 5,15 ppm. (1H, d,
 $J=3,5\text{Hz}$, $H_{1'}$), $\int_{290}^{\theta} -6.010$ (TACu).

Ejemplo 2

10 2'-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina
(0,91 g) y cloruro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-nitro-
so- α -D-glucopiranosil (0,61 g) fueron disueltos en dime-
tilformamida redestilada anhidra (4 ml), y la solución fué
dejada reposar a 25°C durante ciento quince horas. La so-
lución fué concentrada en vacío y repartida entre cloro-
15 formo y agua. El extracto en cloroformo fué secado (sobre
 MgSO_4), filtrado, y evaporado para dar el producto bruto.
La cromatografía sobre una columna de gel de sílice (60 x
2,5 cm) utilizando metanol al 3% en cloroformo en calidad
de eluyente dió 0- $\int_{3,4,6}$ -tri-O-acetil-2-desoxi-2-oximino-
20 - α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) \int -2'-O-acetil-1,3,3'-tri-N-
-carbobenzoxi-garamina (0,53 g) en forma de un sólido amor-
fo incoloro, p. de f. $116 - 127^\circ\text{C}$, (Encontrado: C, 56,71;
H, 5,96; N, 5,31. $\text{C}_{51}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{21}$ requiere: C, 57,39; H, 5,82;
25 N, 5,26%), $\int_{\alpha}^{\int} 26 + 92,6^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), ν max (CHCl_3) 3330,

1740, 1700, 1210, 1045, 1030, 696 cm^{-1} , δ (CDCl_3) \dagger 1,03 (3H, ancha s, 4"- CH_3), 1,91-2,17 (12H, ancha s, OAc), 2,90 (3H, ancha s, 3"- NCH_3), y 7,21-7,29 ppm. (15H, ancha s, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

5 La oxima fué convertida en el acetato, reducida con diborano, desbloqueada y cromatografiada igual que en el Ejemplo 1 para dar gentamicina X_2 en forma de un sólido amorfo incoloro (60 mg) y 2'-N-etilgentamicina X_2 .

10 Ejemplo 3

(i) 5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (9,17 g), cloruro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-nitroso- α -D-glucopiranosilo (7,33 g) y N,N,2,6-tetrametilánilina (1,5 g) fueron disueltos en dimetilformamida redestilada anhidra (300 ml) y la solución fué dejada repositar a 25°C durante noventa y cinco horas. La mezcla de reacción fué vertida en agua enfriada con hielo (5 litros) y el precipitado fué filtrado, secado y cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (160 x 5 cm) utilizando metanol al 1% en cloroformo en calidad de eluyente, para dar O- β ,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxi-garamina (5,0 g) en forma de un sólido amorfo incoloro, p. de f. 134-139°C, (Encontrado: C, 57,61; H, 5,88;

15
20
25



N, 4,79. $C_{55}H_{66}N_4O_{23}$ requiere: C, 57,38; H, 5,78; N, 4,87%),
 $[\alpha]_D^{26} + 90,0^{\circ}$ (CH_3OH), ν max ($CHCl_3$) 3350, 1740, 1710,
 1220, 1030, 695 cm^{-1} , δ ($CDCl_3$) \dagger 1,29, 1,39 (3H, an-
 5 cha s, 4"- CH_3), 1,99 (18H, ancha s, OAc), 2,85 (3H, an-
 cha s, 3"- NCH_3), 5,08 (6H, ancha s, $-CH_2C_6H_5$), 6,19 (1H,
 ancha s, H_1), y 3,28 ppm. (15H, ancha s, $-CH_2C_6H_5$).
 O- β ,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-oximino- α -D-glucopira-
 nosil-(1 \rightarrow 4) γ -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbo-
 benzoxi-garamina (1,0 g) y anhídrido acético (1,5 ml) fue-
 10 ron disueltos en piridina anhidra (15 ml) y la solución
 fué dejada reposar a 25°C durante diecisiete horas. La mez-
 cla de reacción fué vertida en agua enfriada con hielo, y
 la O- β ,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) γ -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-
 15 -carbobenzoxigaramina sólida (828 mg) fué separada por fil-
 tración y secada. El acetato fué cromatografiado sobre una
 columna de gel de sílice (110 x 2,5 cm) utilizando metanol
 al 1% en cloroformo en calidad de eluyente para dar una
 muestra analítica en forma de un sólido amorfo incoloro,
 20 p. de f. 115-123°C, (Encontrado: C, 57,36; H, 5,96; N,
 4,66. $C_{57}H_{68}N_4O_{24}$ requiere: C, 57,38; H, 5,75; N, 4,70%),
 $[\alpha]_D^{26} + 88,0^{\circ}$ (CH_3OH), ν max ($CHCl_3$), 5338, 1740, 1710,
 1220, 1030, 695 cm^{-1} , δ ($CDCl_3$) \dagger 1,27, 1,37 (3H, ancha
 s, 4"- CH_3), 1,92, 2,01, 2,09, 2,17 (21H, ancha s, OAc),
 25 2,85 (3H, ancha s, 3"- NCH_3), 5,07 (6H, ancha s, $-CH_2C_6H_5$),

y 3,31 ppm. (15H, ancha s, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

El acetato (386 mg) fué disuelto en tetrahi-
 drofurano anhidro (10 ml) y enfriado a 0°C. Se añadió go-
 ta a gota, con agitación, una solución 1M de diborano en
 5 tetrahidrofurano (6,67 ml) y la mezcla fué mantenida a
 7°C durante dieciocho horas. El reaccionante en exceso
 fué destruído añadiendo gota a gota agua hasta que no apa-
 reció efervescencia adicional. La solución fué evaporada,
 y destilada azeotrópicamente con benceno para dar el pro-
 10 ducto en forma de un sólido amorfo anhidro. Este último
 fué añadido a una mezcla de sodio (0,66 g) en amoníaco
 líquido (40 ml) a -70°C y la mezcla fué agitada durante
 dos horas. La mezcla de reacción fué enfriada rápidamen-
 te añadiendo gota a gota agua, y el amoníaco fué dejado
 15 evaporarse a 25°C durante la noche. El residuo de color
 ante fué disuelto en agua enfriada con hielo (70 ml) y
 neutralizada con resina Amberlite IRC 50 previamente lava-
 da. Después de dos horas la suspensión de resina fué
 transferida a una columna y lavada con agua (aproximada-
 20 mente 1,5 litros), seguido por elución de la gentamicina
 X_2 con hidróxido de amonio 1,5 N. El eluato básico fué
 evaporado hasta sequedad y la masa vítrea resultante fué
 cromatografiada sobre una columna de gel de sílice (110
 x 2,5 cm) utilizando la fase inferior de una solución de
 25 cloroformo metanol-hidróxido de amonio (1:1:1) en calidad



de eluyente. La gentamicina X₂ y la 2'-N-etilgentamicina X₂ fueron recogidas, la primera de ellas fué hecha pasar en sentido descendente a través de resina Amberlite IR 401S y liofilizada para dar un sólido amorfo incoloro (34 mg) y la última fué cromatografiada de nuevo sobre una columna de gel de sílice utilizando el mismo eluyente que anteriormente y fué hecha pasar en sentido descendente a través de resina Amberlite IR 401S y liofilizada, teniendo ambos compuestos propiedades físicas idénticas a las que se describen en el Ejemplo 1.

(ii) 0- $\sqrt{2}$,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-oxi-miño- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (450 mg) fué disuelta en tetrahidrofurano anhidro (12 ml) y enfriada a 0°C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de diborano en tetrahidrofurano (7,75 ml) y la mezcla fué mantenida a 7°C durante dieciocho horas. El reaccionante en exceso fué destruido añadiendo gota a gota agua hasta que no apareció efervescencia adicional. La solución fué evaporada y destilada azeotrópicamente con benceno para dar el producto en forma de un sólido amorfo anhidro. Este último fué recogido en ácido acético glacial (70 ml) e hidrogenado sobre Pd al 30% sobre carbón a 25°C y 3,85 kg/cm² durante diecisiete horas. El catalizador fué separado por filtración, lavado con agua, y el producto filtrado fué evaporado has-

ta sequedad y destilado azeotrópicamente con benceno. El residuo e hidróxido de bario (5 g) fueron disueltos en agua (50 ml) y la solución fué calentada a reflujo a 130°C durante dieciséis horas. La solución fué enfriada, saturada con dióxido de carbono y el carbonato de bario fué separado por filtración y lavado con agua. El producto filtrado fué hecho pasar en sentido descendente a través de resina Amberlite IR 401S y el eluato fué evaporado y cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (110 x 2,5 cm) utilizando la fase inferior de una solución de cloroformo-metanol-hidróxido de amonio (1:1:1) como eluyente, para dar gentamicina X₂ (24 mg) y 2'-N-etilgentamicina X₂ en forma de sólidos incoloros después de liofilización, teniendo ambos compuestos propiedades físicas idénticas a los preparados en el Ejemplo 1.

(iii) 0- $\sqrt{2}$,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (500 mg) en tetrahydrofurano anhidro (20 ml) fué reducida con diborano 1 M en tetrahydrofurano (4,18 ml) igual que en (ii) arriba. El producto de reducción fué recogido en dioxano acuoso (1:1) (40 ml) que contenía hidróxido de bario (2 g) y fué calentado a reflujo a 130°C durante diecisiete horas. La solución fué neutralizada con resina Amberlite IRC 50 y la suspensión fué vertida sobre una columna. La resina fué lava-

da con agua y la gentamicina X₂ fué luego eluída con hidróxido de amonio 1,5 M. El eluato básico fué evaporado hasta sequedad, cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (110 x 2,5 cm) igual que anteriormente para dar gentamicina X₂ (50 mg) y 2'-N-etilgentamicina X₂. Los productos eran idénticos a los preparados en el Ejemplo 1.

(iv) 0- $\sqrt{2}$,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{7}$ -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (500 mg) en tetrahydrofurano anhidro (20 ml) fué reducida con diborano 1 M en tetrahydrofurano (4,18 ml) tal como en (ii) anteriormente. El producto de reducción fué recogido en dioxano acuoso (1:1) (40 ml) que contenía hidróxido de sodio (2 g) y fué calentado a reflujo a 130°C durante diecisiete horas. La reacción se llevó a cabo igual que en (iii) arriba para dar gentamicina X₂ (90 mg) y 2'-N-etilgentamicina X₂. Los productos eran idénticos a los preparados en el Ejemplo 1.

20

Ejemplo 4

4,6-di-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-D-eritrohex-1-enopiranososa (41,7 g) fué disuelta en acetato de etilo anhidro (1250 ml) y la solución fué barrida con nitrógeno

25



anhidro y enfriada a 0°C. Se añadió una solución de cloruro de nitrosilo (25,5 g/100 ml) en acetato de etilo anhidro y la mezcla fué dejada reposar a -5°C durante dos horas y cuarenta y cinco minutos en cuyo momento se encontró que la reacción estaba completa mediante cromatografía en capa delgada. La solución fué evaporada hasta sequedad y la goma fué triturada con éter anhidro y luego secada en vacío para dar cloruro de 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-2-nitroso- α -D-glucopiranosilo (54 g) en forma de una masa vítrea incolora, (Encontrado: C, 42,91; H, 5,10; N, 4,83; Cl, 12,75. $C_{10}H_{14}NO_6Cl$ requiere: C, 42,94; H, 5,05; N, 5,01; Cl, 12,68%), $[\alpha]_D^{26} + 75,5^\circ$ (CHCl₃), ν_{max} (CHCl₃) 1740, 1220, 1040 cm.⁻¹, \int (CDCl₃) 2,10 (6H, s, OAc), y 6,70, 6,82 ppm. (1H, d, J=4 Hz) (3:2).

5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (7,28 g) y cloruro de 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-2-nitroso- α -D-glucopiranosilo (4,8 g) fueron disueltos en dimetilformamida anhidra redestilada (200 ml) y la solución fué dejada reposar a 25°C durante cuarenta y seis horas. La mezcla de reacción fué vertida en agua enfriada con hielo y el precipitado fué filtrado, secado y cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (160 x 2,5 cm) utilizando metanol al 1% en cloroformo en calidad de eluyente, para dar O- $\sqrt{4}$,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{7}$ -5,2'-4'-tri-O-



- acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (4,8 g) en forma de un sólido amorfo incoloro, p. de f. 123-133°C, (Encontrado: C, 58,01; H, 5,72; N, 5,02. $C_{53}H_{64}N_4O_{21}$ requiere: C, 58,23; H, 5,90; N, 5,13%), $[\alpha]_D^{26} + 117,0^\circ$ (CH₃OH),
5 ν max (CHCl₃) 3400, 1740, 1710, 1220, 1030, 695 cm.⁻¹,
 δ (CDCl₃) † 1,25, 1,37 (3H, ancha s, 4"-CH₃), 1,90, 1,96, 2,01 (15H, ancha s, OAc), 2,83 (3H, ancha s, 3"-NCH₃), 5,07 (6H, ancha s, -CH₂C₆H₅), y 7,28 ppm. (15H, ancha s, -CH₂C₆H₅).
- 10 O- $\sqrt{4}$,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-2-oximino- α -
-D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{7}$ -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-
-tri-N-carbobenzoxigaramina (3,3 g) y anhídrido acético (4,9 ml) fueron disueltos en piridina anhidra (26 ml) y la solución fué dejada reposar a 25°C durante dieciocho horas.
- 15 La mezcla de reacción fué vertida en agua y la O- $\sqrt{2}$,4,6-
-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-
-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{7}$ -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina sólida (3,2 g) fué separada por filtración y secada. El acetato (3,2 g) fué disuelto en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y enfriado a 0°C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de diborano en tetrahidrofurano (42,3 ml) y la mezcla fué mantenida a 7°C durante dieciocho horas. El reaccionante en exceso fué destruido añadiendo gota a gota agua hasta que no apareció ninguna efervescencia adicional. La solución fué evaporada y destilada azeo-
- 25



trópicamente con benceno para dar del producto en forma
de un sólido amorfo anhidro. Este último fué recogido en
dioxano acuoso (1:1) (160 ml) que contenía hidróxido de
sodio (8 g) y fué calentado a reflujo a 130°C durante
5 diecisiete horas. La solución fué neutralizada con resi-
na Amberlite IRC 50 y la suspensión fué vertida sobre
una columna. La resina fué lavada con agua y el producto
fué luego eluído con hidróxido de amonio 1,5 M. El eluato
básico fué evaporado a sequedad y cromatografiado sobre
10 una columna de gel de sílice (160 x 2,5 cm) utilizando
cloroformo-metanol-hidróxido de amonio al 7% (15:27:15)
como eluyente para dar 3'-desoxigentamicina X₂, que des-
pués de pasar en sentido descendente a través de resina
Amberlite IR 401S y liofilización se obtuvo en forma de
15 un sólido amorfo incoloro (0,8 g), p. de f. 131-141°C,
(Encontrado: C, 48,72; H, 8,08; N, 11,92. C₁₉H₃₈N₄O₉ re-
quiere: C, 48,91; H, 8,21; N, 12,01%), m/e 467 (M⁺ + 1),
 $\left[\alpha \right]_D^{26} + 171,62$ (H₂O) \vee max (KCl) 3340, 1030 cm.⁻¹,
 \int (D₂O) 1,14 (3H, s, 4"-CH₃), 2,45 (3H, s, 3"-NCH₃),
20 5,01 (1H, d, J=3,5Hz, H₁"), y 5,04 ppm (1H, d, J=3Hz,
H₁), $\left[\theta \right]_{290} - 9.040$ (TACu), $\left[\theta \right]_{290} - 7.550$ (Cupra A),
3'-desoxi-2'-N-etilgentamicina X₂ que fué cromatografía-
da de nuevo sobre una columna de gel de sílice (160 x
2,5 cm) utilizando la fase inferior de una solución de
25 cloroformo-metanol-hidróxido amónico (1:1:1) en calidad



de eluyente para dar un sólido amorfo incoloro (254 mg) después de pasar sobre resina Amberlite IR 401S y de liofilización. (Encontrado C, 50,91; H, 8,41; N, 11,33%. $C_{21}H_{42}N_4O_9$ requiere: C, 50,99; H, 8,56; N, 11,33%), m/e 495 ($M^+ + 1$), $\int \alpha_D^{26} + 147,9^\circ$ (H_2O), $\int (D_2O)$ 1,00 (3H, t, $J=7Hz$, CH_3-CH_2NH-), 1,17 (3H, s, 4"- CH_3), 2,47 (3H, s, 3"- NCH_3), 2,52 (1H, d, $J=10,5Hz$, $H_{3''}$), 2,64 (2H, q, $j=7Hz$, CH_3CH_2NH-), 3,28 (1H, d, $J=12,5 Hz$, $H_{5''a}$), 3,74 (1H, dd, $J=10,5Hz$, $J=4Hz$, $H_{2''}$), 4,07 (1H, d, $J=12,5Hz$, $H_{5''e}$), 5,05 (1H, d, $J=4Hz$, $H_{1''}$) y 5,14 ppm. (1H, d, $J=3,5Hz$, $H_{1'}$), $\int \theta_{290} = 8,800$ (TACu) $\int \theta_{290} = 7,280$ (Cupra A) y el derivado de 1,3-urea de 3'-desoxigentamicina X_2 que después de pasar en sentido descendente a través de resina Amberlite IR 401S y de liofilización se obtuvo en forma de un sólido amorfo incoloro (1,0 g), (Encontrado: C, 47,62; H, 7,53; N, 11,13. $C_{20}H_{36}N_4O_{10} \cdot H_2O$ requiere: C, 47,05; H, 7,50; N, 10,97%), m/e 493 ($M^+ + 1$), $\int \alpha_D^{26} + 171,6^\circ$ (H_2O), ν max (KCl) 3330, 1660, 1060, 1030 cm^{-1} , $\int (D_2O)$ 1,17 (3H, s, 4"- CH_3), 2,45 (3H, s, 3"- NCH_3), 4,86 (1H, d, $J=3,5Hz$, $H_{1''}$), 4,96 ppm. (1H, d, $J=4Hz$, $H_{1'}$).

Ejemplo 5

1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (3,75 g) y cloruro de 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-2-nitroso- α -D-



-glucopiranosilo (1,8 g) en dimetilformamida redestilada anhidra (30 ml) fueron agitados a 25°C durante diecinueve horas. La solución fué concentrada en vacío y luego recogida en cloroformo. La solución en cloroformo fué lavada con agua, secada (sobre MgSO₄) y evaporada, y el residuo fué cromatografiado sobre una columna de gel de sílice utilizando metanol al 4% en cloroformo en calidad de eluyente. La 0- $\sqrt{4,6}$ -di-O-acetil-2,3-didesoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{1,3,3'}$ -tri-N-carbobenzoxigaramina (0,8 g) se obtuvo en forma de un sólido amorfo incoloro, p. de f. 112 - 119°C, (Encontrado: C, 58,68; H, 6,11; N, 5,76. C₄₇H₅₈N₄O₁₈ requiere: C, 58,38; H, 6,05; N, 5,79%), $\sqrt{\alpha}$ $\sqrt{D}^{26} + 106,3\alpha$ (C₂H₅OH), $\sqrt{\gamma}$ max (CHCl₃) 3330, 1740, 1710, 1220, 1055, 1030, 695 cm.⁻¹, \int (CDCl₃) \dagger 1,00 (3H, ancha s, 4"-CH₃), 1,92 (3H, ancha s, OAc), 1,98 (3H, ancha s, OAc), 2,99 (3H, ancha s, 3"-NCH₃), 5,02 (6H, ancha s, -CH₂C₆H₅), y 7,23 ppm. (15H, ancha s, -CH₂C₆H₅).

La 0- $\sqrt{4,6}$ -di-O-acetil-2,3-didesoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{1,3,3'}$ -tri-N-carbobenzoxigaramina (0,7 g) fué acetilada, reducida con diborano, y el producto resultante fué desprovisto de protección mediante hidrólisis alcalina igual que en el Ejemplo 5 anterior, para dar 3'-desoxigentamicina X₂ (70 mg) y 3'-desosi-2'-N-etilgentamicina X₂, teniendo ambos compuestos propiedades físicas idénticas a las de los preparados en el

13
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

Ejemplo 4.

Ejemplo 6

5 El derivado de 1,3-urea de 3'-desoxigentamicina X₂ (3,5 g) fué disuelto en hidrato de hidrazina (50 ml) y la mezcla fué calentada en un tubo bomba a 130°C durante ochenta y nueve horas. La solución fué evaporada en vacío y el residuo fué disuelto y evaporado repetidamente en agua
10 y luego en metanol. El sólido incoloro fué cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (160 x 2,5 cm) utilizando cloroformo-metanol-hidróxido de amonio al 7% (1:2:1) en calidad de eluyente para dar 3'-desoxigentamicina X₂ en forma de un sólido amorfo incoloro después de pasar en sentido descendente a través de resina Amberlite IR 401S y de
15 liofilización (1,56 g), que tenía propiedades físicas idénticas a las de la preparada en el Ejemplo 4.

Ejemplo 7

20 3-desoxi-D-glucal (2 g) fué disuelto en piridina anhidra (50 ml) y la solución fué enfriada en un baño de hielo. Se añadió a 0°C cloruro de tosilo (8,8 g) en piridina anhidra (100 ml) y la mezcla fué mantenida a 7°C durante
25 22 horas. Luego se añadió anhídrido acético (10 ml) y la mez-



cla fué dejada permanecer a 7°C durante 19 horas. La mezcla fué concentrada hasta pequeño volumen, vertida en agua y extraída con cloroformo. El extracto en cloroformo fué lavado con agua, secado (sobre MgSO₄) y evaporado hasta sequedad. El residuo fué destilado azeotrópicamente con tolueno y luego cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (160 x 2,5 cm) utilizando cloroformo en calidad de eluyente para dar 4-O-acetil-3-desoxi-6-O-tosil-D-glucal (3,83 g) en forma de placas incoloras a partir de cloroformo, p. de f. 76-79°C. (Encontrado: C, 54,99; H, 5,81; S, 10,02. C₁₅H₁₈O₆S requiere: C, 55,20; H, 5,56; S, 9,83%) m/e 327 (M⁺ + 1), $[\alpha]_D^{26} + 105,5^\circ$ (CH₃OH), ν max (película) 1740, 1660, 1360, 1240 cm.⁻¹, δ (CDCl₃) 2,01 (3H, s, OAc), 2,43 (3H, s, CH₃C₆H₄SO₂O-), 4,66 (1H, ddd, J=6Hz, J=4,5 Hz, J=3Hz, H₂) y 6,25 ppm. (1H, ddd, J=6Hz, J=2Hz, J=2Hz, H₁).

4-O-acetil-3-desoxi-6-O-tosil-D-glucal (0,79 g) fué disuelto en acetato de etilo anhidro (50 ml) y la solución fué enfriada en un baño de hielo. Se añadió una solución de cloruro de nitrosilo en acetato de etilo anhidro (0,25 M) (9,7 ml) y la mezcla fué agitada a 0°C durante noventa minutos. La solución de color verde fué evaporada en vacío y la goma residual fué triturada con éter anhidro y secada para dar el cloruro de 4-O-acetil-2,3-didesoxi-2-nitroso-6-O-tosil- α -D-glucopiranosilo (0,7 g) en forma de una



masa esponjosa incolora, (Encontrado: C, 46,21; H, 4,78; N, 3,24; Cl, 8,02; S, 7,83. $C_{15}H_{18}NO_7ClS$ requiere: C, 45,96; H, 4,63; N, 3,57; Cl, 9,05; S, 8,18%), $[\alpha]_D^{26} + 85,3^{\circ}$ ($CHCl_3$), ν max ($CHCl_3$) 1740, 1360, 1220, 1040 cm^{-1} , δ ($CDCl_3$) 2,02, 2,09 (3H, s, OAc), 2,45 (3H, s, $CH_3C_6H_4SO_2O-$), 6,53 y 6,65 ppm. (1H, d, $J=3,5Hz$, H_1).

5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (25,5 g) y cloruro de 4-O-acetil-2,3-didesoxi-2-nitroso-6-O-tosil- α -D-glucopiranosilo (23,5 g) fueron disueltos en dimetilformamida redestilada anhidra (650 ml) y la solución fué dejada reposar a 25°C durante noventa y una horas. La mezcla de reacción fué vertida en agua enfriada con hielo y el precipitado fué filtrado, secado y cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (160 x 7,5 cm) utilizando metanol al 0,5% en cloroformo en calidad de eluyente, para dar O- $\sqrt{4}$ -O-acetil-2,3-didesoxi-2-oximino-6-O-tosil- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (18 g) en forma de un sólido amorfo incoloro, p. de f. 123-132°C. (Encontrado: C, 57,70; H, 5,77; N, 4,64; S, 2,46. $C_{58}H_{68}N_4O_{22}S$ requiere: C, 57,80; H, 5,69; N, 4,65; S, 2,66%), $[\alpha]_D^{26} + 116,2^{\circ}$ (CH_3OH), ν max ($CHCl_3$) 3330, 1740, 1710, 1360, 1220, 1030 cm^{-1} , δ ($CDCl_3$) \dagger 1,23, 1,37 (3H, ancha s, 4"- CH_3), 1,88, 1,90, 1,99 (12H, ancha s, OAc), 2,38 (3H, ancha s, $CH_3C_6H_4SO_2O-$), 2,84 (3H, ancha s, 3"- NCH_3), 5,02 (6H, ancha m,



$C_6H_5CH_2OCO-$), y 7,26 ppm. (15H, ancha s, $C_6H_5CH_2OCO-$).

5 O- $\sqrt{4}$ -O-acetil-2,3-didesoxi-2-oximino-6-O-tosil- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{7}$ -5,2',4'-tri-O-acetil-
-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (5 g) y azida de sodio
(5,7 g) fueron disueltos en hexametilfosforamida (180 ml)
y la solución fué agitada a 25°C durante sesenta y cinco
horas. La mezcla de reacción fué vertida en agua y extraída
da con éter y el último extracto fué secado (sobre $MgSO_4$)
y evaporado para dar la O- $\sqrt{4}$ -O-acetil-6-azido-2,3,6-trideso-
10 xoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{7}$ -5,2',4'-tri-
-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina en forma de un
sólido amorfo incoloro.

15 La azida bruta fué disuelta en piridina anhi-
dra (25 ml) y se añadió anhídrido acético (5 ml) y la mez-
cla fué dejada reposar a 25°C durante diecinueve horas. La
mezcla de reacción fué vertida en agua y la O- $\sqrt{2}$,4-di-O-
-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi-2-oximino- α -D-glucopirano-
sil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{7}$ -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carboben-
zoxigaramina sólida fué recogida en cloroformo, secada (so-
20 bre $MgSO_4$) y evaporada.

El acetato fué disuelto en tetrahidrofurano an-
hidro (100 ml) y enfriado a 0°C. Se añadió gota a gota una
solución 1 M de diborano en tetrahidrofurano (41,5 ml) y
la mezcla fué dejada reposar a 7°C durante treinta horas.
25 El reaccionante en exceso fué destruído mediante adición



gota a gota de agua. La solución fué evaporada hasta se-
quedad y el residuo fué recogido en metanol e hidrogena-
do sobre paladio al 10% sobre carbón a 4,2 kg/cm² a 25°C
durante diecinueve horas. El catalizador fué separado por
5 filtración y el producto filtrado fué evaporado hasta se-
quedad y luego recogido en metanol-hidróxido de amonio con-
centrado (1:2) (60 ml) y calentado en un tubo bomba a 100°C
durante dieciseis horas. La solución fué evaporada y la ma-
sa vítrea resultante fué calentada a reflujo durante dieci-
10 séis horas con hidróxido de sodio acuoso al 5% (60 ml). La
mezcla fué enfriada y neutralizada con resina Amberlite IRC
50 y la suspensión fué vertida sobre una columna. La resi-
na fué lavada con agua y luego el antibiótico fué eluido
con hidróxido de amonio 1,5 M (2 litros). El eluato básico
15 fué evaporado hasta sequedad y cromatografiado primero so-
bre una columna de gel de sílice (160 x 5 cm) utilizando
cloroformo-metanol-hidróxido de amonio al 7% en calidad de
eluyente y luego sobre una columna de gel de sílice (100 x
1 cm) utilizando la fase inferior de un sistema de cloro-
20 formo-metanol-hidróxido de amonio (1:1:1) en calidad de
eluyente para dar, después de paso en sentido descendente
a través de resina Amberlite IRA 401S y liofilización,
O-2,6-diamino-2,3,6-tridesoxi- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-
garamina (69 mg) en forma de un sólido incoloro, p. de f.
25 130°C (reblandece a 52°C), (Encontrado: C, 47,85; H, 8,17;



N, 13,48. $C_{19}H_{39}N_5O_8 \cdot CO_2$ requiere: C, 47,14; H, 7,71; N, 13,75%), m/e 466 ($M^+ + 1$), $\left[\alpha \right]_D^{26} + 158,4^\circ$ (H_2O), ν max (KCl) 3280, 1050, 1020 cm^{-1} , \int (D_2O) 1,14 (3H, s, 4"- CH_3), 2,45 (3H, s, 3"- NCH_3), 2,48 (1H, d, $J=10,5Hz$, $H_{3''}$), 3,23 (1H, d, $J=12Hz$, $H_{5a''}$), 3,71 (1H, dd, $J=10,5Hz$, $J=4Hz$, $H_{2''}$), 3,97 (1H, d, $J=12Hz$, $H_{5e''}$), 5,01 (1H, d, $J=4Hz$, $H_{1''}$) y 5,07 ppm. (1H, d, $J=3,5Hz$, $H_{1'}$), $\left[\theta \right]_{285} -7.970$ (TACu), $\left[\theta \right]_{285} -6.480$ (Cupra A).

10

Ejemplo 8

4-O-acetil-3-desoxi-6-O-tosil-D-glucal (550 mg) y azida de sodio (550 mg) fueron disueltos en hexametilfosforamida (50 ml) y la mezcla fué agitada a 25°C durante veinticuatro horas. La mezcla de reacción fué vertida en éter y extraída con agua y el éter fué secado (sobre $MgSO_4$) y evaporado, y el producto fué cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (58 x 2,5 cm) utilizando acetona al 7% en hexano en calidad de eluyente para dar 4-O-acetil-6-azido-3,6-didesoxi-D-glucal (200 mg) en forma de un aceite incoloro, (Encontrado: C, 48,84; H, 5,33; N, 21,49.

20 $C_8H_{11}N_3O_3$ requiere: C, 48,72; H, 5,62; N, 21,31%), $\left[\alpha \right]_D^{26} + 158,6^\circ$ (CH_2OH), ν max (película) 2100, 1720, 1660, 1220, 1050 cm^{-1} . \int ($CDCl_3$), 2,09 (3H, s, -OAc), 4,72 (1H, ddd, $J=6Hz$, $J=4,5Hz$, $J=3Hz$, H_2) y 6,39 ppm. (1H, ddd, $J=6Hz$,

25

13 DIC 1975

$J=2\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$, H_1).

4-O-acetil-6-azido-3,6-didesoxi-D-glucal (112 mg) fué disuelto en acetato de etilo anhidro (15 ml) y la solución fué enfriada a 0°C. Se añadió una solución de
5 cloruro de nitrosilo (55 mg/0,53 ml) en acetato de etilo anhidro y la mezcla fué agitada durante treinta minutos. La mezcla fué evaporada hasta sequedad, triturada con éter anhidro y secada en vacío para dar cloruro de 4-O-acetil-
-6-azido-2,3,6-tridesoxi-2-nitroso- α -D-glucopiranosilo
10 (146 mg) en forma de una goma incolora, $[\alpha]_D^{26} + 98,82$ (CHCl₃), ν max (CHCl₃) 2110, 1750, 1220, 1040 cm.⁻¹, δ (CDCl₃) 2,09, 2,11 (3H, s, OAc) y 6,71, 6,84 ppm. (1H, d, $J=3,5\text{Hz}$, H_1) (3:2).

5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (7,1 g) y cloruro de 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-
15 -tridesoxi-2-nitroso- α -D-glucopiranosilo (4,2 g) fueron disueltos en dimetilformamida redestilada anhidra (160 ml) que contenía N,N,2,6-tetrametilnilina (0,9 g) y la solución fué dejada reposar a 25°C durante noventa y cuatro
20 horas. La solución fué concentrada y vertida en agua enfriada con hielo y el precipitado fué filtrado, secado y cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (150 x 5 cm) utilizando metanol al 1% en cloroformo en calidad de
25 eluyente, para dar O-4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi-2-oximino- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-5,2',4'-tri-O-



5 -acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (6,3 g) en forma de un sólido amorfo incoloro, p. de f. 125-133°C, (Encontrado: C, 57,09; H, 5,82; N, 8,65. $C_{51}H_{61}N_7O_{19}$ requiere: C, 56,92; H, 5,71; N, 9,11%) $[\alpha]_D^{26} + 150,5^\circ$ (CH₃OH), ν max (CHCl₃) 3340, 2110, 1740, 1700, 1220, 1030 cm.⁻¹, \int (CDCl₃) † 1,27, 1,38 (3H, ancha s, 4"-CH₃), 1,91, 2,01 (12H, ancha s, OAc), 2,86 (3H, ancha s, 3"-NHCH₃), 5,04, 5,11, 5,17 (6H, ancha s, -CH₂C₆H₅) y 7,30, 7,31 ppm. (15H, s, -CH₂C₆H₅).

10 La azida fué hecha reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7 para dar O-2,6-diamino-2,3,6-tridesoxi- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-garamina.

Ejemplo 9

15

O- $\sqrt{4}$ -O-acetil-2,3-didesoxi-2-oximino-6-O-tosil- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{7}$ -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (3 g) fué disuelta en ácido acético glacial (75 ml). Se añadieron ácido levulínico (7,5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y la mezcla fué dejada réposar a 25°C durante veinte horas. La mezcla de reacción fué diluída con cloruro de metileno (700 ml) y extraída con tres porciones de bicarbonato de sodio acuoso al 5% y luego fué lavada con agua. El disolvente fué evaporado y el residuo fué recogido en dioxano (100 ml) y agua (10 ml),

20
25

13 DIC 1971

y la solución fué enfriada a 5°C. Se añadió gota a gota con agitación a 5°C borohidruro de sodio (2 g) en dioxano (20 ml) y agua (40 ml) y se continuó la agitación durante 0,5 horas a 5°C y durante 1 hora a 25°C. El borohidruro de sodio en exceso fué destruído añadiendo gota a gota ácido acético y la solución resultante fué evaporada hasta sequedad para dar O- $\sqrt{4}$ -O-acetil-3-desoxi-6-O-toxil- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) $\sqrt{7}$ -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina.

10 Esta última (150 mg) fué recogida en metanol saturado con amoníaco a 0°C (40 ml) y fué calentada en un tubo bomba a 100°C durante dieciséis horas. La solución fué evaporada hasta sequedad y el residuo fué recogido en hidróxido de sodio acuoso al 5% (50 ml) y calentado a reflujo durante dieciséis horas. La mezcla de reacción fué neutralizada con resina Amberlite IRC 50 y la resina fué transferida a una columna y lavada con agua (1 litro). Después el antibiótico fué eluído con hidróxido de amonio 1,5 N (1,5 litros) y este último fué evaporado hasta sequedad y cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (160 x 2,5 cm) utilizando cloroformo-metanol-hidróxido de amonio (al 7%) (1:2:1) en calidad de eluyente, y luego fué cromatografiado de nuevo sobre una columna de gel de sílice (110 x 2,5 cm) utilizando la fase inferior de un sistema de cloroformo-metanol-hidróxido de amonio (1:1:1) en ca-

15

20

25



13

5 lidad de eluyente, para dar 3'-desoxigentamicina B (9 mg) en forma de un sólido incoloro después de haber pasado en sentido descendente a través de resina Amberlite IR 401S y de liofilización, m/e 467 ($M^+ + 1$) (Calculado para $C_{19}H_{38}N_4O_9$: $M^+ + 1$, 467), δ ($D_2O + DCl$) 1,30 (3H, s, 4"-CH₃), 2,89 (3H, s, 3"-NCH₃), 5,08 (1H, d, $J_{1''}, 2''=3,5\text{Hz}$, $H_{1''}$) y 5,41 ppm. (1H, d, $J_{1'}, 2'=4\text{Hz}$, $H_{1'}$).

Ejemplo 10

10

15 O-4-O-acetil-3-desoxi-6-O-tosil- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)7-5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (2,5 g) fué disuelta en piridina anhidra (25 ml) y se añadió anhídrido acético (2,3 ml) y la mezcla fué dejada reposar a 25°C durante dieciocho horas. La mezcla de reacción fué vertida en agua y el precipitado fué separado por filtración y secado para dar el acetato (2,5 g). El acetato (2,5 g) y la azida de sodio (2,8 g) fueron disueltos en hexametilfosforamida (90 ml) y la solución fué agitada a 25°C durante sesenta y cinco horas. La mezcla de reacción fué vertida en agua y extraída con éter, y este último extracto fué secado (sobre $MgSO_4$) y evaporado para dar la azida en forma de un sólido amorfo incoloro. La azida fué recogida en metanol e hidrogenada sobre
20
25 paladio al 10% sobre carbón a 4,2 kg/cm² a 25°C durante



diecinueve horas. El catalizador fué separado por filtra-
ción y el producto filtrado fué evaporado hasta sequedad.
La masa vítrea resultante fué calentada a reflujo durante
dieciséis horas con hidróxido de sodio acuoso al 5% (100
5 ml). La mezcla fué enfriada y neutralizada con resina Am-
berlite IRC50 y tratada igual que en el Ejemplo 9 para
dar 3'-desoxi-gentamicina B que era idéntica a la prepa-
rada en el Ejemplo 9.

10

Ejemplo 11

O- β -desoxi-2,4-di-O-acetil-6-O-tosil- α -D-glu-
copiranosil-(1 \rightarrow 4)7-5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-
-carbобензохи-garamina (230 mg) fué disuelta en una solu-
15 ción saturada de metilamina en metanol (60 ml) a 0°C y la
mezcla fué calentada en un tubo bomba a 130°C durante die-
cisiete horas. La solución fué evaporada hasta sequedad y
el residuo fué recogido en hidróxido de sodio acuoso al
5% (45 ml), y la solución fué calentada a reflujo durante
20 dieciséis horas. La mezcla de reacción fué neutralizada
cón resina Amberlite IRC 50 y la resina fué transferida a
una columna y lavada con agua (1 litro). Luego el antibió-
tico fué eluido con hidróxido de amonio 1,5 N (1,5 litros)
y este último fué evaporado hasta sequedad y cromatogra-
25 fiado sobre una columna de gel de sílice (145 x 2,5 cm)



utilizando cloroformo-metanol-hidróxido de amonio al 7%
 (1:2:1) en calidad de eluyente para obtener 3'-desoxi-6'-
 -N-metilgentamicina B en forma de un sólido incoloro (32
 mg) después de haber pasado en sentido descendente a tra-
 5 vés de resina Amberlite IR 401S y de liofilización, m/e
 481 ($M^+ + 1$), \int (D_2O) 1,13 (3H, s, 4"-CH₃), 2,25 (3H,
 s, 6'-NCH₃), 2,44 (3H, s, 3"-NCH₃), 5,00 (1H, d, J=3,5Hz,
 H_{1"}) y 5,08 ppm. (1H, d, J=3,5Hz, H_{1'}).

10

Ejemplo 12

0- β ,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-oximino- α -D-
 -glucopiranosil-(1 \rightarrow 4) β -5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-
 -N-carbobenzoxi-garamina (500 mg) en ácido acético glacial
 15 (7 ml) fué tratada con ácido levulínico (1 g) y ácido clor-
 hídrico 1 N (1 ml) y la mezcla fué agitada a 25°C durante
 dieciocho horas. La mezcla fué extraída con cloruro de me-
 tileno y este último extracto fué lavado con bicarbonato
 de sodio acuoso, con agua y fué secado sobre sulfato de
 20 magnesio. La solución fué evaporada y el sólido fué disuel-
 to en dioxano (10 ml) que contenía agua (1 ml) y fué en-
 friado a 5°C. Se añadió gota a gota con agitación borohi-
 druro de sodio (100 mg) en dioxano (2 ml) y agua (4 ml).
 La agitación fué mantenida a 5°C durante media hora y a
 25 25°C durante una hora. La mezcla de reacción fué enfriada



rápida-mente con ácido acético y fué evaporada hasta se-
quedad. El residuo fué disuelto en amoníaco líquido (80
ml) a -70°C y se añadió sodio (1 g). Después de agitar
a -70°C durante tres horas, la mezcla de reacción fué
5 enfriada rápidamente añadiendo gota a gota agua y el amo-
niaco fué dejado evaporarse durante la noche. El residuo
fué recogido en agua y añadido a resina Amberlite IRC 50
(200 g) y dejado reposar durante dos horas. La suspen-
sión de resina fué transferida a una columna y después
10 de un primer lavado con agua el producto fué eluido con
solución 1,5 N de hidróxido de amonio. El eluato básico
fué evaporado y el residuo fué cromatografiado sobre una
columna de gel de sílice (160 x 2,5 cm) utilizando solu-
ción de cloroformo-metanol-hidróxido de amonio al 7%
15 (1:2:1) en calidad de eluyente para dar O- α -D-glucopira-
nosil-(1 \rightarrow 4)-garamina (39 mg) en forma de un sólido
amorfo incoloro después de pasar en sentido descendente
a través de resina Amberlite IR 401S y de liofilización,
(Encontrado: C, 46,93; H, 7,82; N, 8,87. $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{11}$ re-
20 quiere: C, 47,19; H, 7,71; N, 8,69%), m/e 484 ($\text{M}^+ + 1$),
 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 146,3^{\circ}$ (H_2O), ν max (KCl) 3300, 1050 cm^{-1} , δ
(D_2O) 1,16 (3H, s, 4"- CH_3), 2,47 (3H, s, 3"- NCH_3), 5,01
(1H, d, $\text{J}=4\text{Hz}$, $\text{H}_{1''}$), y 5,12 ppm. (1H, d, $\text{J}=3,5\text{Hz}$, $\text{H}_{1'}$),
 $[\theta]_{290} - 7.380$ (TACu).

25

Ejemplo 13



5 O- β ,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-oximino- α -
-D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-
-tri-N-carbobenzoxi-garamina (500 mg) fué disuelta en dioxano (10 ml). Se añadieron acetato de amonio sólido (5 g)
y ácido acético acuoso al 50% (2 ml) y la mezcla fué agitada bajo nitrógeno. Se añadió gradualmente tricloruro de titanio (solución al 20%) (12 ml) y la mezcla fué agitada a 25°C durante una hora. Se añadió agua y la mezcla de reacción fué extraída tres veces con cloroformo. El extracto en cloroformo fué lavado con agua, secado (sobre MgSO₄) y evaporado hasta sequedad. El residuo fué recogido en una mezcla de dioxano (10 ml) y agua (1 ml) y fué enfriado a 5°C. Se añadió lentamente, con agitación, borohidruro de sodio (100 mg) en dioxano (2 ml) y agua (4 ml). La mezcla fué agitada a 5°C durante media hora y a 25°C durante una hora y el exceso de hidruro fué destruido añadiendo gota a gota ácido acético. La solución fué evaporada hasta sequedad y tratada con sodio en amoniaco líquido como en el Ejemplo 15 para dar O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-garamina (14 mg) que era idéntica a la preparada en el Ejemplo 12.

Ejemplo 14

25 O- β ,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-oximino- α -



5 -D-glucopiranosil-(1 → 4)-5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-
-tri-N-carbobenzoxi-garamina (500 mg) fué disuelta en
1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (6 gotas) y se añadió
ácido perclórico al 70% (8 gotas). Se añadió con agita-
ción nitrato de talio trivalente (1,5 g) en 1,2-dimeto-
xietano (10 ml) y la mezcla fué agitada a 25°C durante
diecinueve horas. La mezcla fué diluída con cloroformo y
lavada con agua. El extracto en cloroformo fué secado
(sobre MgSO₄) y evaporado hasta sequedad. El residuo fué
10 reducido con borohidruro de sodio y desbloqueado con so-
dio en amoníaco líquido igual que en el Ejemplo 13 para
dar O-α-D-glucopiranosil-(1 → 4)-garamina (15 mg) que
era idéntica a la preparada en el Ejemplo 12.

15

Ejemplo 15

20 5,2',4'-tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzo-
xigaramina (800 mg), bromuro de 2-O-bencil-3,4,6-tri-O-
-para-nitrobenzoil-α-D-glucopiranosilo (871 mg), cianu-
ro mercúrico (406 mg) y sulfato de calcio anhidro (4,2 g)
en tolueno anhidro (75 ml) fueron agitados y calentados
bajo nitrógeno a 70°C durante dos días. La mezcla fué en-
friada y filtrada y el residuo fué lavado con acetato de
etilo (200 ml). El producto filtrado y los líquidos de
25 lavado combinados fueron lavados dos veces con solución



al 20% de bromuro de potasio (300 ml) y luego con agua (300 ml) y fueron secados (sobre $MgSO_4$). El disolvente fué evaporado y el residuo fué cromatografiado sobre quin-
 5 x 40 cm, utilizando benceno:éter:metanol::49,5:49,5:1 en calidad de eluyente, para dar 0- β -O-bencil-3,4,6-tri-O-
 -para-nitrobenzoil- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)7-5,2',4'-
 tri-O-acetil-1,3,3'-tri-N-carbobenzoxigaramina (375 mg),
 (Encontrado: C, 60,07; H, 5,00; N, 5,68. $C_{77}H_{76}N_6O_{29}$ re-
 10 quiere: C, 59,36; H, 4,92; N, 5,40%), δ ($CDCl_3$) \dagger 1,28,
 1,42 (3H, ancha s, 4"- CH_3), 1,95, 1,98, 2,05 (9H, ancha s,
 OAc), 2,90 (3H, ancha s, 3"- NCH_3), 7,20 (5H, ancha s,
 $C_6H_5CH_2-O-$), 7,35 (15H, ancha s, $C_6H_5CH_2OCO$), y 8,17 ppm.
 (12H, ancha s, p- NO_2 - benzoato).

15 El trisacárido (320 mg) fué disuelto en una mezcla de metanol (180 ml) e hidróxido de amonio concen-
 trado (20 ml) y la solución fué agitada a 25°C durante dieciocho horas. La solución fué evaporada y el residuo
 20 fué recogido en amoníaco líquido (100 ml) y enfriado de un baño de acetona e hielo seco. Se añadió sodio (400 mg)
 y la mezcla fué agitada durante dos horas. El exceso de sodio fué destruído mediante cuidadosa adición de agua (10
 ml) y la solución fué dejada calentarse gradualmente a 25°C. El residuo fué colocado sobre una columna (30 ml) de resina
 25 Biorex 70 (forma H^+), fué lavado con agua destilada (30 ml)

13 Oct 1975



para eliminar impurezas neutras, y el producto fué eluí-
do con hidróxido de amonio 1,5 M. El eluato fué evapora-
do hasta sequedad y el residuo fué cromatografiado sobre
una columna de gel de sílice (5 g) utilizando la fase in-
5 ferior de una solución de cloroformo-metanol-hidróxido de
amonio (1:1:1) en calidad de eluyente, para dar O- α -D-
-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-garamina (34 mg) en forma de un
sólido incoloro después de pasar en sentido descendente a
través de resina Amberlite IR 401S y de liofilización.
10 Esta era idéntica en todos los aspectos al producto des-
crito en el Ejemplo 12.

En general, los nuevos pseudotrisacáridos de
este invento pueden ser utilizados para tratar diversos
tipos de infecciones microbianas, virales, helmínticas y
15 protozoicas susceptibles. Estas actividades antihelmínti-
cas, antiprotozoicas, antimicrobianas y antivirales pueden
ser determinadas con facilidad mediante ensayos normales
"in vivo" e "in vitro" bien conocidos para los técnicos
en microbiología y virología. De los compuestos de este
20 invento se puede decir de modo general que se prefieren los
compuestos que tienen una función 6'-amino y un grupo 2'-OH
a causa de su actividad contra bacterias, trichomonas, ame-
bas, y helmintos; los compuestos que tienen una función
2'-amino y un grupo 6'-OH son preferidos a causa de su ac-
25 tividad contra bacterias, trichomonas, amebas y helmintos;

los compuestos que tienen una función amino en ambas posiciones 2' y 6' son preferidos por su actividad antibacteriana, mientras que los compuestos con 2'-OH y 6'-OH son preferidos por su actividad antitrichomonas.

5 Los compuestos antibacterianos preferidos son 3'-desoxi-gentamicina X₂, 3'-desoxigentamicina B, 3'-desoxi-JI-20A, 3'-desoxi-6'-N-metil-gentamicina B, y 3'-desoxi-6'-N-metil-JI-20A. Los compuestos antitrichomonas preferidos son 3'-desoxigentamicina X₂, 3'-desoxigentamicina B, glucosil-garamina, 2'-N-etil-gentamicina X₂, 10 2'-N-etil-3'-desoxi-gentamicina X₂. Los compuestos antiamebas preferidos son 3'-desoxigentamicina X₂, 3'-desoxigentamicina B, 2'-N-etil-gentamicina X₂, 2'-N-etil-3'-desoxigentamicina X₂. Los agentes antihelmínticos preferidos son 3'-desoxi-gentamicina X₂, 2'-N-etil-gentamicina X₂, 3'-desoxi-gentamicina B, y 6'-N-metil-3'-desoxigentamicina B.

La actividad típica está ilustrada por las siguientes tablas que muestran actividades antibacterianas y antiprotozoicas.

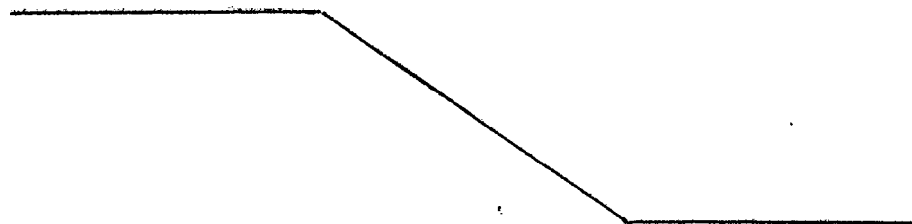


TABLA I

Organismo	Concentración inhibitoria mínima (CIM) (mcg/ml)				
	2-N-etil-gen-tamicina X ₂	3'-desoxigen-tamicina X ₂	3'-desoxi-2'-N-etilgentamicina X ₂	3'-desoxi-2'-N-etilgentamicina X ₂	3'-desoxi-6'-N-metil-gen-tamicina B
<u>Staphylococcus aureus</u>	3,0-7,5	0,5-7,5	7,5- >25	0,08-0,3	<0,1-0,3
<u>Streptococcus pyogenes C</u>	3,0- >25	3,0- >25	>25	0,0-7,5	<0,1-17,5
<u>Bacillus subtilis</u>	3,0	0,03	>25	<0,05	<0,1
<u>Escherichia coli</u>	3,0- >25	3,0-7,5	7,5- >25	0,08	<0,1-0,75
<u>Escherichia coli</u> (resistente a N, K)	>25	3,0-7,5	17,5	0,08-0,8	0,75-17,5
<u>Escherichia coli</u> (resistente a G)	17,5- >25	>25	>25	>25	7,5- >25
<u>Escherichia coli</u> (resistente a T)	>25	17,5	3,0	17,5	>25
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	17,5- >25	3,0-7,5	3,0- >25	0,08-0,8	<0,1-3,0
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> (resistente a G)	>25	>25	>25	>25	3,0- >25
<u>Klebsiella pneumoniae</u> (resistente a N, K)	>25	0,8-3,0	3,0-7,5	0,08	0,3-0,75
<u>Klebsiella pneumoniae</u> (resistente a G)	>25	>25	>25	7,5- >25	>25



1.10.73.

TABLA I (Continuación)

Organismo	<u>Concentración inhibitoria mínima (CIM) (mcg/ml)</u>			
	<u>2-Metil-son tamicina X₂</u>	<u>3'-desoxi-2'- tamicina X₂</u>	<u>3'-desoxi-2'- N-etiltenta- micina X₂</u>	<u>3'-desoxi- N-etil-son- tamicina B</u>
<u>Providencia</u>	>25	>25	>25	>25
<u>Proteus mirabilis</u>	>25	7,5	>25	0,3
<u>Salmonella typhimurium</u>		3,0	7,5	0,3
<u>Serratia marcescens</u>	>25	0,8	3,0	3,0
				3,0
				0,75-3,0
				0,75
				3,0

N = neomicina; K = kanamicina; G = garamicina; T = tobremicina.

13 DIC 1973



20.9.73.

TABLA II

Actividad in vitro contra *Trichomonas Vaginalis*

Compuesto	Nivel de supresión de Nivel destructor mínimo 99% como mínimo (mcg/ml)		
	24 horas	48 horas	24 horas 48 horas
2'-N-etilgentamicina X ₂	<10	<2,5	10 2,5
3'-desoxigentamicina X ₂	10	<10	10 10
3'-desoxi-2'-N-etilgentamicina X ₂	<2,5	<2,5	<2,5 <2,5
O-α-D-Glucopiranosil-(1 → 4)-ga ramina	10	<10	25 10

SMS- Medio de suero de tripticasa simplificado, Baltimore Biological

Laboratories, Baltimore, Maryland.



Los nuevos compuestos de este invento son útiles en cuanto a su aplicación farmacológica para tratar estados provocados por organismos susceptibles tanto en seres humanos como en otras especies de animales. Además, los compuestos de este invento son capaces de proporcionar un método para conservar ciertos preparados medicinales, veterinarios y cosméticos contra el deterioro causado por microbios, el cual comprende incorporar dicho compuesto en el preparado en el que se desea la conservación.

Cuando se utilizan por vía tópica o por vía local, los nuevos compuestos (Ia) pueden ser formulados en formas de dosificación en que los compuestos representan desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso. En aquellos casos en que la forma de dosificación está proyectada para administración por vía oral, los compuestos de este invento pueden ser administrados para proporcionar desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal y por día. Si se emplea la vía parenteral se utiliza un margen de dosificación de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal y por día.

Los compuestos de este invento pueden ser formulados en formas de dosificación como único ingrediente activo o pueden ser utilizados en combinación con otros in-

13 DIC 1973



gredientes activos.

La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América el 20 de Noviembre de 1.972 N° 308.061 y el 27 de Agosto de 1.973 N° 391.914 y en Suiza el 1 de Octubre de 1.973 bajo el N° 14053/73, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

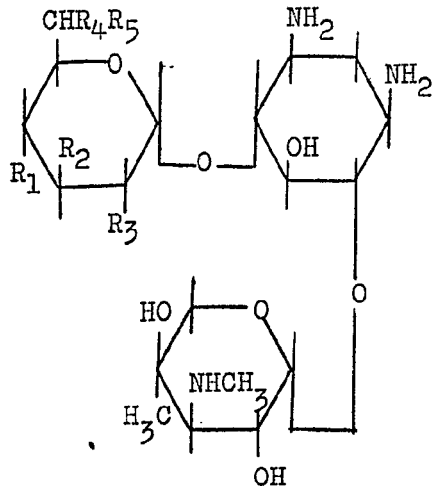
15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para la preparación de pseudotrisacáridos activos como antibióticos que tienen la fórmula general

5
10
15



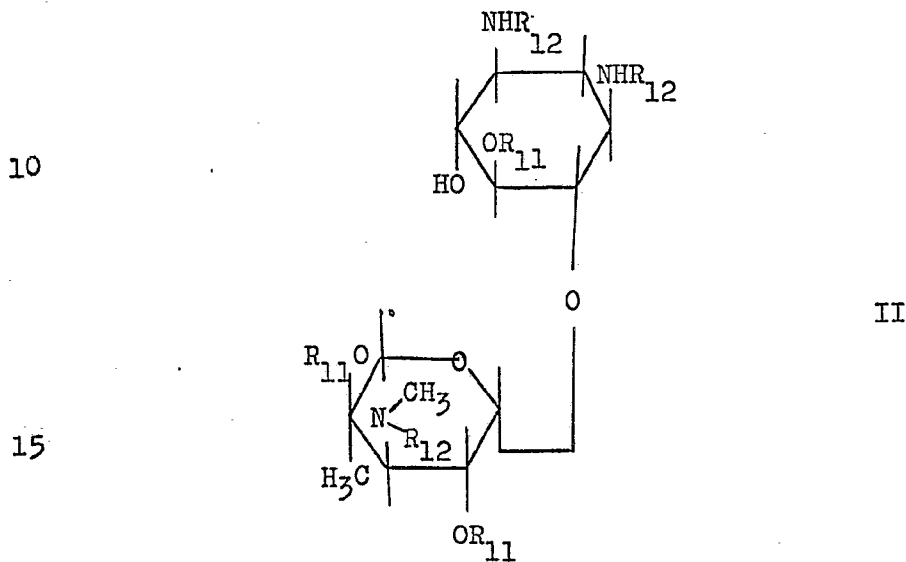
I

y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables y los derivados oxazolidínicos de base de Schiffs, en donde en la fórmula R_2 representa hidrógeno o hidroxilo; R_3 representa hidroxilo, amino o alcohol inferior-amino monosustituído; R_4 representa hidrógeno o alcohol inferior; y R_5 representa hidroxilo, amino o alcohol inferior-amino monosustituído, con las condiciones: (a) de que cuando R_2 es hidroxilo, R_4 es hidrógeno o metilo y R_3 es amino, entonces



ces R_5 es hidroxil o alcohol inferior-amino monosustituido y (b) de que cuando tanto R_2 como R_3 son hidroxil, y R_4 es hidrógeno o metilo, entonces R_5 es hidroxil o alcohol inferior-amino monosustituido, que comprende condensar una

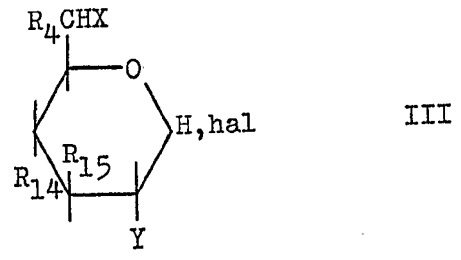
5 garamina bloqueada selectivamente de la fórmula general II



20 en que cada R_{12} representa un grupo protector de amino, y cada R_{11} representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxil, y en que R_{12} en posición 3' juntamente con R_{11} en posición 4' pueden representar un grupo protector; con un monosacárido que tiene la fórmula general

25

5



10

en que R_4 es como arriba se ha definido, hal representa
 halógeno, R_{14} es $-OR_{13}$, R_{15} representa hidrógeno o $-OR_{13}$,
 X representa $-OR_{13}$, $-NRR_{12}$ o un grupo azido e Y represen-
 15 ta $-OR_{13}$, $-NRR_{12}$ o un grupo nitroso, siendo R hidrógeno o
 alcoholo inferior, siendo R_{12} un grupo protector de amino
 y siendo R_{13} un grupo protector de hidroxil y, cuando es
 necesario, someter al pseudotrisacárido formado a una o
 dos de las siguientes etapas (a) hasta (c) en cualquier
 20 orden apropiado: (a) convertir un grupo oximino en posi-
 ción 2' en un grupo $-NHR$ y/o convertir un grupo azido en
 posición 6' en $-NH_2$, siendo R tal como arriba se ha defi-
 nido; (b) convertir un grupo oximino en posición 2' en hi-
 droxi; y (c) convertir un grupo $-OR_{13}$ en posición 6' en un
 25 grupo $-NHR$, siendo R tal como arriba se ha definido, y so-



meter al pseudotrisacárido obtenido de la condensación o de una o dos de las etapas (a) hasta (c) a una eliminación de todos los grupos protectores presentes en la molécula, y, si se desea, preparar una sal por adición de ácido o un derivado oxazolidínico de base de Schiff's farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I así
5 obtenido.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, en que cada R_{11} en la garamina de la fórmula II es un grupo protector de hidroxí.
10

3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, en que cada R_{11} es la garamina de la fórmula II es hidrógeno.

4a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, en que ambos R_{11} en las posiciones 2' y 4' o en las posiciones 2' y 5 de la garamina de la fórmula II son grupos protectores de hidroxí y el tercer R_{11} es hidrógeno.
15

5a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, en que R_{11} en posición 2' de la garamina de la fórmula II es un grupo protector de hidroxí y ambos R_{11} en posiciones 5 y 4' son hidrógeno.
20

6a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, en que R_{12} en posición 3' juntamente con R_{11} en posición 4' de la garamina de la fórmula II representan un grupo carbonilo y R_{11} en posición 2' es un grupo protector de hidroxí.
25



xi.

7a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en que se utiliza un compuesto de la fórmula III, en que X representa $-OR_{13}$ o un grupo azido siendo R_{13} tal como se define en la reivindicación 1ª e Y representa un grupo nitroso, y en que la condensación es seguida por la etapa (a) o (b), o por las etapas (a) y (c) o (b) y (c) o (b) y (a) en el orden indicado.

8a.- Procedimiento según la reivindicación 7a, en que hal en el compuesto de la fórmula III es cloro.

9a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en que, en un compuesto de la fórmula III, cada uno de X e Y representa $-OR_{13}$ o $-NRR_{12}$ siendo R, R_{12} y R_{13} tal como se define en la reivindicación 1ª.

10a.- Procedimiento según la reivindicación 9a, en que, en un compuesto de la fórmula III, X representa $-NRR_{12}$ e Y representa $-OR_{13}$ siendo R, R_{12} y R_{13} tal como se definen en la reivindicación 1ª.

11a.- Procedimiento según la reivindicación 9a, en que, en un compuesto de la fórmula III, X representa $-OR_{13}$ e Y representa $-OR_{13}$ o $-NRR_{12}$ siendo R, R_{12} y R_{13} tal como se definen en la reivindicación 1ª.

12a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9a, a 11a, en que en un compuesto de la



fórmula general III hal representa cloro o bromo.

13ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9ª a 12ª, en que la condensación se efectúa en la presencia de un catalizador.

5 14ª.- Procedimiento según la reivindicación 13ª, en que el catalizador es seleccionado de cianuro mercuríco, bromuro mercuríco, carbonato de plata, óxido de plata, perclorato de plata o tosilato de plata.

10 15ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 14ª, en que cualquier grupo protector de amino y de hidroxí en un compuesto de las fórmulas generales II y III es un grupo no sustituido o sustituido seleccionado de arilo, aralcohilo, acilo, alcóxicarbonilo y aralcóxicarbonilo.

15 16ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, en que un grupo protector de amino en un compuesto de las fórmulas generales II y III es carbobenzoxi, ter.-butoxicarbonilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, acetilo, benzoilo, 2-yodoetoxicarbonilo, o parametoxicarbobenzoxi.

20

17ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 16ª, en que un grupo protector de amino en un compuesto de la fórmula general II es carbobenzoxi y en un compuesto de la fórmula general III es acetilo o

25



2,4-dinitrofenilo o carbobenzoxi.

18^a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 17^a, en que un grupo protector de hidroxilo en un compuesto de las fórmulas generales II y III es bencilo, para-nitrobenzoilo, tosilo o acetilo.

19^a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 18^a, en que un grupo protector de hidroxilo en un compuesto de la fórmula general II es acetilo.

20^a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a y 15^a a 19^a, en que en la etapa (a) la conversión del grupo oximino en el grupo -NHR, siendo R tal como se define en la reivindicación 1^a, se efectúa protegiendo el grupo oximino y reduciendo subsiguientemente a éste, y en que, cuando se desea que R sea alcohol inferior, el grupo amino formado por reducción es acilado con alcanoil inferior y la amida así obtenida es reducida.

21^a.- Procedimiento según la reivindicación 20^a, en que la amida es formada por emigración de grupos protectores de alcanoil inferior-hidroxi hacia el grupo amino.

22^a.- Procedimiento según la reivindicación 20^a o la reivindicación 21^a, en que el grupo oximino es acetilado y uno o más grupos protectores de hidroxilo en el



pseudotrisacárido son acetilo y en que la reducción se efectúa por medio de diborano.

5 23a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª y 15ª a 19ª, en que en la etapa (a) la conversión del grupo azido en un grupo amino se efectúa por hidrogenación.

10 24a.- Procedimiento según la reivindicación 23ª, en que la conversión del grupo azido en el grupo amino se efectúa después de conversión de grupo oximino en el grupo -NHR, siendo R tal como se define en la reivindicación 1ª.

15 25a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª y 15ª a 19ª, en que en la etapa (b) el grupo oximino es convertido en un grupo ceto y el grupo ceto es convertido subsiguientemente en un grupo hidroxilo.

20 26a.- Procedimiento según la reivindicación 25ª, en que la conversión del grupo oximino en el grupo ceto se efectúa por medio de ácido levulínico o ácido nítrico.

27a.- Procedimiento según la reivindicación 25ª, en que la conversión del grupo oximino en el grupo ceto se efectúa por medio de tricloruro de titanio o de nitrato de talio trivalente.

25 28a.- Procedimiento según la reivindicación



25^a, en que la conversión del grupo ceto en el grupo hidroxí se efectúa por medio de un borohidruro de metal alcalino.

5 29^a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a y 15^a a 19^a, en que en la etapa (c) la conversión del grupo $-OR_{13}$ en el grupo $-NHR$ se efectúa por medio de RNH_2 o $RNHNH_2$, siendo R y R_{13} tal como se definen en la reivindicación 1^a.

10 30^a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a y 15^a a 19^a, en que en la etapa (c) la conversión del grupo $-OR_{13}$ en el grupo $-NH_2$ se efectúa por transformación del grupo $-OR_{13}$ en un grupo azido y subsiguiente reducción del mismo, siendo R_{13} tal como se define en la reivindicación 1^a.

15 31^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 29^a ó 30^a, en que R_{13} es tosilo.

20 32^a.- Procedimiento según la reivindicación 30^a o la reivindicación 31^a, en que la transformación del grupo $-OR_{13}$ en un grupo azido se efectúa por reacción con una azida y la subsiguiente reducción se efectúa por hidrogenación.

25 33^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, para la preparación del compuesto de fórmula I, en donde R_2 y R_4 son hidrógeno, R_3 es amino y R_5 es hidroxí y de las sales por adición de ácido y los derivados oxa-

13 DIC 1975



zolidínicos de base de Schiff's del mismo farmacéutica-
mente aceptables: que comprende condensar una garamina
selectivamente bloqueada de la fórmula II, en donde cada
R₁₂ representa un grupo protector de amino y cada R₁₁
5 representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxil; con
un monosacárido que tiene la fórmula general III, en don-
de R₄ es como se ha definido anteriormente, X y R₁₄ son
-OR₁₃; siendo R₁₃ un grupo protector de hidroxil, R₁₅ es
hidrógeno, Y es el grupo nitroso y hal es cloro; conver-
10 tir el grupo oximino en la posición 2' en amino y elimi-
nar todos los grupos protectores presentes en la molécula;
y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido
o un derivado oxazolidínico de base de Schiff's del mismo
farmacéuticamente aceptable.

15 34a.- Procedimiento para la preparación de
pseudotrisacáridos activos como antibióticos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de sesenta y ocho hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 DIC. 1975

P.A.

Alberto de Elizalde

Por Poder.

25

17-10-75
IGF.

- 68 -