



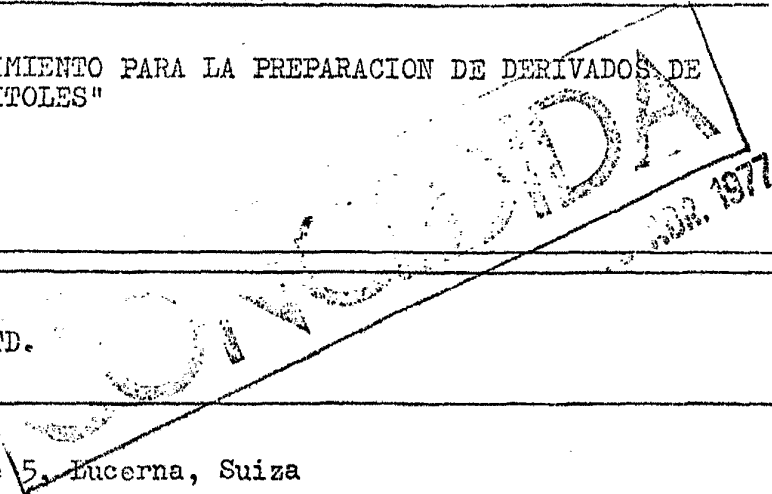
ESPAÑA

ES	11 21	NUMERO 442.989	A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 26.11.75	

PATENTE DE INVENCION

P.- 61.580

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
528.593 611.289 15165/75	29.11.74 8.9.75 21.11.75	EE.UU. EE.UU. Suiza
45 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07 H / A 61 K	67 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
24 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINOCICLITOLES"		
27 SOLICITANTE (S) SCHERICO LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza		
28 INVENTOR (ES) Peter John Lovell Daniels		
29 TITULAR (ES)		
34 REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		



BAD ORIGINAL

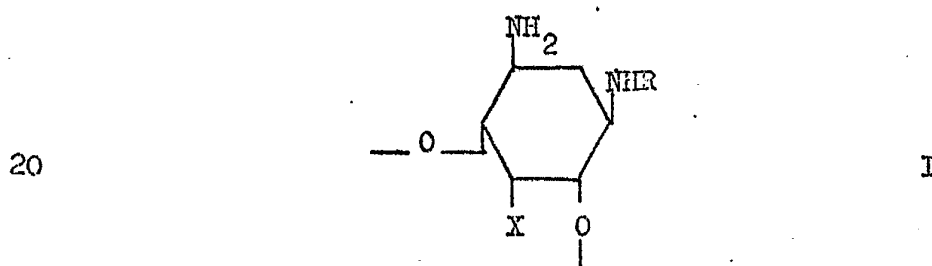
Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de agentes antibacterianos de 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina que incluyen las gentamicinas, sisomicina, verdamicina, tobramicina, las kenamicinas, los Antibióticos G-418, 66-40B, 66-40D, JI-20A, JI-20B y G-52, y los derivados de 1-N-alcoholo de los mismos.

Se conocen en la técnica agentes antibacterianos de amplio espectro que pueden clasificarse químicamente como 4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diaminociclitoles. Agentes antibacterianos valiosos de este grupo son aquéllos en que el aminociclitol es 2-desoxiestreptamina. Materiales antibacterianos particularmente valiosos de entre las 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas son aquéllos en los que el grupo aminoglicosilo de la posición 6 es un radical garosaminilo. Dentro de la clase de las 4-O-aminoglicosil-6-O-garosaminil-2-desoxiestreptaminas se encuentran antibióticos tales como las gentamicinas B, B₁, C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}, C_{2b}, y X₂; verdamicina, sisomicina, el Antibiótico G-418, el Antibiótico G-52, el Antibiótico JI-20A y el Antibiótico JI-20B.

Son también conocidos en la técnica los derivados de 1-N-alcoholo de los 4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diaminociclitoles antes mencionados que, en gene-

ral, exhiben actividad antibacteriana de amplio espectro y poseen una actividad mejorada contra compuestos resistentes al agente antibacteriano no sustituido en la posición 1-N.

5 Los pseudotrisacéridos preparados de acuerdo con la presente invención son derivados de las 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas gentamicina A, gentamicina B, gentamicina B₁, gentamicina C₁, gentamicina C_{1a}, gentamicina C₂, gentamicina C_{2a},
10 gentamicina C_{2b}, gentamicina X₂, tobramicina, verdamicina, kanamicina A, kanamicina B, 3',4'-didesoxikanamicina B, Antibiótico G-52, Antibiótico 66-40B, Antibiótico 66-40D, Antibiótico G-418, Antibiótico JI-20A, Antibiótico JI-20B y sisomicina, en los que el resto
15 de 2-desoxiestreptamina está reemplazado por un 1,3-diaminociclitol de la fórmula:



en cuya fórmula R es hidrógeno o un grupo -CH₂Y siendo Y hidrógeno, alcoholo, alqueno, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, hidroxialcoholo, aminoalcoholo,
25

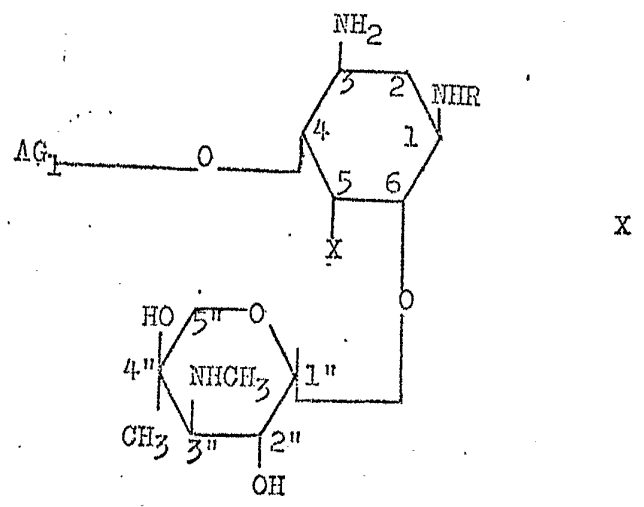
N-alcoholeminoalcoholo, aminohidroxi alcoholo, N-alcoholeminohidroxi alcoholo, fenilo, bencilo, o toli-
teniendo dichos radicales alifáticos hasta siete átomos de carbono y, si están sustituidos por amino e hidroxilo, llevando los sustituyentes sobre átomos de
5 carbono diferentes; y X es hidroxilo; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agentes antibacterianos particularmente
10 útiles incluyen derivados de 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas en los que el radical aminoglicósido de la posición 6 es garosaminilo. Derivados típicos de 4-O-aminoglicosil-6-O-garosaminil-2-desoxiestreptaminas son los derivados de gentamicina B, gentamicina B₁, gentamicina C₁, gentamicina C_{1a}, gentamicina C₂, gentamicina C_{2a}, gentamicina C_{2b}, gentamicina X₂, sisomicina, verdamicina, Antibiótico G-418- Antibiótico
15 JI-20A, Antibiótico JI-20B, y Antibiótico G-52, compuestos que se definen por la fórmula estructural X siguiente:
20 te:

25

22037

5

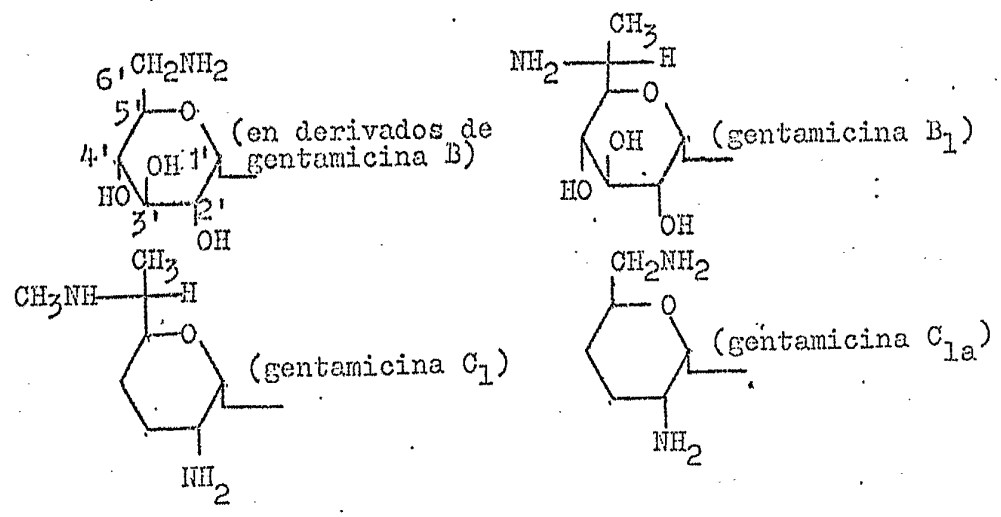


10

en la que X y R son como se ha definido anteriormente
 en esta memoria para la fórmula I y en la que AG₁ es
 una función aminoglicosilo seleccionada del grupo
 constituido por

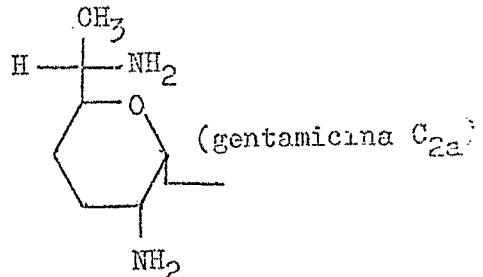
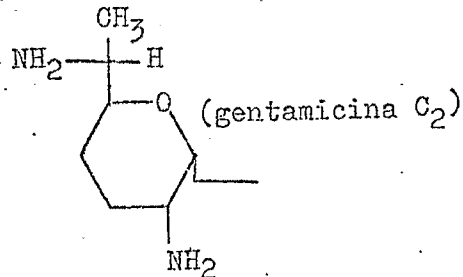
15

20

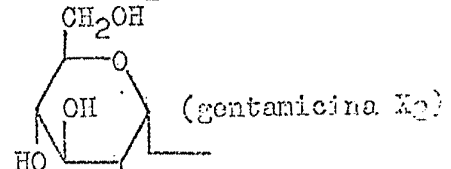
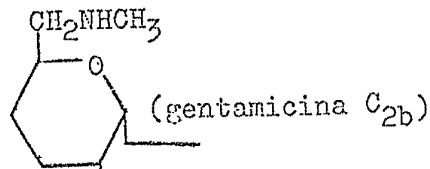


25

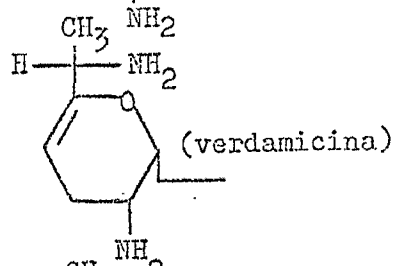
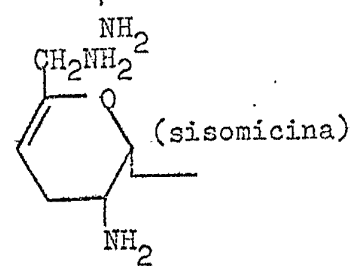
5



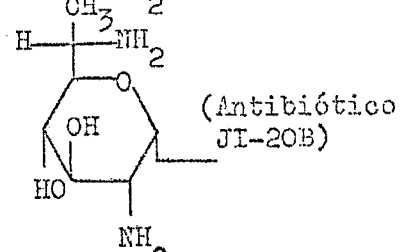
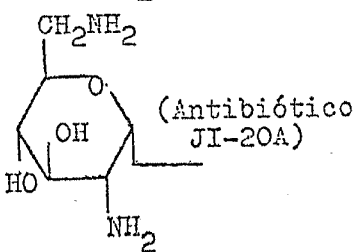
10



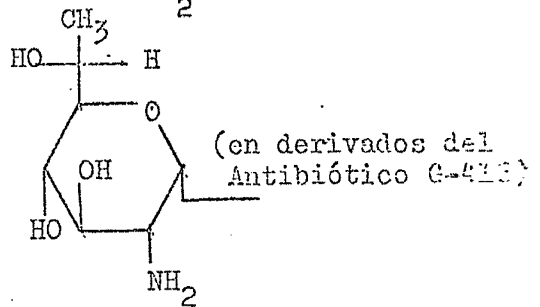
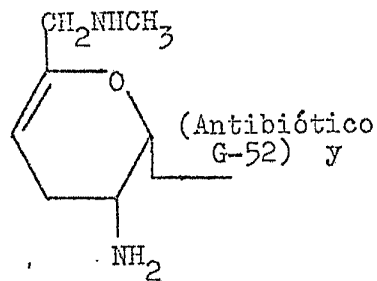
15



20

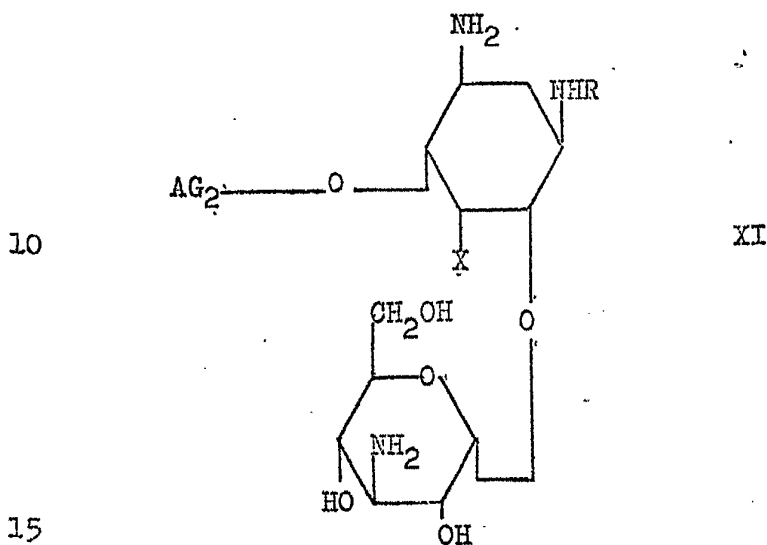


25



Otros derivados útiles de 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas incluyen derivados de tobramicina, kanamicina A, kanamicina B y 3',4'-didesoxikanamicina B de la fórmula XI siguiente:

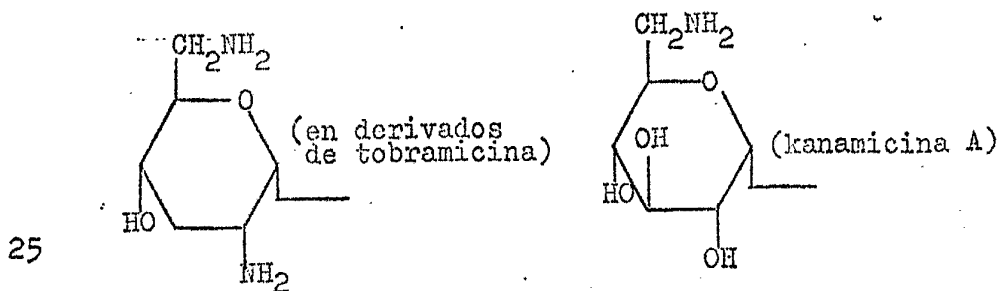
5

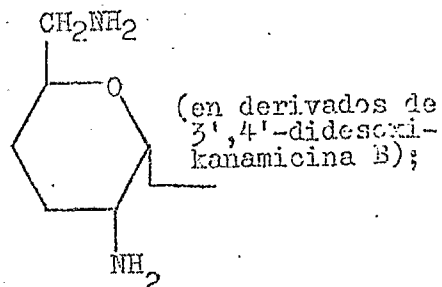
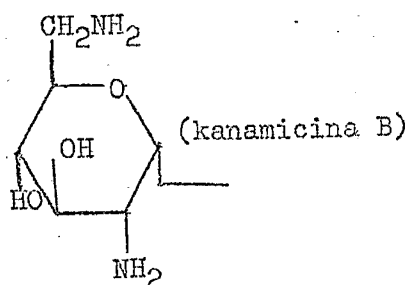


en la que X y R son como se ha definido anteriormente en esta memoria para la fórmula I y en la que AG_2 es una función aminoglicosilo seleccionada del grupo

20

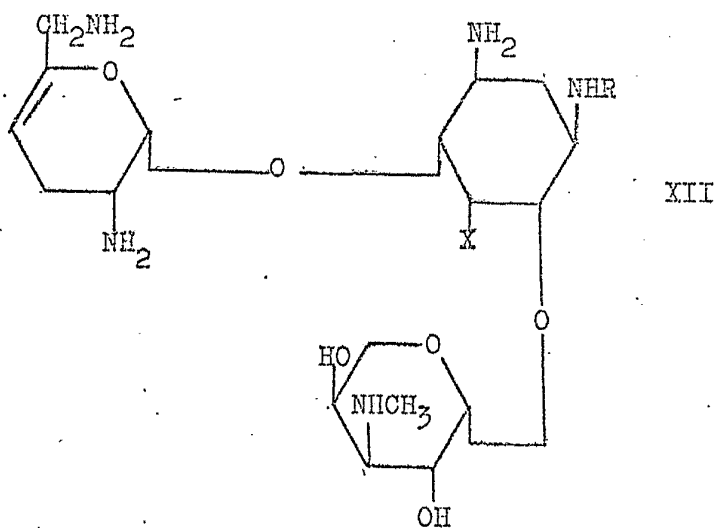
constituido por





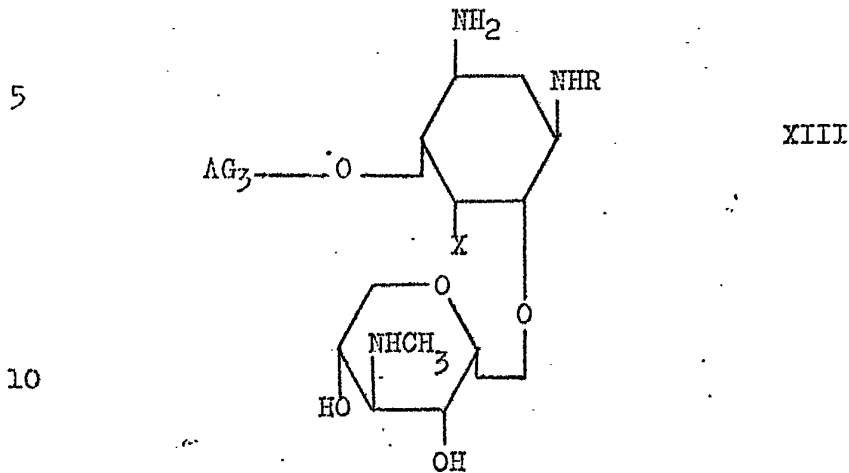
derivados del Antibiótico 66-40D de la fórmula XII siguiente:

10



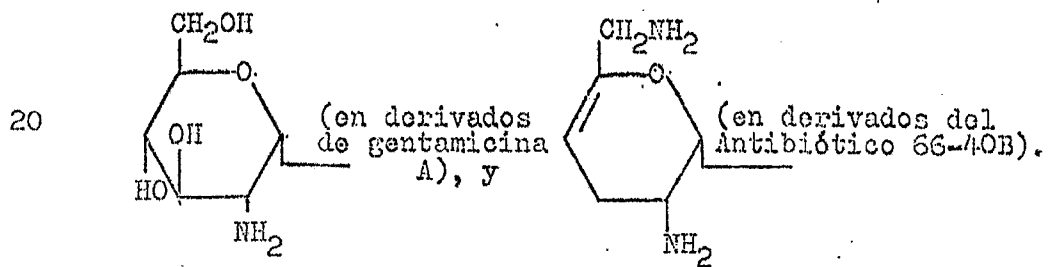
25 en la que X y R son como se ha definido anteriormente en esta memoria para la fórmula I; y derivados de gentami-

cina A y del Antibiótico 66-40B de la fórmula XIII siguiente:



en la que X y R son como se ha definido anteriormente en esta memoria para la fórmula I y en la que AG₃ es una función aminoglicosilo seleccionada del grupo constituido por

15



25 Los derivados de las 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxies-

treptaminas preparados de acuerdo con el procedimiento de esta invención, y tal como se definen en la fórmula I o en las fórmulas X a XIII, se caracterizan por ser polvos amorfos blancos.

5 Las sales de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptables se producen de acuerdo con procedimien-
tos conocidos tales como por neutralización de la base
libre con el ácido apropiado, usualmente a aproximada-
mente pH 5. Acidos adecuados para este fin incluyen
10 ácidos tales como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico,
bromhídrico, y análogos. Las realizaciones físicas de
las sales de adición de ácido de los derivados de las
4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas se ca-
racterizan por ser sólidos blancos que son solubles en
15 agua e insolubles en la mayoría de los disolventes orgá-
nicos polares y no polares.

Los compuestos preparados de acuerdo con es-
ta invención y sus sales de adición de ácido no tóxi-
cas y farmacéuticamente aceptables, en general, exhiben
20 una actividad antibacteriana de amplio espectro y po-
seen un espectro antibacteriano mejorado en comparación
con el de los antibióticos de procedencia.

Incluidos entre los sustituyentes considera-
dos para el grupo $-CH_2Y$ en la fórmula I se encuentran
25 grupos alcohilo de cadena recta y de cadena ramificada

5 tales como etilo, n-propilo, n-butilo, β -metilpropilo, n-pentilo, β -metilbutilo, γ -metilbutilo y β , β -dime-
 tilpropilo; n-hexilo, δ -metilpentilo, β -etilbutilo, γ -etilbutilo, n-heptilo, ϵ -metilheptilo, β -etilpen-
 10 tilo, γ -etilpentilo, δ -etilpentilo, γ -propilbutilo, n-octilo, iso-octilo, β -etilhexilo, δ -etilhexilo, ϵ -etilhexilo, β -propilpentilo, γ -propilpentilo;
 grupos alqueno tales como β -propenilo, β -metilpro-
 penilo, β -butenilo, β -metil- β -butenilo, β -etil- β -
 15 hexenilo; grupos cíclicos tales como ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclopentiletilo;
 grupos aromáticos tales como o-, m-, p-metilbencilo; gru-
 pos alcohol de cadena recta y ramificada sustituidos con
 hidroxilo tales como β -hidroxietilo, ϵ -hidroxipentilo,
 20 β -hidroxi- γ -metilbutilo, β -hidroxi- β -metilpropilo, δ -hidroxibutilo, β -hidroxipropilo, γ -hidroxipropilo,
 ω -hidroxioctilo, β -hidroxi- δ -pentenilo; grupos alco-
 holo de cadena recta y ramificada sustituidos con amino
 tales como ϵ -aminopentilo, β -aminopropilo, γ -amino-
 25 propilo, δ -aminobutilo, β -amino- γ -metilbutilo y
 ω -aminooctilo, y derivados mono-alcoholados en N de los
 mismos tales como los derivados de N-etilo, N-metilo y
N-propilo, p.ej., ϵ -metilaminopentilo, β -metilaminopro-
 pilo, β -etilaminopropilo, δ -metilaminobutilo, β -meti-
 25 lamino- γ -metilbutilo y ω -metilaminobutilo; grupos al-

cohilo de cadena recta y ramificada disustituídos con amino e hidroxilo tales como β -hidroxi- ϵ -aminopentilo, γ -hidroxi- ω -metil- δ -aminobutilo, \underline{S} - β -hidroxi- δ -aminobutilo, \underline{S} - β -hidroxi- γ -aminopropilo, y β -hidroxi- β -metil- γ -aminopropilo; y derivados mono-alcoholados en N de los mismos tales como β -hidroxi- ϵ -metilaminopentilo, γ -hidroxi- γ -metil- δ -metilaminobutilo, β -hidroxi- δ -metilaminobutilo, β -hidroxi- γ -etilaminopropilo y β -hidroxi- β -metil- γ -metilaminopropilo.

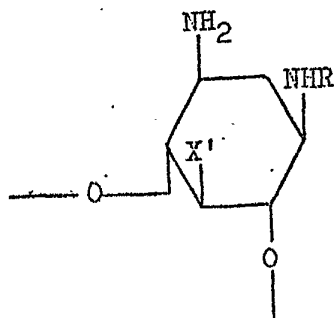
10 En un grupo preferido de compuestos, R en la fórmula I y en la fórmula X es hidrógeno o alcoholo que tiene hasta cuatro átomos de carbono (en especial de 2 a 4 átomos de carbono), siendo hidrógeno y etilo lo más preferido y siendo propilo también preferido.

15 Un grupo particularmente preferido de compuestos abarca los derivados de las 4-O-aminoglicosil-6-O-garosaminil-2-desoxiestreptaminas gentamicina C_1 , gentamicina C_{1a} , gentamicina C_2 , verdamicina, sisomicina y Antibiótico G-418, en los que R en la fórmula I es etilo o hidrógeno, y X es hidroxilo; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 El procedimiento de esta invención comprende tratar un derivado de una de las 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas arriba citadas, en el que el resto de 2-desoxiestreptamina está reemplazado por un 1,3-diamino-

ciclitol de la fórmula:

5



III

10 fórmula en la que R es como se ha definido arriba y X'
es hidrocarbónsulfonyloxi no sustituido o sustituido, y
en la que los grupos hidroxilo y amino del derivado de
4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina están pro-
15 tegidos por grupos susceptibles de escisión reductora o
de hidrólisis básica o moderadamente ácida; con dimetil-
formamida a temperaturas comprendidas dentro del inter-
valo que va desde aproximadamente 80°C hasta aproximada-
mente 155°C; eliminar los grupos protectores en el pro-
ducto resultante y, si se desea, alcohilar un compuesto
20 en el que R es hidrógeno para obtener un compuesto, en
el que R es el grupo -CH₂Y, siendo Y como se ha definido
arriba; y aislar el derivado como tal o en forma de una
sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

25 Las 5-O-hidrocarbónsulfonyl-4,6-di-O-(amino-
glicosil)-2-desoxiestreptaminas per-protégidas en II y

per-protégidas en O que son materiales de partida para el procedimiento de esta invención, se derivan de 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas no protegidas conocidas con inclusión de antibióticos de 4-O-aminoglicosil-5-O-garosaminil-2-desoxiestreptamina tales como gentamicina B, gentamicina B₁, gentamicina C₁, gentamicina C_{1a}, gentamicina C₂, gentamicina C_{2a}, gentamicina C_{2b}, gentamicina X₂, sisomicina, verdamicina, Antibiótico G-418, Antibiótico JI-20A, Antibiótico JI-20B, y Antibiótico G-52; y 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas tales como gentamicina A, tobramicina, Antibiótico 66-40B, Antibiótico 66-40D, kanamicina A, kanamicina B y 3',4'-didesoxikanamicina B. De los compuestos que anteceden, los precursores preferidos son gentamicina C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}, C_{2b}, Antibiótico 66-40D, verdamicina, Antibiótico G-52, y sisomicina, todos los cuales se convierten del modo más sencillo en compuestos preferidos.

Los antibióticos antes mencionados de 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina son conocidos. De las gentamicinas, el compuesto de partida al que se hace referencia en esta memoria como gentamicina X₂ es también conocido en la técnica como gentamicina X. El compuesto de partida al que se hace referencia en esta memoria como gentamicina C_{2b}, que tiene la fórmula estructural que se indica en esta memoria, se denomina en alguna ocasión en la

técnica anterior gentamicina C_{2a}.

5 Cuando se preparan los derivados de 1-N-CH₂Y de esta invención por la vía de los materiales de partida correspondientes, los precursores de 1-N-CH₂Y-per-protegidos en N-per-protegidos en O-5-O-hidrocarbonylsulfonil-4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina se derivan también de los derivados de 1-N-CH₂Y de las 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas no sustituidas en 1-N, antes descritas. Estos compuestos son conocidos en 10 la técnica.

15 Cuando se preparan los compuestos de 5-O-hidrocarbonylsulfonil-4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina per-protegidos en N y per-protegidos en O, los grupos amino se protegen primeramente por formación de amidas susceptibles de escisión reductora o hidrólisis básica. Para los procedimientos de esta invención, se prefiere proteger los grupos amino por formación de derivados de N-benciloxicarbonilo de los mismos (p.ej., 1,3,6',3''-tetra-N-benciloxicarbonilgentamicina B, y 1,3,2',6',3''-penta-N-benciloxicarbonil-gentamicina C₁). 20

25 Los aminoglicósidos per-protegidos en N formados de este modo, que tienen un radical garosaminilo en el carbono 6, se tratan después con un hidruro de metal alcalino, usualmente hidruro de sodio en dimetilformamida, con lo que el grupo protector de 3''-N-hidrocarbonyloxi-

carbonilo se cicla con la función hidroxilo de la posición 4" para formar un derivado de oxazolidinona, es decir, un derivado de 3",4"-N,O-carbonilo. En aquellos aminoglicósidos en los que otros grupos amino están adyacentes a un grupo hidroxilo (tales como el amino de la posición 6' y el hidroxilo de la posición 4' en la gentamicina B), se formarán otros derivados de N,O-carbonilo. Así, por reacción de cada una de las 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxicarbonil-gentamicina C₁ y 1,3,6',3"-tetra-N-benciloxicarbonil-gentamicina B con hidruro de sodio en dimetilformamida, se forman derivados de oxazolidinona, a saber, 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-3",4"-N,O-carbonil-gentamicina C₁ y 1,3-di-N-benciloxicarbonil-6',4',3",4"-di-N,O-carbonilgentamicina B.

Alternativamente, cuando se protegen grupos amino de agentes antibacterianos que no pueden formar un derivado de 3",4"-N,O-carbonilo (p.ej. compuestos intermedios que no tengan un sustituyente 6-O-garosaminilo tales como gentamicina A y 3',4'-didesoxikansamicina B), los grupos amino se protegen convenientemente por medio de grupos alcanóilo inferiores tales como acetilo y propionilo por tratamiento del agente antibacteriano con el anhídrido de ácido correspondiente en etanol, con lo que se produce el correspondiente per-N-alcanóilo inferior aminoglicósido. Así, por ejemplo, el tratamiento de la

gentamicina A con anhídrido acético en etanol produce per-N-acetil-gentamicina A.

Aún cuando puede utilizarse cualquier grupo protector del grupo amino, grupos protectores del grupo amino particularmente útiles para los compuestos de partida del procedimiento de esta invención incluyen alcoxicarbonilos inferiores (que tienen preferiblemente hasta 8 átomos de carbono, p.ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propiloxicarbonilo, iso-propiloxicarbonilo, n-butiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, octiloxicarbonilo y análogos), benciloxicarbonilo sustituido (con inclusión de o-, m-, y p-metoxibenciloxicarbonilo, y análogos) y, preferiblemente, benciloxicarbonilo. Alcanóilos inferiores, que tienen preferiblemente hasta 8 átomos de carbono (p.ej. acetilo, propionilo, valerilo, caprililo) son también grupos protectores del grupo amino útiles, en particular para compuestos derivados de agentes antibacterianos que no puedan formar un derivado de 3",4",N-O-carbonilo (p.ej. compuestos que no tengan un sustituyente de 6-O-garosaminilo tales como los derivados de la gentamicina A, y las kanamicinas).

Los grupos protectores del grupo amino que anteceden pueden eliminarse por tratamiento con una base (p.ej. con hidróxido de sodio) o, en el caso de benciloxicarbonilo, por métodos de escisión reductora conocidos

en la técnica. El benciloxicarbonilo es un grupo protector del grupo amino preferido para los compuestos de partida de este procedimiento por el hecho de que, en los aminoglicósidos que tienen una función hidroxilo adyacente a una función amino, tal como en las posiciones 3" y 4" en el radical 6-O-garosaminilo de los aminoglicósidos de la fórmula X, el derivado de N-benciloxicarbonilo (p.ej. los derivados de 3"-N-benciloxicarbonilo de los compuestos de la fórmula X), cuando se somete a condiciones básicas (tal como con hidruro de sodio en dimetilformamida) forma una oxazolidinona con la función hidroxilo adyacente (p.ej., un derivado de 3",4"-N-O-carbonilo de los compuestos de la fórmula X) con eliminación concomitante de alcohol bencílico. Análogamente, los derivados de N-alcoxicarbonilo formarán oxazolidinonas con una función hidroxilo adyacente. Adicionalmente, cuando un compuesto de partida tiene un sustituyente 1-N-CH₂Y que tiene un grupo hidroxilo en posición alfa o beta con respecto a un grupo protector del grupo amino, que es un benciloxicarbonilo o alcoxicarbonilo, el grupo hidroxilo junto con dicho grupo protector formará una oxazolidinona o una tetrahidro-1,3-oxazin-2-ona, respectivamente.

Las funciones hidroxilo existentes en los compuestos de partida de este procedimiento se protegen convenientemente por radicales O-acilo de ácidos hidrocar-

boncarboxílicos que preferiblemente tienen hasta 8 átomos de carbono o por radicales O-hidrocarbonilideno de cetonas y aldehídos que tienen preferiblemente hasta 8 átomos de carbono para formar cetales y acetales, respectivamente, con inclusión de cetales y acetales cíclicos, aún cuando pueden utilizarse cualesquiera otros grupos protectores del grupo hidroxilo a fin de proteger las funciones hidroxilo.

En general, los grupos hidroxilo próximos en los precursores de aminoglicósido de los compuestos de partida de este procedimiento se protegen convenientemente por cetales o acetales cíclicos. Como "grupos hidroxilo próximos" se consideran los grupos hidroxilo vecinales y no vecinales que están situados de tal modo que, juntos, forman una función cetal cíclico o acetal cíclico con cetonas y aldehídos o sus derivados, respectivamente. Como ejemplos de tales "grupos hidroxilo próximos" pueden citarse los grupos hidroxilo en posiciones 2',3' de las gentamicinas B y B₁ y de la kanamicina A (que forman derivados de 2',3'-O-hidrocarbonilideno), los grupos hidroxilo en posiciones 4',6' de las gentamicinas A y X₂ y del Antibiótico G-418 (que forman derivados de 4',6'-O-hidrocarbonilideno), los grupos hidroxilo en posiciones 3',4' de los Antibióticos JI-20A y JI-20B y de la kanamicina B (que forman derivados de 3',4'-O-hidrocarbonilideno), y

los grupos hidroxilo en posiciones 4",6" de la tobramicina, kanamicinas A y B, y de la 3',4'-didesoxikanamicina B (que forman derivados de 4",6"-O-hidrocarbonilideno).

5 Los derivados cíclicos de cetales y acetales de dichos grupos hidroxilo próximos incluyen derivados de O-alcoholideno (p.ej., O-iso-propilideno), O-cicloalcoholideno (p.ej. O-ciclohexilideno), y O-arilalcoholideno (p.ej. O-bencilideno), todos los cuales pueden eliminarse por tratamiento con ácido moderadamente fuerte
10 acuoso diluido (p.ej. con ácido acético del 50 al 80%). La naturaleza de los radicales de hidrocarburo o hidrocarburo sustituido "ilideno" de los cetales y acetales cíclicos es indiferente, ya que los mismos actúan simplemente como "grupos bloqueantes", no intervienen en el
15 procedimiento de la invención propiamente dicho, y se eliminan posteriormente de tal manera que se regeneran los hidroxilos libres en su forma original.

 En los compuestos de partida de los procedimientos de esta invención, los grupos hidroxilo aislados
20 distintos del grupo hidroxilo de la posición 5, tales como el hidroxilo de la posición 2" presente en la totalidad de los precursores de aminoglicósido, el hidroxilo de la posición 4' de la tobramicina, y el hidroxilo de la
25 posición 4" del Antibiótico 66-40B y de la gentamicina A,

así como otros grupos hidroxilo que no estén protegidos por funciones cíclicas cetal o acetal (p.ej. el hidroxilo de la posición 3' de la gentamicina A y los hidroxilos de las posiciones 2' y 4' de la kanamicina A) se protegen convenientemente por radicales hidrocarboncarbonilo, teniendo preferiblemente dicho grupo hidrocarbon hasta 8 átomos de carbono. Radicales hidrocarboncarbonilo útiles son los radicales acilo derivados de ácidos alcanóicos inferiores que tienen hasta 8 átomos de carbono con inclusión de acetilo, propionilo, n-butirilo, valerilo, y caprililo, así como los radicales acilo derivados de ácidos aralcanóicos tales como fenilacetilo y de ácidos arilcarboxílicos tales como o, m y p-toluóilo, mesitoíilo, y preferiblemente benzoíilo.

15 Inmediatamente después de haber protegido los grupos amino se protegen usualmente los grupos hidroxilo adyacentes que formarán un grupo cetal o acetal por tratamiento con una cetona o aldehído o derivado de los mismos en dimetilformamida en presencia de cantidades catalíticas de un ácido fuerte tal como ácido p-toluensulfónico utilizando técnicas conocidas. Así, el compuesto intermedio antes mencionado de gentamicina B, por tratamiento con 1,1-dimetoxiciclohexano en dimetilformamida en presencia de ácido p-toluensulfónico, produce un cetal en los hidroxilos de las
20 posiciones 2' y 3', es decir, 1,3-di-N-benciloxicarbonil-

-2',3'-O-ciclohexiliden-6',4';3",4"-di-N,O-carbonilgentamicina B. Finalmente, cualesquiera funciones hidroxilo aisladas (excepto el grupo hidroxilo de la posición 5) que puedan quedar en los derivados de aminoglicósidos parcialmente protegidos, se convierten en los correspondientes derivados de hidrocarboncarbonilo por tratamiento de aquéllas con un cloruro de ácido del ácido hidrocarboncarboxílico en una amina terciaria (preferiblemente piridina), basándose la cantidad molar del reactivo de haluro de ácido en el número de grupos hidroxilo a esterificar. Si sólo queda en la molécula un grupo hidroxilo distinto del grupo hidroxilo de la posición 5 (p.ej., el hidroxilo de la posición 2"), se utilizará una cantidad de haluro de ácido equivalente a la cantidad en moles de aminoglicósido; si quedan dos grupos hidroxilo a proteger, se utilizarán dos equivalentes en moles de haluro de ácido por cada mol de aminoglicósido. Preferiblemente se utilizan haluros de acilo de ácidos hidrocarboncarboxílicos que tienen hasta 8 átomos de carbono, con inclusión de cloruros de ácido de ácidos alcanoicos inferiores tales como los ácidos acético, propiónico, valérico y caprílico; de ácidos aralcanoicos tales como el ácido fenilacético y ácidos arilcarboxílicos tales como ácido tóluico y, preferiblemente, ácido benzoico. Así, cada uno de los compuestos intermedios antes mencionados de las gentamicinas C₁ y B, por tratamiento con cantidades

equimolares de cloruro de benzoilo en piridina, produce el correspondiente derivado de 2"-O-benzoilo, esto es, 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C₁ y 1,3-di-N-benciloxicarbonil-2',3'-O-ciclohexiliden-6',4'; 3",4"-di-N,O-carbonil-2"-O-benzoilgentamicina B, ambas de las cuales, por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en trietilamina, producen los correspondientes derivados de 5-O-metanosulfonilo.

10 Alternativamente, después de proteger los grupos amino por medio de derivados de N-benciloxicarbonilo y grupos hidroxilo adyacentes a dichos grupos amino protegidos por medio de derivados de N,O-carbonilo, todos los restantes grupos hidroxilo excepto el grupo hidroxilo de la posición 5 pueden protegerse por conversión de los mismos en un grupo hidrocarboncarbonilo sin proteger en primer lugar los grupos hidroxilo próximos por grupos acetal o cetal. Así pues, la 1,3-di-N-benciloxicarbonil-6',4'; 3",4"-di-N,O-carbonilgentamicina B, por reacción con tres equivalentes molares de cloruro de benzoilo en piridina, produce el correspondiente derivado de 2',3',2"-tri-O-benzoato que, por reacción con cloruro de metanosulfonilo en piridina se convierte en un compuesto útil en esta invención, esto es, 1,3-di-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2',3',2"-tri-O-benzoil-6',4'; 3",4"-di-N,O-

-carbonilgentamicina B.

El procedimiento de esta invención se lleva a cabo en dimetilformamida sola o preferiblemente también en presencia de un alcancato de tetraalcoholamonio. El
5 tratamiento de este compuesto intermedio de 5-O-hidro-
carbonsulfonilo con dimetilformamida sola se lleva a
cabo con frecuencia a temperatura de reflujo (esto es,
a aproximadamente 155°C), dado que la velocidad de reac-
ción es usualmente mayor que cuando la reacción se lleva
10 a cabo a temperaturas más bajas; cuando se lleva a cabo
en presencia de un alcancato de tetraalcoholamonio, sin
embargo, la reacción transcurre satisfactoriamente a tem-
peraturas más bajas (p.ej., 100°C-140°C) con obtención
de rendimientos satisfactorios de un producto más puro.
15 El acetato de tetra-n-butilamonio es usualmente el reac-
tivo de elección, pero pueden utilizarse otros alcancatos
de tetraalcoholamonio, p.ej., acetato de tetraetilamonio,
acetato de tetrametilamonio, formiato de tetraetilamonio,
formiato de tetra-n-butilamonio, y análogos. La cantidad
20 en moles de alcancato de tetraalcoholamonio por mol de
aminoglicósido es usualmente de aproximadamente 1,5 a
aproximadamente 5 moles.

Los compuestos intermedios producidos por reac-
ción de la 5-O-hidrocarbonsulfonil (ó hidrocarbano susti-
25 tuído-sulfonil)-4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestrapta-

mina protegida en N y protegida en O con dimetilformamida, producen, por hidrólisis, un compuesto de tipo 5-epi de esta invención. Cuando se utiliza acetato de tetra-n-butilamonio junto con dimetilformamida, el compuesto intermedio producido es el derivado correspondiente de 5-epi-O-acetilo protegido en N y protegido en O que, por hidrólisis, produce un compuesto de tipo 5-epi de esta invención.

Con frecuencia se utilizan preferentemente grupos protectores susceptibles de escisión reductora en la realización del procedimiento, dado que aquéllos pueden eliminarse con facilidad por la vía de técnicas reductoras después de la epimerización en la posición 5. Otros grupos protectores persistirán después de la etapa de reducción; en cambio, p.ej., los grupos N,O-carbonilo, los cuales se eliminan por tratamiento con una base acuosa a temperaturas elevadas. Adicionalmente, para eliminar los acetales o cetales, se requiere hidrólisis ácida.

Cuando se eliminan los grupos protectores susceptibles de escisión reductora a partir de los compuestos intermedios producidos en este procedimiento, se prefiere la reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador si los compuestos intermedios de 5-epi-4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina protegidos en

N y protegidos en O producidos están exentos de insaturación, tales como los compuestos intermedios obtenidos por tratamiento con dimetilformamida de derivados protegidos en O y en N de las gentamicinas A, B, B₁, C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}, C_{2b} y X₂, de la tobramicina, las kanamicinas A y B, la 3',4'-didesoxikanamicina B, y los Antibióticos G-418, JI-20A y JI-20B. Por el contrario, cuando se eliminan grupos protectores susceptibles de escisión reductora a partir de los compuestos intermedios de 5-epi-4.6-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina protegidos en N y protegidos en O en los que está presente un enlace doble, tales como los derivados de sisomicina, verdamicina, Antibiótico G-52, y Antibióticos 66-40B y 66-40D, la reducción por medio de un metal alcalino en amoníaco líquido es preferible con objeto de evitar la reducción del doble enlace.

Cuando se desbloquea un compuesto intermedio con hidrógeno en presencia de un catalizador, el catalizador utilizado con mayor frecuencia es paladio, preferiblemente paladio sobre carbón vegetal.

La hidrogenolisis de los grupos protectores se lleva a cabo usualmente a la temperatura ambiente en ácidos alcanóicos inferiores, preferiblemente en ácido acético, aún cuando pueden utilizarse otros disolventes tales como alcanóles inferiores. La hidrogenación se conti-

núa hasta que ya no se produce una caída apreciable de la presión de hidrógeno; y la 5-epi-4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina preparada de acuerdo con esta invención se aísla luego usualmente por eliminación del disolvente tal como por destilación, y tratamiento posterior del compuesto intermedio de 5-epi-2-desoxiestreptamina protegido en N y en O así formado con una base, y cuando están también presentes acetales o cetales, con ácido acuoso para eliminar los grupos protectores remanentes.

En un modo típico de realización de este procedimiento, un compuesto intermedio de 5-O-hidrocarbon-sulfonilo-per-protegido en N y per-protegido en O, p.ej. 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-12"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C₁, se disuelve en dimetilformamida y se calienta a temperatura de reflujo durante 18 horas, después de lo cual se evapora la solución para dejar un residuo de un compuesto intermedio de 5-epi-protegido en N-protegido en O-4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina que se disuelve en ácido acético y se hidrogena a la temperatura ambiente a una presión inicial de hidrógeno de 4 atmósferas en presencia de un catalizador de paladio al 30% sobre carbón vegetal. Cuando ya no se aprecia caída adicional en la presión de hidrógeno, el catalizador se

separa por filtración, y el disolvente se elimina por destilación a vacío para producir un residuo que, por tratamiento con hidróxido de sodio 2N a temperaturas elevadas (p.ej., 100°C) seguido por neutralización con ácido acético, y posterior aislamiento y purificación utilizando técnicas conocidas, produce 5-epigentamicina C₁, un nuevo agente antibacteriano.

En otro modo preferido de realización de este procedimiento, un compuesto intermedio de 5-O-hidrocarbonylsulfonil-per-protegido en N y per-protegido en O, p.ej., 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonil-sisomicina y 1-N-etil-,1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilsisomicina, en dimetilformamida a la que se ha añadido acetato de tetra-n-butilamonio, se calienta a 120°C durante 16 horas, y la solución se evapora para dar el correspondiente derivado de 5-epiacetilo, p.ej. 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-5-epi-O-acetil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilsisomicina y el derivado de 1-N-etilo correspondiente, que, por tratamiento con hidróxido de potasio acuoso seguido por neutralización, y posteriores aislamiento y purificación por la vía de técnicas cromatográficas produce un compuesto de tipo 5-epi, p.ej., 5-episisomicina y 1-N-etil-5-episisomicina.

Cualesquiera grupos protectores acetal o cet-
tal en los compuestos intermedios se eliminan después de
la eliminación de los grupos protectores de N por trata-
miento con ácido acuoso diluido, p.ej. con ácidos mine-
5 rales diluidos, ácido trifluoroacético diluido, o usual-
mente con ácidos alcanóicos diluidos, tales como ácido
acético.

Quando se eliminan grupos protectores carbo-
benciloxi a partir de un compuesto intermedio de amino-
10 glicósido per-prottegido en N y per-prottegido en O que
tiene un doble enlace (p.ej. el compuesto intermedio
derivado de 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-2"-O-ben-
zoil-3",4"-N,O-carbonilverdamicina, por tratamiento con
dimetilformamida) por reacción del mismo con un metal al-
15 calino (p.ej., potasio, litio, y preferiblemente sodio)
en amoníaco líquido, el compuesto intermedio se disuelve
usualmente en una mezcla de un co-disolvente tal como
tetrahidrofurano y amoníaco líquido a la que se añade el
metal alcalino (p.ej. sodio), y la mezcla de reacción se
20 agita durante unas pocas horas. Después de dejar que se
evapore el amoníaco, cualesquiera grupos protectores de
O y de N remanentes (tales como los grupos 3",4"-N,O-
-carbonilo y 2"-O-benzoílo) se eliminan por adición de
agua a la mezcla de reacción, con lo que se forma hidró-
25 xido de sodio, y calentamiento a temperaturas elevadas

(p.ej., 100°C). La purificación del producto resultante se efectúa por la vía de técnicas cromatográficas para obtener un 5-epi-aminoglicósido antibacterialmente activo, p.ej., 5-epiverdamicina.

5 Alternativamente, los grupos protectores pueden eliminarse del compuesto intermedio protegido en N y en O producido por tratamiento con dimetilformamida de una 5-C-hidrocarbónsulfonil-4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxietreptamina protegida en N y en O, por reacción del mismo
10 con una base a temperaturas elevadas y, cuando están presentes acetales o cetales, por tratamiento con un ácido acuoso.

Cualquier compuesto que pueda ser obtenido por el procedimiento de la invención arriba descrito y en el
15 que, en el resto de 1,3-diaminociclitol, el grupo amino de la posición 1 esté no sustituido, se puede alcoholizar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica con el fin de introducir el grupo $-CH_2Y$, siendo Y como se ha definido arriba, en la posición 1 de la molécula.

20 El procedimiento de alcoholización comprende tratar el compuesto que puede tener grupos protectores del grupo amino en cualquier posición distinta de la posición 1, con un aldehído de la fórmula

25

Y: - CHO

siendo Y' un grupo como se ha definido arriba para Y, en el que cualquier grupo amino o hidroxilo presente puede estar protegido, en presencia de un agente reductor donante de hidruro, y, si se requiere, eliminar todos los grupos protectores presentes en la molécula.

Este procedimiento, por el cual la función amino de la posición 1 en un derivado insustituído en la posición 1-N de un agente antibacteriano de 4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diaminociclitol se condensa selectivamente con un aldehído y se reduce conjuntamente in situ para formar un derivado de 1-N-CH₂Y del agente antibacteriano de 4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diaminociclitol), se lleva a cabo usualmente a la temperatura ambiente en presencia de aire, aun cuando puede llevarse a cabo ventajosamente en una atmósfera inerte (.p.ej., en atmósfera de argón o nitrógeno).

Los agentes reductores donantes de hidruro incluyen dialcoholaminoboranos (p.ej., dimetilaminoborano, dietilaminoborano y, preferiblemente, morfolinoborano), cianoborohidruros de tetraalcoholamonio (p.ej., cianoborohidruro de tetrabutilamonio), borohidruros de metal alcalino (p.ej., borohidruro de sodio) y preferiblemente, cianoborohidruros de metal alcalino (p.ej., cianoborohidruro de litio y cianoborohidruro de sodio).

Este procedimiento se lleva a cabo conve-

nientemente en un disolvente inerte. Aunque algunas veces pueden emplearse con ventaja en este procedimiento disolventes apróticos anhidros (tales como tetrahidrofurano cuando se utiliza morfolinoborano como agente reductor donante de hidruro), este procedimiento se lleva a cabo usualmente en disolventes próticos, p.ej., en un alcohol inferior o, preferiblemente, en agua o en un alcohol inferior acuoso (p.ej., metanol acuoso, etanol acuoso), si bien pueden emplearse otros sistemas de co-disolventes miscibles en agua tales como dimetilformamida acuosa, hexametilfosforamida acuosa, tetrahydrofurano acuoso y éter dimetílico de etilenglicol acuoso.

El procedimiento se realiza convenientemente a un pH comprendido dentro del intervalo que va desde 1 a 11, preferiblemente desde 2 a 5, y tiene lugar ópticamente en el intervalo de 2,5 a 3,5. El medio ácido que se prefiere puede obtenerse por adición de un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, o ácido p-toluensulfónico o un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido nítrico al derivado de aminociclitol. De este modo se forman sales de adición de ácido y usualmente es lo más conveniente emplear las sales de adición derivadas del ácido sulfúrico. Se consiguen resultados ópti-

mos cuando todos los grupos amino presentes en la molé-
cula se han neutralizado por completo. Usualmente es con-
veniente preparar el compuesto de partida de la sal de
adición de ácido requerido in situ por adición del áci-
do deseado (p.ej., ácido sulfúrico) a una solución o
5 suspensión del derivado del 4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-
-diaminociclitol en un disolvente prótido (p.ej., agua)
hasta que el pH de la solución se ajusta al valor desea-
do.

10 Con el fin de reducir al mínimo las reaccio-
nes secundarias en competencia cuando se utiliza un ami-
noaldehído como reactivo, es preferible proteger la fun-
ción amino del aldehído, p.ej., con un grupo bloqueante
de tipo acilo tal como acetamido, ftalimido, o análogos,
15 antes de la realización de este procedimiento, y eliminar
después el grupo protector en N en el producto resultan-
te. Puede ser también ventajoso proteger el grupo hidro-
xilo en los aldehídos que contienen hidroxilo cuando se
lleva a cabo este procedimiento; sin embargo, por lo ge-
20 neral no es necesario esto.

Alternativamente para la preparación de un
compuesto en el que, en la fórmula I, R es un alcoholo
de cadena recta que tiene hasta cinco átomos de carbono,
el procedimiento comprende tratar un compuesto insusti-
tuido en 1-N, que contiene grupos protectores del grupo
25

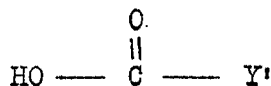
amino en cualquier posición distinta de la posición 1, y en el que el grupo amino de la posición 1 puede encontrarse en un estado activado, con un agente de alcoholación que contiene el grupo alcohol de cadena recta que tiene hasta 5 átomos de carbono y un grupo eliminable, y eliminar los grupos protectores, y, si se requiere, el grupo o grupos activadores presentes en la molécula.

Como ejemplos de agentes de alcoholación utilizados ventajosamente en este procedimiento se pueden citar yoduros de alcohol, bromuros de alcohol, sulfatos de dialcohol, fluorosulfonatos de alcohol y *p*-toluen-sulfonatos de alcohol en los que el grupo alcohol es el grupo alcohol de cadena recta requerido que tiene hasta 5 átomos de carbono. Otros agentes de alcoholación, en los que el grupo alcohol tiene preferiblemente uno o dos átomos de carbono, son hidróxido de trialcoholanilinio, fluoborato de trialcoholoxonio, fluoborato de trialcohol-sulfonio, o fluoborato de trialcohilsulfoxonio. Todos estos agentes de alcoholación contienen un grupo eliminable satisfactorio, tal como Br^- , I^- , OSO_2F^- , dialcoholanilina o dialcoholéter.

El grupo amino de la posición 1 del derivado del 4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diaminociclitol puede estar libre o activado. Un ejemplo de un grupo activador es el grupo trifluorometilsulfonilo. Estos grupos activa-

dores pueden introducirse en la molécula por reacción de un derivado del 4,6-di-(aminoglicosil)-1,3-diaminocitol, que posee grupos protectores del grupo amino en cualquier posición distinta de la posición 1, con un compuesto que proporciona el grupo activador, tal como cloruro de trifluorometilsulfonilo.

Otro método de alcoholación comprende tratar el compuesto, que puede tener grupos protectores del grupo amino en cualquier posición distinta de la posición 1, con un agente de acilación seleccionado de entre un ácido de la fórmula



siendo Y' un grupo tal como se ha definido para Y anteriormente en esta memoria, en el que cualquier grupo amino o hidroxilo presente puede estar protegido, en presencia de una carbodiimida, y un derivado reactivo de dicho ácido arriba indicado; eliminar todos los grupos protectores presentes en la molécula y tratar el derivado de l-H-acilo resultante con un reactivo de hidru-ro reductor de amida.

La reducción del compuesto de l-H-acilo se efectúa usualmente en un disolvente orgánico no reacti-

vo en el que el derivado de 1-N-acilo y el reactivo reductor del grupo amido son solubles y que no reaccionará con el reactivo, con lo que se produce un mínimo de reacciones secundarias en competencia. Los disolventes orgánicos no reactivos que son más útiles en este procedimiento de reducción son éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de dietilenglicol, y análogos.

Los reactivos de hidruro preferidos reductores del grupo amido son hidruros y borhidruros de aluminio con inclusión de hidruro de aluminio y litio, trimetoxi-hidruro de aluminio y litio, hidruro de aluminio, diborano, di-isoamilborano, y 9-BBN (es decir, 9-borabicyclo [3,3,1]nonano).

En general, el diborano se utiliza preferiblemente como el agente reductor del grupo amido, excepto cuando el compuesto de partida posee un enlace doble, compuestos que se reducen convenientemente por medio de hidruro de aluminio y litio.

Los Ejemplos que siguen ilustran la invención.

EJEMPLO 1

PER-N-BENCILOXICARBONILAMINOGLICOSIDOS

A. 1,3,2',6',3"-Penta-N-benciloxicarbonilgentamicina C_{1a}

Se disuelven 40 gramos de gentamicina C_{1a} en 200
5 ml de metanol y 20 ml de solución saturada de bicarbonato de
sodio, y se enfría la solución a 0°C. Mientras se agita
la solución, se añaden gota a gota durante un periodo de
2 horas, 28 ml de cloruro de benciloxicarbonilo manteniendo
la temperatura de reacción entre 0°C y 5°C. Se agita
10 la mezcla durante la noche mientras se deja que la temperatura
de reacción llegue a temperatura ambiente. Se añaden
500 ml de cloroformo a la mezcla de reacción que se
separará después en dos capas. Se lava la fase orgánica
con 4 x 100 ml de agua y se seca sobre 100 gramos de sulfato
15 de sodio. Se evapora en vacío la fase orgánica a
una temperatura inferior a 40°C. Se disuelve el producto
crudo resultante en 100 ml de cloroformo y se añade gota
a gota a 250 ml de hexano/éter al 75%. Se filtra el
precipitado resultante, se lava con 100 ml de hexano, y
20 se seca al aire obteniéndose 87 gramos (87%) de 1,3,2',
6',3"-Penta-N-benciloxicarbonilgentamicina C_{1a}, punto de
fusión = 185-190°C $\left[\alpha \right]_D^{26} + 71,2$ (CH₃OH), Infrarrojo (IR)
(KCl): 3300, 3500 cm⁻¹, RMP (CDCl₃): δ 1,2 (C-Me), 3,0
(H-Me), 7,25 (H aromático).

25

B. 1,3,2',6',3''-Penta-N-benciloxicarbonilsisomicina

Se disuelven 25 gramos de sisomicina y 13 gramos de carbonato de sodio en 625 ml de agua. Mientras se agita la solución se añaden 100 ml de cloruro de benciloxicarbonilo a 25°C. Se agita la mezcla durante 16 horas y después se separa por filtración el sólido, lavando a fondo con agua. Se seca en vacío el sólido y después se lava con hexano y se seca al aire obteniéndose 62 gramos de 1,3,2',6',3''-penta-N-benciloxicarbonilsisomicina.

10 Punto de fusión = 165-173°C; $[\alpha]_D^{26} + 96,2$ (CH₃OH);
Infrarrojo (IR) = $\nu_{\text{máx.}}$ (CHCl₃), 3600, 1720, 1515, 1215, 1050, 695 cm⁻¹; RMP δ (CDCl₃) 1,03 (3H, singlete ancho, 4''-C-CH₃), 3,02 (3H, singlete ancho, 3''-N-CH₃), 5,02 (1OH, singlete ancho -CH₂C₆H₅), 3,28, 3,30 ppm. (25H, 15 singletes anchos, -CH₂C₆H₅).

EJEMPLO 2

PER-N-BENCILOXICARBONIL-3'',4''-N,O,-CARBONILANTHROGLUCOSAMINA

20 A. 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-3'',4''-N,O-carbonil-
gentamicina C_{1a}.

A una mezcla agitada de 60 mg de hidruro de sodio en 5 ml de dimetilformamida seca se añade una solución de 2 gramos del producto del Ejemplo 1A en 50 ml de dimetilformamida seca durante 1/2 hora, a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción durante 2 h

ras y después se separan por filtración las sustancias insolubles. Al filtrado se añaden 100 ml de cloroformo y se lava la fase orgánica con 3 x 50 ml de agua. Se seca la fase orgánica sobre 25 gramos de sulfato de sodio y después se evapora a presión reducida. Se disuelve el residuo que resulta en 15 ml de cloroformo y se añade gota a gota a hexano:éter al 75% (15 ml). Se filtra el precipitado y se lava con 25 ml de hexano obteniéndose 1,82 gramos (> 95%) de 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-3'',4''-N,O-carbonilgentamicina C_{1a}.

Punto de fusión = 215°C (se descompone) $[\alpha]_D^{26} + 63,4$;
Infrarrojo (IR) (KCl) = 3300, 3500, 1680, 1545, RMP
(CDCl₃) δ 1,28 (C-Me), 2,58 (N-Me), 7,25 (H aromático)

B. 1,3,2',6'-Tetra-N-benciloxicarbonil-3'',4''-N,O-carbonil-
15 sisomicina

A una solución agitada de 5 gramos del producto del Ejemplo IB en 50 ml de dimetilformamida, se añaden 250 mg de hidruro de sodio. Se agita la mezcla de reacción bajo argón durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra y se añaden al filtrado 2 ml de ácido acético glacial. Se concentra el filtrado en vacío y se extrae el residuo con 200 ml de cloroformo (purificado por paso a través de alúmina básica). Se lavan con agua los extractos cloro-
fórmicos, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora, ob-
25 teniéndose 3,5 gramos de 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicar-

bonil-3", 4"-N, O-carbonilsisomicina.

Punto de fusión = 210-213°C; $[\alpha]_D^{26} + 68,8$ (c 0,22) In-
frarrojo (IR) } máx. (nujol) 3550, 1760, 1580 cm^{-1} RLF
δ (CDCl₃) 1,34 (3H, singulete 4"-CH₃), 2,68 (3H, singule-
te-3"-N-CH₃), 5,04 (8H, singulete ancho-CH₂C₆H₅).

EJEMPLO 3

PER-N-BENCILOXICARBONIL-2"-O-HIDROCARBONCARBONIL-3", 4"-
-N, O-CARBONILGENTAMICINAS

10 A. 1,3,2',6'-Tetra-N-benciloxycarbonil-2"-O-benzoil-3", 4"-
N, O-carbonilgentamicina C_{1a}

A una solución agitada de 10 gramos de 1,3,2',6'-te-
tra-N-benciloxycarbonil-3", 4"-N, O-carbonilgentamicina C_{1a}
en 50 ml de piridina seca se añaden gota a gota, durante
15 un período de 10-15 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno,
2 ml de cloruro de benzoilo. Se agita la mezcla de reac-
ción durante 1/2 hora y después se elimina la piridina re-
diante un evaporador rotatorio, manteniendo la temperatu-
ra del baño en menos de 30°C. Se disuelve el aceite amar-
20 rillo pálido residual en 100 ml de cloroformo. Se lava
esta fase orgánica con 3 x 50 ml de agua y después se se-
ca sobre 25 gramos de sulfato de sodio. Se evapora el
cloroformo en vacío. Se tritura la espuma amarilla resi-
dual con un volumen pequeño de éter, obteniéndose 11,0
25 gramos (>95%) de 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-2"-

-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{1a}. Punto de fusión = 120-123°C. $[\alpha]_D^{26} + 73,8$.

B. 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonil sisomicina.

5 A una solución agitada de 3 gramos de producto del Ejemplo 2B en 20 ml de piridina seca, a 25°C, bajo atmósfera de argón, se añaden 1,7 ml de cloruro de benzoílo durante un periodo de 10 minutos. Se agita a temperatura ambiente hasta que reaccionan todos los com-
10 puestos de partida (se comprueba mediante cromatografía de capa delgada. Se evapora la mezcla a temperatura ambiente bajo alto vacío; se extrae el residuo sólido con 100 ml de cloroformo (hecho pasar previamente a través de alúmina básica). Se lavan los extractos cloroformi-
15 cos con solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, con agua y después se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente obteniéndose 2,8 gramos de 1,3',2',6'-
-tetra-N-benciloxycarbonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonil sisomicina.

20 Punto de fusión 157 - 160°C, $[\alpha]_D^{26} + 86$; (c 0,2) Infrarrojo (IR) $\lambda_{\text{máx.}}$ (nujol) 3325, 1780, 1680, 1560 cm⁻¹
RMP σ (CDCl₃) 1,35 (4"-O-CH₃), 2,74 (3"-N-CH₃), 5,03 (CH₂-C₆H₅).

25 C. 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-2"-O-acetil-3",4"-N,O-carbonil gentamicina C_{1a}

(1) 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxycarbonil-2"-O-acetilgentamicina C_{1a}.

A una solución agitada de 10 gramos de 1,3,2',6',3"-
5 -penta-N-benciloxycarbonilgentamicina C_{1a} en 50 ml de pi-
ridina seca, se añaden gota a gota, durante un periodo de
10-15 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno, 1,4 ml de an-
hídrido acético. Se agita la mezcla de reacción durante
1/2 hora y después se elimina la piridina mediante un e-
porador rotatorio, manteniendo la temperatura del baño en
10 menos de 30°C. Se disuelve el residuo resultante en 100
ml de cloroformo libre de ácido. Se lava esta solución
orgánica con 3 x 50 ml de agua, después se seca sobre
sulfato de sodio y se evapora en vacío. Se purifica el
15 residuo resultante por trituración con pequeños volúme-
nes de éter, obteniéndose 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxi
carbonil-2"-O-acetilgentamicina C_{1a}.

(2) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-2"-O-acetil-
-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{1a}.

De un modo semejante al descrito en el Ejemplo 2a,
20 se trata 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxycarbonil-2"-O-acetil-
gentamicina C_{1a} en dimetilformamida seca, con hidruro
de sodio. Se aísla y se purifica el producto que resul-
ta de modo semejante al descrito en el Ejemplo 2A, obte-
niendo 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-2"-O-acetil-
25 -3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{1a}.

D. 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-2"-O-acetil-3",4"-
-N,O-carbonilsisomicina

(1) De modo semejante al descrito en el Ejemplo 3C(1) se trata 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxicarbonilsisomicina con anhídrido acético en piridina. Se aísla y se purifica el producto que resulta de modo semejante al descrito en el Ejemplo 3C(1) obteniéndose 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-2"-O-acetilsisomicina.

10 (2) De modo semejante al descrito en el Ejemplo 2B, se trata 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxicarbonil-2"-O-acetilsisomicina con hidruro de sodio en dimetilformamida. Se aísla y se purifica el producto de modo semejante al descrito en el Ejemplo 2B, obteniéndose 1,3,2',6'-tetra-
15 -N-benciloxicarbonil-2"-O-acetil-3",4"-N,O-carbonilsisomicina.

Ejemplo 4

PER-N-BENCILOXICARBONIL-2"-O-HIDROCARBONICARBONIL-5-O-METANOSULFONIL-
CARBONSULFONIL-3",4"-N,O-CARBONILALANINOGLICOSIDOS

20 A. 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-
-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{1a}

25 Se enfría una solución de 1 gramo de 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{1a} en 5 ml de trietilamina y 15 ml de tetrahydrofurano a una temperatura inferior a 0°C. Se agita la so-

lución y se añade a la misma, durante un periodo de 15 minutos, una solución de 1 ml de cloruro de metanosulfonylo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 0°C. Se vierte la mezcla de reacción en 25 ml de agua y 25 ml de cloroformo. Se lava la fase orgánica con 2 x 15 ml de agua y después se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se evapora el cloroformo y se tritura la espuma amarilla resultante con pequeñas cantidades de éter obteniéndose 1,2 gramo (>95%) del 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonyl-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{1a}.

Punto de fusión = 130°C, α_D^{26} + 53,4 (CHCl₃) RMP (CHCl₃) d₄²⁰ 1,35 (C-H₂), 2,74 (N-H₂), 2,99 (OSO₂CH₃), 7,23 (4xObz y benzoilo).

De modo semejante se trata 1,3,2',5'-tetra-N-benciloxicarbonil-2"-O-acetil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{1a} en trietilamina y tetrahidrofurano con cloruro de metanosulfonylo, obteniéndose 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonyl-2"-O-acetil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{1a}.

B. 1,3,2',6'-Tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonyl-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgamicina

Se disuelven 2,5 gramos del producto del Ejemplo 3B en 15 ml de piridina seca. Se enfría la solución a 10°C.

y se añaden 4 ml de cloruro de metanosulfonilo durante un periodo de 10 minutos, se deja en reposo la mezcla de reacción durante la noche, y después se concentra la mezcla de reacción en vacío, a 25°C. Se extrae el residuo con 150 ml de cloroformo libre de ácido. Se lava el extracto cloroformico con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el cloroformo obteniéndose 2,4 gramos de 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-C-metanosulfonil-2"-C-benzoil-3",4"-N,C-carbonilsisomicina; punto de fusión = 84-88°C $\left[\frac{\alpha_D}{D}^{26} + 21,3 (c 0,29) \right]$ Infrarrojo (IR) $\lambda_{\text{máx.}}$ (nujol) 3325, 1750, 1540 cm^{-1} ; RMP δ (CDCl₃) 1,32 (4"-C-CH₃), 2,63 (3"-N-CH₃), 3,04

10
 15

$$\begin{array}{c} 0 \\ (5,0 \text{ } \overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}-\text{CH}_3) \quad 5,00 \quad (-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5). \\ 0 \end{array}$$

Ejemplo 5

5-O-METANOSULFONIL-2"-O-BENZIL-O-ILIDEN-N-BENCILOXICARBONILAMINOGLUCOSIDOS

20 A. (1) A una solución de 5 gramos de 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxicarboniltobramicina en 25 ml de dimetilformamida anhidra, se añade 1 ml de benzaldehido y 300 mg de ácido para-toluensulfónico seco. Se calienta en un matraz cerrado, a 110°C, durante cuatro horas. Se enfría la solución y después se trata la solución enfriada con 6 ml

de resina Amberlite[®] IR-40LS, en forma hidróxido. Se filtra la resina y se evapora en vacío el filtrado hasta obtener un residuo que comprende 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxicarbonil-4",6"-O-bencilidentobramicina. De modo semejante al descrito en el Ejemplo 3A, se trata 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxicarbonil-4",6"-O-bencilidentobramicina, con dos equivalentes de cloruro de benzoilo en piridina y se aísla y purifica el producto que resulta de un modo semejante al descrito en el Ejemplo 3A, obteniéndose 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxicarbonil-4',2"-di-O-benzoil-4",6"-O-bencilidentobramicina.

2. A una solución de 5 gramos de 1,3-di-N-benciloxicarbonil-6',4'; 3",4"-di-N,O-carbonilgentamicina B en 25 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden 5 ml de 1,1-dimetoxiciclohexano y 300 mg de ácido para-toluensulfónico seco. Se calienta en un matraz cerrado herméticamente a 110°C durante cuatro horas. Se enfría la solución y después se trata la solución fría con 6 ml de resina Amberlite[®] IR-40LS, en forma hidróxido. Se separa por filtración la resina y se evapora el filtrado en vacío obteniéndose un residuo que comprende 1,3-di-N-benciloxicarbonil-2',3'-O-ciclohexiliden-6',4' ; 3",4"-di-N,O-carbonilgentamicina B.

De modo semejante al descrito en el Ejemplo 3A, se trata 1,3-di-N-benciloxicarbonil-2',3'-O-ciclohexiliden-

-6',4',3'',4''-di-N,O-carbonilgentamicina B, con un equivalente de cloruro de benzoilo en piridina, y se aísla y purifica el producto resultante de modo semejante al descrito en el Ejemplo 3A obteniéndose 1,3-di-N-benciloxycarbonil-2',3'-O-ciclohexiliden-6',4'; 3'',4''-di-N,O-carbonil-2''-O-benzoilgentamicina B.

B. De modo semejante al descrito en el Ejemplo 4A, se trata cada uno de los compuestos preparados en el Ejemplo 5A, con cloruro de metanosulfonilo en trietilamina y tetrahidrofurano. Se aísla y purifica cada uno de los productos que resulta de modo semejante al descrito en el Ejemplo 4A obteniéndose 1,3-di-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfonil-2',3'-O-ciclohexiliden-6',4'; 3'',4''-di-N,O-carbonil-2''-O-benzoilgentamicina B y 1,3,2',6',3''-penta-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfonil-4',2''-di-O-benzoil-4'',6''-O-bencilidentobramicina.

Ejemplo 6

5-EPIGENTAMICINA C₁

A. Se añaden 2 gramos de 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfonil-2''-O-benzoil-3'',4''-N,O-carbonilgentamicina C₁ a 15 ml de dimetilformamida; se calienta a reflujo durante 18 horas y después se evapora la solución hasta obtener un residuo que comprende un intermedio protegido en el N y protegido en el O.

B. Se disuelve este residuo en ácido acético; se añaden
 500 mg de paladio sobre carbono al 30% y se hidrogena a
 temperatura ambiente usando una presión de hidrógeno de
 partida de 4 atmósferas. Se separa el catalizador median-
 te filtración y se evapora el filtrado hasta obtener un
 residuo. Se disuelve el residuo en 25 ml de hidróxido
 sódico al 5% y se calienta a 100°C durante 4 horas. Se
 enfría la solución y se hace pasar a través de una co-
 lumna IRC-50 (forma H⁺), se lava la columna de resina
 bien con agua; después se eluye el producto con 200 ml
 de hidróxido amónico 1 N. Se concentra el eluato de hi-
 dróxido amónico hasta obtener un residuo que comprende
 5-epigentamicina C₁. Se purifica el producto por cromato-
 grafía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con
 la fase inferior de un sistema disolvente de cloroformo:
 metanol:hidróxido amónico al 15% (2:1:1). Se reúnen los
 eluatos semejantes; según se determina mediante cromato-
 grafía de capa delgada, y se liofiliza obteniéndose un
 residuo de 5-epigentamicina C₁ en forma de un sólido
 blanco; p. de f. 115-120°C, $[\alpha]_D^{26} + 136,5^{\circ}$ (c 0,32 agua);
 Espectro de masa: (P) m/e 477, (M + 1)⁺ m/e 478;
 Monosacáridos m/e 157 - ión purpurosamina A
 m/e 160, 142 - ión garosamina
 m/e 191, 173, 163, 145 ión 5-epi-2-desoxies-
 treptamina

5

10

15

20

25

Disacáridos 350, 322, 304, 347, 319, 301

RMN: (100 MHz, D₂O)

	5,08	d, J=3,8Hz	H'-1' y H-1''
	4,99	d, J=3 Hz	
5	4,39	singulete ancho	H-5
	3,93	d, J=12,5Hz	H-5'' ep
	3,77	dd, J=11, J= 3,6Hz	H-2''
	3,30	d, J=12,5Hz	H-5'' ax
	2,66	d, J=10,5 Hz	H-3''
10	2,53	singulete	N-CH ₃ (3'')
	2,33	singulete	N-CH ₃ (6')
	2,05	m	H-2 ep
	1,23	s	C-CH ₃ (4'')
	1,04	d, J=7Hz	CH-CH ₃ (6')

15

C. Alternativamente, los grupos de protección de N y de protección de O existentes en los intermedios preparados en el Ejemplo 6, se eliminan por calentamiento del intermedio con hidróxido de sodio 1 a 2 N, a 100°C, hasta que un análisis por cromatografía de capa delgada de partes alícuotas de la mezcla de reacción indica que los grupos protectores han sido separados (habitualmente de 24 a 48 horas). Se aísla y purifica el producto resultante de un modo semejante al descrito en el Ejemplo 6B.

25

D. Alternativamente, los grupos de protección de N y de protección de O pueden ser separados del intermedio preparado como se ha descrito en el Ejemplo 6A del modo siguiente. Se disuelve el producto del Ejemplo 6A en una
5 mezcla de 10 ml de tetrahidrofuran y 50 ml de amoniaco líquido. Se añaden lentamente 2 gramos de sodio a la mezcla agitada y se continúa agitando durante 2 horas. Se deja evaporar el amoniaco calentando a temperatura ambiente durante la noche. Se disuelve el residuo resultante en 10 ml de hidróxido de sodio al 5% y se calienta
10 a 100°C durante 4 horas. Se enfría y se hace pasar la solución a través de resina IRC-50 (H⁺). Se lava bien la resina con agua y se eluye el producto con 100 ml de hidróxido amónico 1 N. Se concentra el eluato de hidróxido amónico hasta obtener un residuo y se purifica este
15 residuo de un modo semejante al descrito en el Ejemplo 6B, obteniéndose 5-epigentamicina C₁.

Ejemplo 7

20 OTRAS 5-EPI-4,6-DI-O-(ALINOGLICOSIL)-2-DESCXIESTREPTAMINAS.

A. 1 De un modo semejante al descrito en los Ejemplos 6A y 6B se trata cada uno de los derivados aminoglicósidos
25 siguientes, con dimetilformamida a temperatura de reflu-

jo, se hidrogena cada uno de los intermedios protegidos en el O y protegidos en el N resultantes formados, en ácido acético, en presencia de paladio sobre carbono, y finalmente se trata cada uno de los 2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonil-5-epiaminoglicósidos resultantes con hidróxido de sodio a 100°C:

1) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{1a},

2) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C₂,

3) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{2a},

4) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilgentamicina C_{2b},

Se aísla y purifica cada uno de los productos resultantes de un modo semejante al descrito en el Ejemplo 6B obteniéndose, respectivamente, 5-epigentamicina C_{1a}, 5-epigentamicina C₂, 5-epigentamicina C_{2a}, y 5-epigentamicina C_{2b}.

2. Alternativamente, después del tratamiento de cada uno

de los compuestos de partida del Ejemplo 7A con dimetilformamida a la temperatura de reflujo, los grupos protectores de cada uno de los intermedios formados con ello, pueden ser separados mediante tratamiento con hidróxido de sodio, según el procedimiento del Ejemplo 6C o mediante reducción con sodio en amoníaco, seguido de tratamiento con hidróxido de sodio del modo del Ejemplo 6D.

B. De un modo semejante al descrito en los Ejemplos 6A y 6D se trata cada uno de los derivados aminoglicósidos siguientes, con dimetilformamida a temperatura de reflujo, después se trata el intermedio resultante, protegido en el N y protegido en el C, con sodio en amoníaco líquido, seguido por tratamiento con hidróxido de sodio a 100°C:

- 1) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilsisomicina,
- 2) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-H,C-carbonilverdamicina,
- 3) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,C-carbonil-Antibiótico G-52,
- 4) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonil-Antibiótico 66-4C,
- 5) 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2",4"-di-O-benzoil-Antibiótico 66-4CB,

Se aísla y se purifica cada uno de los productos re-

- 2) 1,3-di-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfonil-2',3'-
-O-ciclohexiliden-6',4';3'',4''-di-N,O-carbonil-2''-O-
-benzoilgentamicina B,
- 5 3) 1,3-di-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfonil-2',3'-
-O-ciclohexiliden-6',4';3'',4''-di-N,O-carbonil-2''-O-
-benzoilgentamicina B₁,
- 4) 1,3,2'-tri-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfonil-4',
6'-O-ciclohexiliden-2''-O-benzoil-3'',4''-N,O-carbonil
gentamicina K₂,
- 10 5) 1,3,2'-tri-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfonil-
-4',6'-O-ciclohexiliden-2''-O-benzoil-3'',4''-N,O-carbo
nil-Antibiótico G-418,
- 6) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfo
nil-3',4'-O-benzoil-3'',4''-N,O-carbonil-Antibiótico
15 JI-20A,
- 7) 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfo
nil-3',4'-O-benciliden-2''-O-benzoil-3'',4''-N,O-carbo
nil-Antibiótico JI-20B.
- 8) 1,3,2',6',3''-penta-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosul
20 fonil-3',4';4'',6''-di-O-benciliden-2''-O-benzoilkanam
cina B,
- 9) 1,3,2',6',3''-penta-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosul
fonil-4',2''-di-O-benzoil-4'',6''-O-benciliden-tobrami
cina,
- 25 10) 1,3,6',3''-tetra-N-benciloxycarbonil-5-O-metanosulfo

nil-2',3';4",6"-di-O-benciliden-4',2"-di-O-benzoilkanamicina A en mezcla con 1,3,6',3"-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-3',4';4",6"-di-O-benciliden-2',2"-di-O-benzoilkanamicina A,

5 11) 1,3,2',6',3"-penta-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-4",6"-O-benciliden-3',4'-di-desoxikanamicina B.

10 2. Se disuelve cada uno de los O-iliden-5-epiaminoglicósidos obtenidos como se ha descrito en el Ejemplo 7C(1) anterior, en ácido acético acuoso al 50% y se calienta la solución en un baño de vapor de agua durante 1 hora. Se evapora en vacío la mezcla de reacción hasta obtener un residuo que comprende cada uno de los 5-epiaminoglicósidos
15 respectivos. Después se purifica cada uno de estos compuestos mediante técnicas cromatográficas semejantes a las descritas en el Ejemplo 6B obteniéndose respectivamente,

20 5-epigentamicina A,
5-epigentamicina B,
5-epigentamicina B₁,
5-epigentamicina X₂,
5-epi-Antibiótico G-418,
5-epi-Antibiótico JI-20A,
25 5-epi-Antibiótico JI-20B,

RMN: (D₂O ext. TMS): 5,17 (d.J = 4Hz, 1"-M); 5,13
(d.J = 3Hz, 1'-H); 2,62 (N-Me); 1,20 (d.J-Hz, C₆"-CH₃);
1,20 (C₄, -CH₃).

RMC: (D₂O, diox. ref): 102 (C₁); 96,4 (C₁""); 85,8 y 80,5
ppm: (C₄ y C₆).

5-epikanamicina B,
5-epitobramicina,
5-epikanamicina A,
5-epi-3',4'-didesoxikanamicina B.

10

Ejemplo 8

5-EPISISOMICINA Y 1-N-ALCOHIL-5-EPISISOMICINA

A. 5-Episisomicina

1. Se añaden 1,2 gramos de 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxi-
15 carbonil-5-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilsisomicina y 1,0 gramo de acetato de tetra-n-nutilamonio, a 10 ml de dimetilformamida. Se calienta a 120°C durante 16 horas, se evapora hasta obtener un residuo y se extrae el residuo con cloroformo. Se lava la solución
20 clorofórmica con agua, se seca sobre sulfato de sodio, después se evapora en vacío obteniéndose un residuo que comprende 1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-epi-O-acetil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilsisomicina.

2. Se disuelve el residuo obtenido en el Ejemplo 8A (1)
25 anterior en 10 ml de dimetilsulfóxido. Se añade una solución de 2 gramos de hidróxido de potasio en 4 ml de agua

y se calienta a 100°C durante 24 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se añaden 80 ml de Amberlite IRC (H⁺), se agita la mezcla durante 1 hora, después se separa la resina, se lava con agua, y se eluye entonces con hidróxido amónico 10 N. Se concentran en vacío los eluatos de hidróxido amónico reunidos y se cromatografía el residuo resultante sobre 25 gramos de gel de sílice, eluyendo con la fase inferior del sistema disolvente cloroformo:metanol:hidróxido amónico 10 N (2:1:1). Se reúnen los eluatos semejantes que contienen 5-episisomicina, según se determina mediante cromatografía de capa delgada, y se evaporan los eluatos reunidos obteniéndose un residuo de 5-episisomicina. P. de F. 135-138°C (descompone); $\Delta_{D}^{26} + 187,3$ (D₂O); Espectro de Masa (M)⁺ m/e 447, (M + 1)⁺ m/e 448.

Monosacáridos m/e 160, 127

15 2-Desoxi-5-epiestreptaminas m/e 191, 173, 163, 145

Disacáridos m/e 317, 289, 271
 m/e 350, 322, 304

RMP (δ) D₂O

	5,14	d, J = 2,5 Hz	1'-H
	5,07	d, J = 4,0 Hz	1''-H
20	4,89	singulete ancho	4'-H
	4,37	singulete ancho	5-H
	3,94	d, J = 12,5 Hz	5''e-H
	3,77	c	2''-H
	3,39	d, J = 12,0 Hz	5''a-H
25	3,21 (2H)	singulete ancho	6'-H

2,65	d, J=11 Hz	3"-H
2,52	singulete	3"-N-CH ₃
1,23	singulete	4"-C-CH ₃

OMR (D₂O) :

5 PPM: { 150,3, 102,6, 97,1 (2C), 85,8, 80,9, 73,3
70,3, 69,7, 68,5, 64,0, 48,1, 47,2,
47,1, 43,2, 37,7, 36,4, 25,6, 22,4.

B. 1-N-etil-5-episisomicina

10 (1) Se prepara el intermedio requerido, es decir, 1-N-
-etil-1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-O-metanosul-
fonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilsisomicina, hacien-
do reaccionar 1-N-etilsisomicina conforme a los procedi-
mientos de los Ejemplos 1 a 4.

15 De un modo semejante al descrito en el Ejemplo
8-A se trata 1-N-etil-1,3-2",6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5-
-O-metanosulfonil-2"-O-benzoil-3",4"-N,O-carbonilsisomi-
cina en dimetilformamida, en presencia de acetato de tetra-
n-butilamonio, a 120°C durante 16 horas. Se aisla
20 el derivado 5-epi-O-acetato resultante del modo descri-
to en el Ejemplo 8-A(1), después se trata este derivado
con hidróxido potásico acuoso del modo del Ejemplo 8-A
(a), seguido de purificación mediante técnicas cromato-
gráficas según se ha descrito, obteniéndose 1-N-etil-5-
-episisomicina. P. de F. 118-122°C (se descompone);
25 Espectro de Masas (M⁺) m/e 475, (M+1)⁺ m/e 476.

Monosacáridos m/e 160, 127.

1-N-etil-2-desoxi-5-epiestreptaminas m/e 219, 201, 191, 173

Disacáridos m/e 345, 317, 299

m/e 378, 350, 322.

5	RMP (δ)	D ₂ O:	
	5,14	d, J = 2,5 Hz	1'-H
	5,00	d, J = 4,1 Hz	1''-H
	4,9	singulete ancho	4'-H
	4,38	singulete ancho	5-H
10	3,93	d, J = 12,5 Hz	5''e-H
	3,78	c.	2''-H
	3,38	d, J = 12,5 Hz	5''a-H
	3,21 (1H)	singulete ancho	6'-H
	2,65	d, J = 11,0 Hz	3''-H
15	2,52	singulete	3''-N-CH ₃
	1,22	singulete	4''-C-CH ₃
	1,07	triplete	1-N-CH ₂ -CH ₃

CMR (D₂O)

	PEM:	149,8,	102,9,	97,4,	97,0,	83,9,	80,5,	73,2,	70,1,
20		69,6	68,5	63,9	54,5	47,1	47,0	43,1,	40,8,
		37,5,	33,0,	25,6,	22,4,	14,6.			

C. Otros derivados 1-N-alcohol-5-epiisminoglicósidos

(1) de un modo semejante al descrito en el Ejemplo 8-A
25 se obtienen respectivamente a través del derivado 5-epi-

- O-acetil correspondiente,,
- 1-N-propil-5-episisomicina,
- 1-N-(n-butil)-5-episisomicina,
- 1-N-(ζ -aminobutil)-5-episisomicina,
- 5 1-N-(γ -aminopropil)-5-episisomicina,
- 1-N-(β -metilpropil)-5-episisomicina,
- 1-N-(n-pentil)-5-episisomicina,
- 1-N-(δ -metilbutil)-5-episisomicina,
- 1-N-(β -metilbutil)-5-episisomicina,
- 10 1-N-(β,β -dimetilpropil)-5-episisomicina,
- 1-N-(β -etilbutil)-5-episisomicina,
- 1-N-(n-octil)-5-episisomicina,
- 1-N-(β -propenil)-5-episisomicina,
- 1-N-(β -etil- β -hexenil)-5-episisomicina,
- 15 1-N-bencil-5-episisomicina,
- 1-N-fenetil-5-episisomicina,
- 1-N-ciclohexilmetil-5-episisomicina,
- 1-N-(ζ -hidroxibutil)-5-episisomicina,
- 1-N-(ω -hidroxioctil)-5-episisomicina,
- 20 1-N-(β -aminoetil)-5-episisomicina,
- 1-N-etil-5-epigentamicina C_{1a},
- 1-N-etil-5-epigentamicina C₁,
- 1-N-etil-5-epigentamicina C₂,
- 1-N-etil-5-epigentamicina C_{2a},
- 25 1-N-etil-5-epigentamicina C_{2b},

29-10-75

1-N-etil-5-epi-Antibiótico G-52,
1-N-etil-5-epiverdamicina,
1-N-etil-5-epi-Antibiótico 66-40D.

- 5 (a) Del modo del Ejemplo 8-A (1) se trata una cantidad
equivalente del derivado 1-N-etílico de intermedios 5-O-
-metanosulfonil-2"-O-benzoil-O-iliden-N-benciloxicarboní-
licos en presencia de acetato de tetra-n- butilamonio, se-
guido de tratamiento del intermedio 5-epi-O-acetil-N-pro-
10 tegido-O-protegido resultante con hidróxido de potasio
acuoso, del modo del Ejemplo 8-A(2) seguido de tratamien-
to de las O-iliden-5-epi-4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-áso-
xiestreptaminas obtenidas con ello, con ácido acético
acuoso al 50%, de un modo semejante al descrito en el
15 Ejemplo 7-C para obtener, respectivamente,
1-N-etil-5-epi-3',4'-didesoxikanamicina B,
1-N-etil-5-epigentamicina B,
1-N-etil-5-epigentamicina B₁,
1-N-etil-5-epi-Antibiótico JI-20A,
20 1-N-etil-5-epi-Antibiótico JI-20B,
1-N-etil-5-epikanamicina B,
1-N-etil-5-epitobramicina,
1-N-etil-5-epi-Antibiótico 66-40B,
1-N-etil-5-epigentamicina X₂,
1-N-etil-5-epi-Antibiótico G-418,

1-N-etil-5-epikanamicina A,
1-N-etil-5-epigentamicina A.

Ejemplo 9

5 A. 1-N-Etil-5-epiverdamicina

A una solución de 5 gramos de 5-epiverdamicina en 250 ml de agua se añade ácido sulfúrico 1 N hasta que el pH de la solución se ajusta a 5 aproximadamente. A la solución de la sal de adición del ácido sulfúrico de la 10 5-epiverdamicina formada con ello, se añaden 2 ml de acetaldéhid, se agita durante 10 minutos, y después se añaden 0,85 gramos de cianoborohidruro de sodio. Se continúa agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se concentra en vacío la solución hasta un volumen de unos 100 ml, se trata la solución con una resina de 15 cambio iónico básica (p.ej. Amberlite IRA 401S (OH⁻), y después se liofiliza obteniendo un residuo que comprende 1-N-etil-5-epiverdamicina.

Se purifica mediante cromatografía sobre 200 gramos de gel de sílice, se eluye con la fase inferior de un 20 sistema disolvente de cloroformo:metanol:solución acuosa al 7% de hidróxido amónico (2:1:1). Se reúnen los eluatos semejantes, según se determina mediante cromatografía de capa delgada y se concentran los eluatos reunidos del componente principal, en vacío, obteniendo un residuo que 25

comprende 1-N-etil-5-epiverdamicina. Se purifica posteriormente mediante cromatografía de nuevo sobre 100 gramos de gel de sílice, eluyendo con un sistema de cloroformo:metanol:hidróxido amónico al 3,5% (1:2:1). Se hacen
5 pasar los eluatos semejantes reunidos (según se determina mediante cromatografía de capa delgada) a través de una columna de resina de cambio iónico básico, y se liofiliza el eluato obteniéndose 1-N-etil-5-epiverdamicina.

10

Ejemplo 10

SALES DE ADICION DE ACILO

A. Sales sulfato (sales de adición del ácido sulfúrico)

Se disuelven 5,0 gramos de 5-epigentamicina C₁ en 25 ml de agua y se ajusta el pH de la solución a 4,5
15 con ácido sulfúrico 1 N. Se vierte en unos 300 ml de metanol con agitación vigorosa, se continúa la agitación durante 10-20 minutos aproximadamente y se filtra. Se lava el precipitado con metanol y se seca a 60°C aproximadamente en vacío, obteniéndose sulfato de 5-epigentamicina
20 C₁.

B. Sales clorhidrato

Se disuelven 5,0 gramos de 5-epigentamicina C_{1a} en 25 ml de agua. Se acidifica con ácido clorhídrico 2N hasta pH 5. Se liofiliza obteniéndose clorhidrato de 5-
25 epigentamicina C_{1a}.

Los compuestos preparados de acuerdo con esta invención y la sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos son agentes antibacterianos de amplio espectro que, ventajosamente, exhiben actividad contra muchos organismos que son resistentes a sus precursores que contienen el grupo hidroxilo en la posición 5. Así, los compuestos pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes antibióticos a fin de evitar el desarrollo o reducir el número de bacterias en diversos medios. Dichos compuestos pueden utilizarse, por ejemplo, para desinfectar material de vidrio de laboratorios, equipo dental y médico contaminado con Staphylococcus aureus u otras bacterias inhibidas por los aminoglicósidos obtenidos de acuerdo con esta invención. La actividad de los compuestos contra las bacterias gram-negativas los hace útiles para combatir infecciones causadas por organismos gram-negativos, por ejemplo, especies de Proteus y Pseudomonas. Los compuestos, por ejemplo, 5-epigentamicina C₁ y 5-epi-gentamicina C_{1a} tienen aplicaciones veterinarias, en particular en el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno y de las diarreas inducidas por la Salmonella en animales domésticos tales como el perro y el gato.

El espectro mejorado de los compuestos consiste en un mayor poder contra muchos organismos resis-

tentes a los compuestos de procedencia. Así, por ejemplo, los compuestos preparados por esta invención son más activos contra muchos organismos que inactivan a los antibióticos de procedencia por acetilación del grupo amino de la posición 3 y/o por adenililación del grupo hidroxilo de la posición 2". De entre éstos, algunos exhiben propiedades anti-protozoarias, anti-amébricas y anti-helmínticas. Los derivados de tipo 1-N-alcoholo de esta invención, en particular las 1-N-etil-5-epi-4-O-aminoglicosil-6-O-garosaminil-2-desoxiestreptaminas, exhiben también un espectro mejorado contra las Pseudomonas comparado con sus precursores no sustituidos en la posición 1-N que tienen la configuración normal en el carbono 5.

En general, la dosis administrada de los derivados de las 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas dependerá de la edad y del peso de la especie animal que se esté tratando, del modo de administración, y del tipo y gravedad de la infección bacteriana que trate de prevenirse o de reducirse. Por lo general, la dosificación de los derivados de las 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas empleada para combatir una infección bacteriana dada será similar a los requisitos de dosificación de las correspondientes 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas.

Los derivados de las 4,6-di-O-(aminoglicosil)

-2-desoxiestrepteminas y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía oral. Dichos compuestos pueden aplicarse también localmente en forma de ungüentos, tanto hidrófilos como hidrófobos, en forme de lociones que pueden ser acuosas, no acuosas o del tipo de las emulsiones, o en forma de cremas. Los vehículos farmacéuticos útiles en la preparación de tales formulaciones incluirán, por ejemplo, sustancias tales como agua, aceites, grasas, poliésteres, polialcoholes y análogos.

Para la administración oral, los compuestos pueden incorporarse en forma de tabletas, cápsulas, elixires o análogos, o bien pueden mezclarse incluso con el pienso administrado a los animales. Es en estas formas de dosificación en las que los agentes antibacterianos son más efectivos para tratar las infecciones bacterianas del tracto gastrointestinal, infecciones que son causantes de las diarreas.

En general, las preparaciones para uso local contendrán desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 g del ingrediente activo por cada 100 g de ungüento, crema o loción. Las preparaciones locales se aplican usualmente de forma suave a las lesiones desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces al día.

Los agentes antibacterianos pueden utilizar--

se en forma líquida tal como en forma de soluciones,
suspensiones y análogas para empleo ótico y óptico,
y pueden administrarse también parenteralmente por vía
de inyección intramuscular. La solución o suspensión
5 inyectable se administrará usualmente en una cantidad
comprendida entre aproximadamente 1 mg y aproximadamen-
te 10 mg de agente antibacteriano por kg de peso cor-
poral al día, dividida en aproximadamente 2 a aproxi-
madamente 4 dosis. La dosis exacta depende de la fase
10 y gravedad de la infección, de la susceptibilidad del
organismo causante de la infección al agente antibac-
teriano, y de las características individuales de la
especie animal que se esté tratando.

15

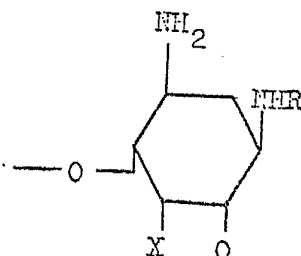
20

REIVINDICACIONES

25

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:

1a.- Un procedimiento para la preparación de derivados de aminociclitolos, particularmente derivados de las 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptaminas gentamicina A, gentamicina B, gentamicina B₁, gentamicina C₁, gentamicina C_{1a}, gentamicina C₂, gentamicina C_{2a}, gentamicina C_{2b}, gentamicina X₂, tobramicina, verdemicina, kanamicina A, kanamicina B, 3',4'-didesoxikanamicina B, Antibiótico G-52, Antibiótico 66-40B, Antibiótico 66-40D, Antibiótico G-418, Antibiótico JI-20A, Antibiótico JI-20B, y sisomicina, en los que el resto de 2-desoxiestreptamina está reemplazado por un 1,3-diaminociclitol de la fórmula:

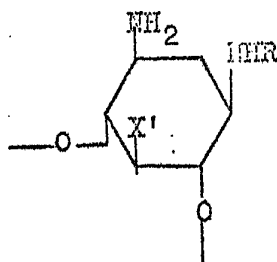


I

fórmula en la que R es hidrógeno o un grupo -CH₂Y siendo Y hidrógeno, alcoholo, alquenoilo, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, hidroxialcoholo, aminoalcoholo, N-alcoholaminoalcoholo, aminohidroxialcoholo, N-alcoholaminohidroxialcoholo, fenilo, bencilo, o tolilo, teniendo dichos radicales alifáticos hasta siete átomos de carbono y, si están sustituidos con amino e hidroxilo, llevando los sustituyentes en diferentes átomos de carbono; y X es hidroxilo; y de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de aqué-

llos; procedimiento que comprende tratar un derivado
 de una de las 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestrep-
 taminas arriba citadas, en el que el resto de 2-deso-
 xiestreptamina está reemplazado por un 1,3-diaminoci-
 clitol de la fórmula

5



III

10

fórmula en la que R es como se ha definido arriba y
 X' es hidrocarbansulfoniloxi no sustituido o sustitui-
 do; y en el que los grupos hidroxilo y amino del deri-
 vado de 4,6-di-O-(aminoglicosil)-2-desoxiestreptamina
 están protegidos por grupos susceptibles de escisión
 reductora o de hidrólisis básica o moderadamente ácida;
 con dimetilformamida a temperaturas comprendidas den-
 tro del intervalo que va desde aproximadamente 80°C
 hasta aproximadamente 155°C; eliminar los grupos protec-
 tores en el producto resultante y, si se desea, alcohil-
 ar un compuesto, en el que R es hidrógeno, para obte-
 ner un compuesto en el que R es el grupo -CH₂Y siendo

20

25

Y como se ha definido arriba; y aislar el derivado como tal o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

5 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la reacción con dimetilformamida se lleva a cabo en presencia de un alcanato de tetraalcoholamonio.

10 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, en el que el alcanato de tetraalcoholamonio es acetato de tetra-n-butilamonio.

15 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que X' es hidrocarbónsulfonyloxi con hasta ocho átomos de carbono o un derivado halogenado del mismo o nitrobenzenosulfonyloxi.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en el que X' es metanosulfonyloxi.

20 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que la eliminación de los grupos protectores se efectúa con una base acuosa o bien, cuando están presentes grupos protectores susceptibles de escisión reductora, por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador o con un
25 metal alcalino en amoníaco líquido, seguida por trata-

miento con una base acuosa y posteriormente, cuando cualesquiera de los grupos protectores son acetales o cetales, con un ácido acuoso.

5 7^a.— Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, en el que se utiliza un derivado de sisomicina y R en el resto de 1,3-diaminociclitol de la fórmula III es hidrógeno.

10 8^a.— Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, en el que se utiliza un derivado de sisomicina y R en el resto de 1,3-diaminociclitol de la fórmula III es $-CH_2Y$, siendo Y como se ha definido en la reivindicación 1^a.

15 9^a.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8^a, en el que el grupo $-CH_2Y$ es etilo.

20 10^a. — Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, 8^a y 9^a, en el que la alcoholación de un compuesto resultante, en el que R es hidrógeno, se efectúa por tratamiento del compuesto que puede tener grupos protectores del grupo amino en cualquier posición distinta de la posición 1, con un aldehído de la fórmula



25

siendo Y' un grupo como se ha definido para Y en la reivindicación 1^a, en el que cualesquiera grupos amino o hidroxilo presentes pueden estar protegidos; en presencia de un agente reductor-donante de hidruro, y, si se requiere, eliminar todos los grupos protectores presentes en la molécula.

11^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10^a, en el que el compuesto, cuyos grupos amino se encuentran en forma libre, se trata con el aldehído, en el que cualquier grupo amino está protegido y cualquier grupo hidroxilo se encuentra en forma libre.

12^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10^a u 11^a, en el que la reacción se lleva a cabo a un pH comprendido dentro del intervalo que va de 1 a 11.

12^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10^a a 12^a, en el que la reacción se lleva a cabo a un pH comprendido dentro del intervalo que va desde 2,5 a 3,5.

14^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10^a a 13^a, en el que el agente reductor-donante de hidruro es un dialcoholaminoborano, un cianoborohidruro de tetraalcoholamonio, un cianoborohidruro de metal alcalino o un borohidruro de metal alcalino.

5 15^a.-- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10^a a 14^a, en el que el compuesto se trata con al menos un equivalente de aldehído en presencia de un equivalente de agente reductor-donante de hidruro.

10 16^a.-- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, 8^a y 9^a, en el que la alcoholación de un compuesto resultante, en el que R es hidrógeno, para obtener un compuesto en el que R es alcoholo de cadena recta que tiene hasta circo átomos de carbono, se efectúa por tratamiento del compuesto, en el que se han introducido grupos protectores del grupo amino en cualquier posición distinta de la posición 1, y en el que el grupo amino de la posición 1 puede encontrarse en un estado activado, con un
15 agente de alcoholación que contiene el grupo alcoholo de cadena recta que tiene hasta cinco átomos de carbono y un grupo eliminable; y eliminar los grupos protectores, y, si se requiere, el grupo o grupos activadores
20 presentes en la molécula.

17^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16^a, en el que el grupo amino libre de la posición 1 se alcohola.

25 18^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16^a, en el que el grupo amino de la posi-

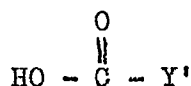
ción 1 se alcoholiza en forma del derivado de trifluorometilsulfonilo.

5 19^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16^a, en el que el grupo amino de la posición 1 se alcoholiza en forma del derivado de di-(2-cianoetilo).

20^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16^a a 19^a, en el que el agente de alcoholización es un fluorosulfonato de alcohol, un sulfato de dialcoholo o un yoduro de alcoholo.

10 21^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, 8^a y 9^a, en el que la alcoholización de un compuesto resultante, en el que R es hidrógeno, para obtener un compuesto en el que R es el grupo -CH₂Y, siendo Y como se ha definido en
15 la reivindicación 1^a, se efectúa por tratamiento del compuesto, que puede tener grupos protectores del grupo amino en cualquier posición distinta de la posición 1, con un agente de acilación seleccionado de entre un ácido de la fórmula

20



25 siendo Y' un grupo como se ha definido para Y en las reivindicación 1^a, en el que cualquier grupo amino o

5 hidroxilo presente puede estar protegido; en presencia de una carbodiimida, y un derivado reactivo de dicho ácido arriba citado; eliminar todos los grupos protectores presentes en la molécula y tratar el derivado de 1-N-acilo resultante con un reactivo de hidruro reductor de amida.

22^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21^a, en el que se utiliza un derivado reactivo del ácido como agente de acilación.

10 23^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21^a ó 22^a, en el que el derivado reactivo del ácido es un éster, una azida, un derivado de imidazol o el anhídrido.

15 24^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21^a a 23^a, en el que el compuesto que se trata con el agente de acilación se neutraliza parcialmente por formación de una sal de adición de ácido.

20 25^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21^a a 24^a, en el que el compuesto que se trata con el agente de acilación se neutraliza con (n-1) equivalente de ácido, siendo n el número de grupos amino en la molécula.

25 26^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21^a a 25^a, en el que

el reactivo de hidruro reductor del grupo amido es un hidruro de aluminio o un borohidruro.

27ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de aminociclitoles.

5

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

Esta Memoria consta de setenta y seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 30.10.1957

P.A. Fernando de Eizaburu
Por Poder

