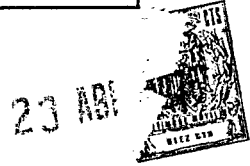




**PATENTE DE INVENCION**

18	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	<b>447307</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		



30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		<b>49106/75</b>	<b>24-4-75</b>		<b>Japon</b>

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			<b>C07D/A06H</b>		

64	TITULO DE LA INVENCION
	<b>"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 1-N(<math>\alpha</math>-SUSTITUIDA-<math>\omega</math>-AMINOACIL)-3'-DESOXIRIBOSTAMICINA".</b>

71	SOLICITANTE (S)
	<b>ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI.</b>

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	<b>No. 14-23, 3-chome, Kamiosaki, Shinagawa-ku - TOKYO (JAPON).</b>

72	INVENTOR (ES)
	<b>1.- D. Hamao Umezawa, japonés.</b> <b>2.- D. Sumio Umezawa, "</b> <b>3.- Tsutomu Tsuchiya, "</b>

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	<b>D. Francisco GARCIA CABRERIZO</b>

23 1971



S/Ref.: 71863

N/Ref.: O.G. 31,372.-MY.

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 1-N( $\alpha$ -SUSTITUIDA- $\omega$ -AMINOACIL)-3'-DESOXIRRIBOSTAMICINA."

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de una 1-N-( $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacil)-3'-desoxirribostamicina.

Hemos estado ocupados en la investigación y el desarrollo de antibióticos activos contra las bacterias resistentes a las drogas incluyendo Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa. Como resultado de posteriores estudios basados en nuestro descubrimiento relativo al mecanismo de resistencia de tales bacterias resistentes a las drogas aisladas de pacientes, hemos sintetizado varios derivados antibióticos aminoglicosídicos incluyendo la 3',4'-didesoxirribostamicina (Journal of Antibiotics, 25, 613 (1972) 3'-desoxikanamicina A (Patente estadounidense número 3.929.761), 3', 4'-didesoxikanamicina B (Patente estadounidense nº 3.753.973) y 3'-desoxirribostamicina (Patente británica número 1.426.910).

Por otra parte, desde el descubrimiento de las butirosinas A y B, es decir, la 1-N-((S)- $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -amino-n-butiril)-5-O- $\beta$ -D-xilofuranosil- y -ribofuranosil-neamina que son obtenidas por técnica fermentativa partiendo de orígenes naturales (Tetrahedron Letters, 28, 2617-2620 (1971), se ha estimado que cuando se condensa la porción del ácido (s)- $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -aminobutirico, que está enlazada como cadena lateral a través del grupo 1-amino de las butirosinas, con el grupo 1-amino de un antibiótico aminoglicosídico básico, el producto de condensación resultante puede adquirir una actividad anti-bacteriana contra una variedad de bacterias resistentes a las drogas.

En vista de lo que precede, hemos sintetizado la 1-N-



( $\alpha$ -hidroxi- $\omega$ -aminobutiril)-3'-desoxirribostamicina, es decir la 3'-desoxibutirosina B (Patente británica nº 1.426.908 y Patente alemana OS nº 2.350.169).

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de la 1-N-( $\alpha$ -hidroxi- $\omega$ -amino-acil)-3'-desoxirribostamicina partiendo de la ribostamicina con un rendimiento más elevado y por medio de pasos acortados.

De acuerdo con el proceso de la patente británica nº 1.426.908, que parte de la 3'-desoxirribostamicina, se hace reaccionar a esta última con carbonato de bencil-para-nitrofenilo para proteger el grupo 6'-amino de la ribostamicina y luego se hace reaccionar al derivado 6'-N-protegido con ácido (S)- $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -N-ftalimidobutírico para efectuar la 1-N-acilación, seguido de la retirada del grupo protector para producir la 1-N-((S)- $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -aminobutiril)-3'-desoxirribostamicina. Este proceso partiendo de la 3'-desoxirribostamicina no es completamente ventajoso puesto que precisa el paso intermedio de aislamiento de la 3'-desoxirribostamicina en el curso del proceso. La eficacia del proceso puede no ser satisfactoria puesto que este proceso incluye no sólo el grupo 1-amino que es deseable acilar, sino también los grupos 3- y 2'-amino que no es deseable acilar y pueden ser acilados realmente con la inevitable formación de producto de acilación mezclado indeseable.

Hemos descubierto que se produce un nuevo tipo de reacción entre el grupo 1-amino en la porción de desoxiestoreptamina de la ribostamicina y el grupo 6-hidroxilo de la misma para formar el enlace de 1,6-carbamato cíclico (Journal of Antibiotics, 25, nº 12, 741-742 (1972)). Hemos descubierto ahora que gracias a dicho nuevo tipo de reacción se puede preparar una 1-N-( $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacil)-3'-desoxirribostamicina de forma más ventajoso.



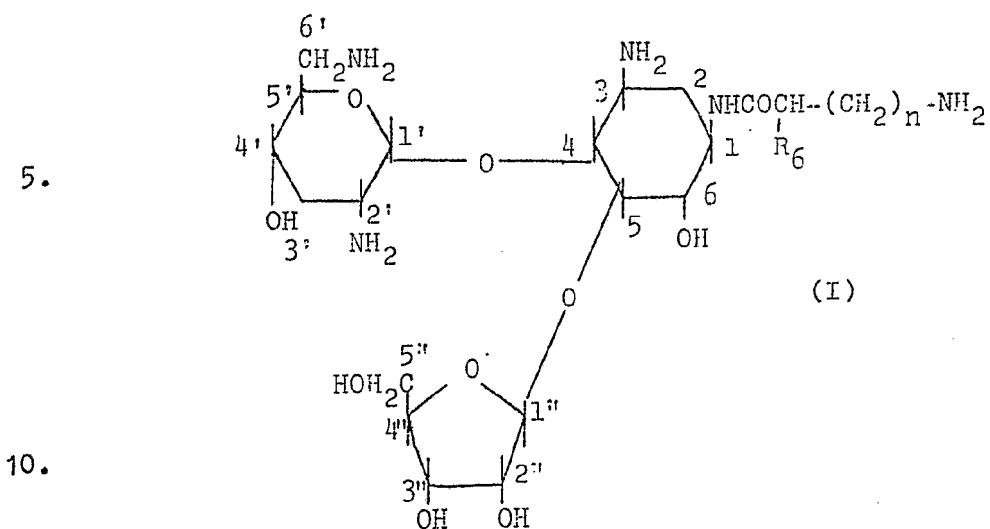
- sa de acuerdo con un proceso en el que se protege los grupos 1-amino y 6-hidroxilo reactivos de la ribostamicina por la conversión en la forma del 1,6-carbamato cíclico y los grupos amino restantes son protegidos de una manera convencional, después de lo
5. cual se convierte el derivado protegido resultante de la ribostamicina en el compuesto 3'-desoxi (es decir 3'-desoxigenado), después de lo cual se fracciona o se fisiona el anillo del enlace 1,6-carbamato para regenerar selectivamente el grupo 1-amino libre que es acilado posteriormente con el ácido  $\alpha$ -sustituido- $\omega$ -amino.
10. Alternativamente, siguiendo los pasos de protección, el enlace 1,6-carbamato puede ser fraccionado primeramente, después de lo cual se acila el grupo 1-amino libre regenerado y el producto de acilación resultante se convierte en el compuesto 3'-desoxi. Según otro modo alternativo, puede llevarse a cabo el fraccionamiento del enlace 1,6-carbamato y la 1-N-acilación durante el
15. curso de la conversión en el compuesto 3'-desoxi (es decir 3'-desoxigenación).

El nuevo proceso de la presente invención, en el que el grupo 1-amino que ha sido regenerado selectivamente en el estado no bloqueado es acilado selectivamente y en el curso del

20. cual no se incluye la formación y aislamiento de la 3'-desoxirribostamicina, es comercialmente ventajoso en lo que respecta a un rendimiento mejorado y a un número reducido de pasos de reacción.

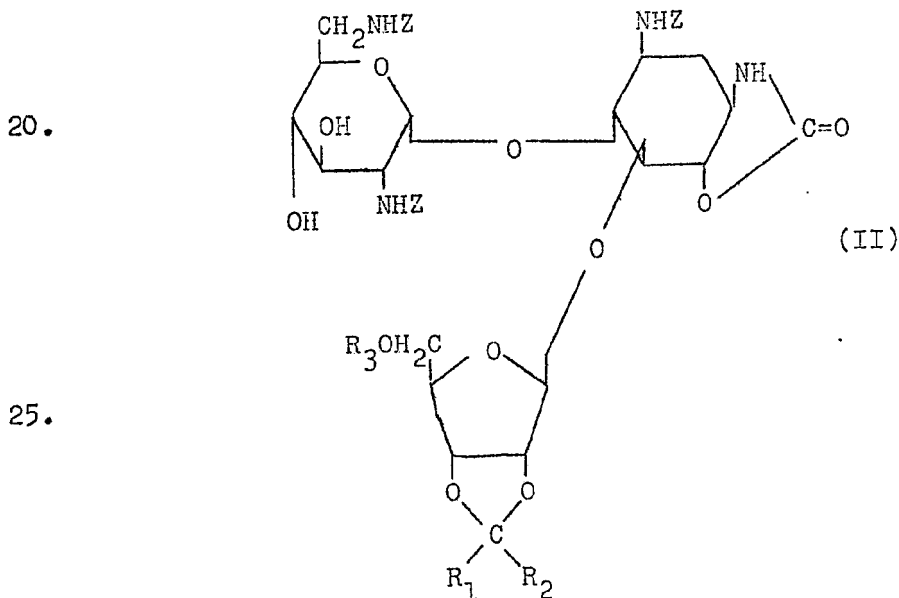
En consecuencia, en un primer aspecto de la presente

25. invención, se proporciona un proceso para la preparación de una 1-N-( $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacil)-3'-desoxirribostamicina de la fórmula general:



en la que  $R_6$  representa un grupo  $-OH$ ,  $-NH_2$  o  $-NHR_{10}$  en el que  
 15.  $R_{10}$  representa un grupo acilo y  $n$  es un entero del 1 al 4, que comprende los pasos consistentes en:

hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula:



en la que cada  $Z$  representa un grupo amino-protector de la fór-  
 30. mula  $-COOR_4$  en la que  $R_4$  representa un grupo alquilo, arilo o



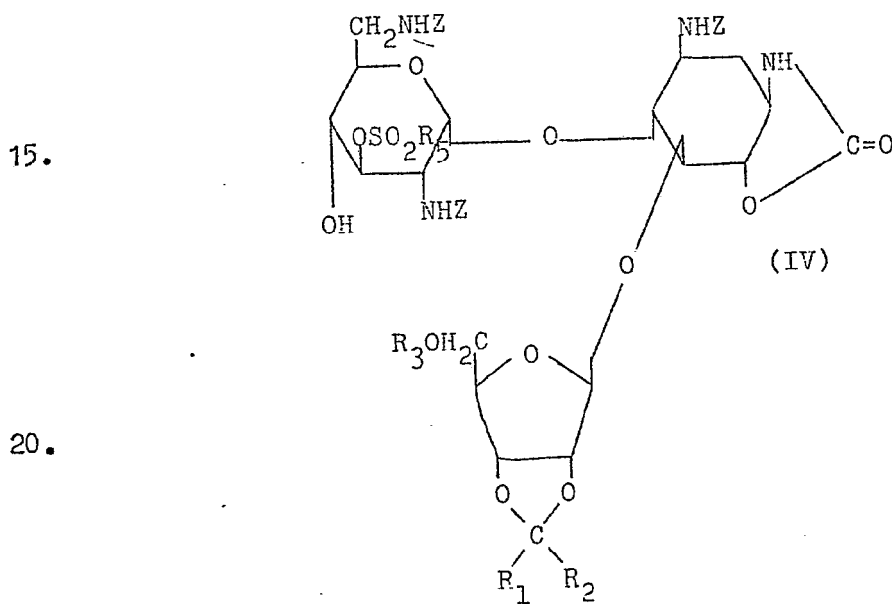
aralquilo,  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo o  $R_1$  y  $R_2$  tomados junto con el átomo de carbono adyacente forman un grupo cicloalquilideno o tetrahidropiraniolo y  $R_3$  representa

5. un grupo acilo, aroilo, hemiacetal, hemiquetal, alcóxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, con un compuesto sulfonilante de la fórmula:



en la que  $R_5$  representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y X

10. representa un átomo de halógeno o un grupo  $-OSO_2R_5$ , para producir un compuesto sulfonilo de la fórmula:



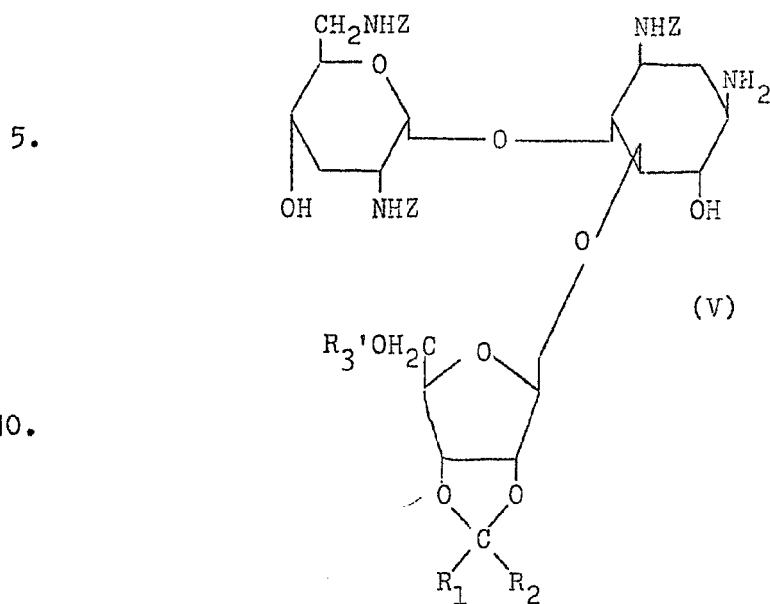
25. en la que Z,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son tal como han sido definidos más arriba;

hacer reaccionar a dicho compuesto sulfonilo con un compuesto halogenante para halogenar la posición 3' del compuesto sulfonilo;

30. someter el compuesto 3'-halogenado a la reducción y

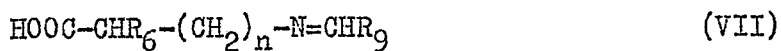
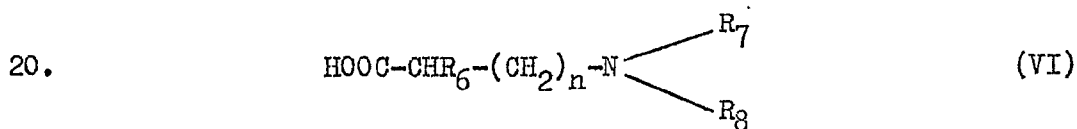


después a la hidrólisis para producir un compuesto de la fórmula:



en la que Z, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como han sido definidos más arriba  
 15. y R<sub>3</sub>' representa un átomo de hidrógeno o tiene el mismo significado que R<sub>3</sub>;

hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (V) con un compuesto acilante de la fórmula:



25. en las que R<sub>6</sub> y n son tal como han sido definidos más arriba, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, alcóxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo o arilóxicarbonilo y R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo, o con un derivado funcional del compuesto de ácido carboxílico  
 30. para acilar el grupo 1-amino del compuesto (V); y luego



se retira los grupos amino- e hidroxilo-protectores restantes del producto de acilación de un modo convencional.

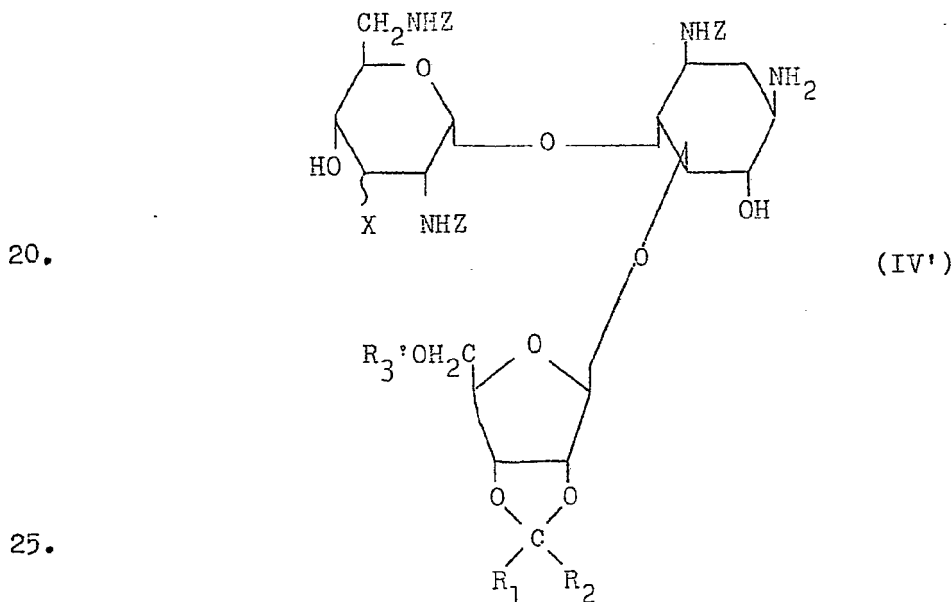
De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la 5. fórmula general (I) como antes, que comprende los pasos consistentes en:

hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula (II) como antes con un compuesto sulfonilante de la fórmula (III) como antes para producir un compuesto sulfonilo de la fórmula (IV)

10. como antes;

hacer reaccionar a dicho compuesto sulfonilo con un compuesto halogenante para halogenar la posición 3' del compuesto sulfonilo;

hidrolizar el compuesto 3'-halogenado en un compuesto 15. de la fórmula:



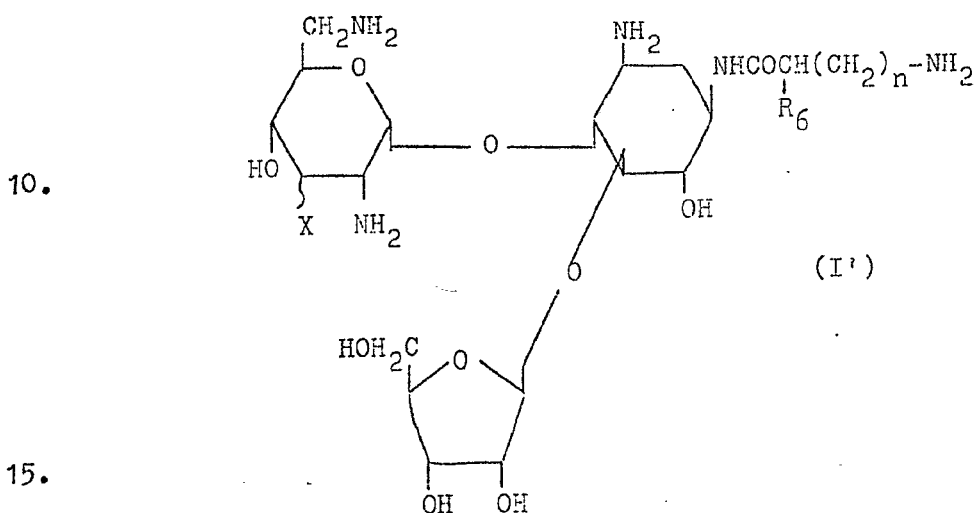
en la que X representa un átomo de halógeno y Z, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como han sido definidos más arriba;

30. hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (IV') con



un compuesto acilante de la fórmula (VI) o (VII) como antes o con un derivado funcional del mismo para acilar el grupo 1-amino del compuesto (IV');

5. retirar los grupos amino- e hidroxilo-protectores restantes del producto de acilación de una manera convencional para producir el compuesto de la fórmula:



en la que X, R<sub>6</sub> y n son tal como han sido definidos más arriba; y eliminando después el grupo 3'-halo X del compuesto de la fórmula (I') por reacción del mismo.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) como antes, que comprende los pasos consistentes en:

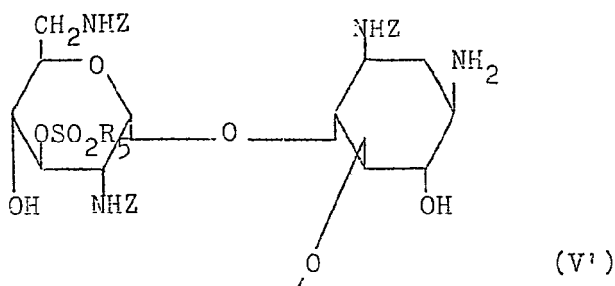
25. hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula (II) como antes con un compuesto sulfonilante de la fórmula (III) como antes para producir un compuesto sulfonilo de la fórmula (IV) como antes;

tratar dicho compuesto sulfonilo bajo condiciones alcalinas para fraccionar el enlace 1,6-carbamato, después de lo cual se produce un compuesto de la fórmula:

30.

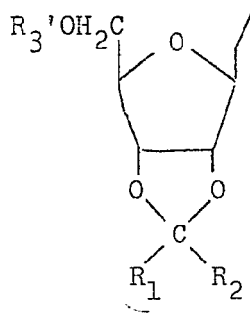


5.



(V')

10.



15. en la que Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son tal como han sido definidos más arriba y R<sub>3</sub>' representa un átomo de hidrógeno o tiene el mismo significado que R<sub>3</sub>;

20. hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (V') con un compuesto acilante de la fórmula (VI) o (VII) como antes o con un derivado funcional del mismo para acilar el grupo 1-amino del compuesto (V');

25. hacer reaccionar al producto de acilación con un compuesto halogenante para halogenar la posición 3' del producto de acilación, seguido por la reducción del grupo 3'-halo; y luego se retira los grupos amino- e hidroxilo-protectores restantes del producto resultante de una manera convencional.

Según un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) como antes, que comprende los pasos consistentes en:

30. hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula (II) como antes con un compuesto sulfonilante de la fórmula (III) co-



mo antes para producir un compuesto sulfonilo de la fórmula (IV) como antes;

tratar dicho compuesto sulfonilo bajo condiciones alcalinas para fraccionar el enlace 1,6-carbamato, lo que conduce  
5. a la producción de un compuesto de la fórmula (V') como antes;

hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (V') con un compuesto acilante de la fórmula (VI) o (VII) como antes o con un derivado funcional del mismo para acilar el grupo 1-amino del compuesto (V');

10. hacer reaccionar al producto de acilación con un compuesto halogenante para halogenar la posición 3' del producto de acilación;

retirar los grupos amino- e hidroxilo-protectores restantes del compuesto halogenado para producir un compuesto de la  
15. fórmula (I') como antes; y por último

eliminar el grupo 3'-halo X del compuesto de la fórmula (I') mediante su reducción.

De acuerdo con el primer aspecto de la invención, se hace reaccionar a un derivado protegido de 1,6-carbamato de ribostamicina que tiene la fórmula (II) antes citada con un compuesto sulfonilante de la fórmula (III) antes citada con lo que  
20. el grupo 3'-hidroxilo es sulfonilado para producir el compuesto sulfonilo de la fórmula (IV) antes citada.

Se lleva a cabo usualmente la sulfonilación en un disolvente inerte para la reacción, que puede incluir piridina, dioxano y cloruro de metileno. Entre éstos, se prefiere la piridina anhidra. La temperatura de reacción es convenientemente del orden  
25. de 10 a 50°C.

Son ejemplos apropiados de grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en la fórmula (II) el hidrógeno, un grupo alquilo conteniendo de 1 a 4 áto-  
30. mos.



mos de carbono tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo y un grupo arilo tal como fenilo, metilfenilo o metoxifenilo. Cuando  $R_1$  y  $R_2$  forman un grupo cicloalquilideno junto con el átomo de carbono adyacente, puede ser convenientemente

5. uno que contenga de 5 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un grupo ciclopentilideno, ciclohexilideno o cicloheptilideno.

Ejemplos apropiados del grupo  $R_3$  incluyen un grupo acilo tal como acetilo, propionilo o butirilo, un grupo aroilo tal como benzoilo, para-clorobenzoilo o para-nitrobenzoilo, un grupo

10. hemiacetal o hemiquetal tal como tetrahidropiraniilo o 1-metoxiclohexilo, un grupo alcoxicarbonilo tal como etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o t-amiloxicarbonilo y un grupo aralcoxycarbonilo tal como benciloxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, para-etoxibenciloxicarbonilo o para-clorobenciloxicarbonilo.

15. Los ejemplos del grupo 2 incluyen un grupo alcoxicarbonilo, particularmente conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi- y butoxicarbonilo; un grupo ariloxicarbonilo, por ejemplo fenoxi- y para-nitrofenoxycarbonilo; un grupo aralcoxycarbonilo, por ejemplo benciloxi-,

20. para-metoxibenciloxi-, para-etoxibenciloxi-, para-clorobenciloxi- y para-nitrobenciloxicarbonilo.

Los ejemplos del compuesto sulfonilante (III) para el presente uso incluyen un halogenuro de alquilsulfonilo tal como cloruro de metilsulfonilo, bromuro de metilsulfonilo, cloruro de

25. etilsulfonilo, cloruro de propilsulfonilo y cloruro de butilsulfonilo, un halogenuro de aralquilsulfonilo tal como cloruro de bencilsulfonilo y halogenuro de arilsulfonilo tal como cloruro de para-tolueno-sulfonilo, cloruro de orto-nitro-bencenosulfonilo, cloruro de para-nitrobenceno-sulfonilo y cloruro de 2-naftaleno-
30. sulfonilo. Cuando X representa un grupo  $-OSO_2R_5$ , el compuesto sul



fonilante es un anhídrido sulfónico incluyendo el anhídrido metil sulfónico y el toluenosulfónico.

El compuesto 3'-sulfonilo de la fórmula (IV) así obtenido reacciona posteriormente con un compuesto halogenante para --  
5, producir el derivado 3'-halogenado. Un disolvente en el que puede llevarse a cabo la reacción incluye la dimetilformamida, el dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de etilén-glicol, dimetilacetamida, dimetil éter de propilén-glicol y acetonitrilo. El compuesto halogenante a usar puede influir el yoduro sódico, yoduro potásico,  
10, bromuro de litio y cloruro de litio.

El compuesto 3'-halogenado obtenido es posteriormente reducido para producir el compuesto 3'-desoxi. Se lleva a cabo -- la reducción usualmente en un disolvente que incluye dioxano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, dimetilformamida, acetona,  
15, metanol, etanol e isopropanol, que puede ser anhidro o acuoso. -- Puede llevarse a cabo la reducción con gas de hidrógeno usando -- como catalizador níquel Ranney, paladio-carbono, paladio-carbonato de bario, hierro, cobre, óxido de platino, rodio y cobalto solos o en combinación. Puede efectuarse la reducción con hidrógeno  
20, no a una temperatura de -20 a 120°C, preferentemente desde la -- temperatura ambiente a 100°C y bajo presión atmosférica o superior, por ejemplo de 1 a 50 kg/cm<sup>2</sup>. Se puede fomentar la reacción por adición de una base tal como trietilamina o hidróxido potásico.

25. El compuesto 3'-desoxi producido de este modo es sometido entonces a la hidrólisis con un reactivo básico tal como -- hidróxido sódico, hidróxido de bario o carbonato sódico con el -- fin de producir el compuesto de la fórmula (V) anterior en la -- que solamente el grupo 1-amino está presente en forma libre y --  
30, los grupos protectores para los otros grupos amino permanecen co



mo estén.

En esta ocasión, el grupo protector  $R_3$  para el grupo -5''-hidroxilo puede ser posiblemente retirado. No obstante, la posible retirada no afecta en modo alguno a las reacciones subsiguientes.

El compuesto resultante de la fórmula (IV) reacciona con un agente acilante de la fórmula (VI) o (VII) o un equivalente funcional del mismo para efectuar la  $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacilación del grupo 1-amino.

10. Un disolvente que puede ser usado para la acilación incluye el agua, tetrahidrofurano, dioxano, etilénglicol, dimetiléter, dimetil-formamida, dimetilacetamida y dimetil éter de propilénglicol y una mezcla de los mismos. Se prefiere un disolvente mezclado de agua y tetrahidrofurano. La temperatura de reacción puede ser inferior a 50°C, más preferiblemente inferior a 25°C.
15. El derivado funcional del compuesto acilante (VI) o (VII) puede incluir los halogenuros de ácido, azidas de ácido, ésteres activos o anhídridos de ácidos mezclados.

El compuesto acilante para el presente uso puede estar presente en forma racémica u ópticamente activa, aunque se prefiere usar un compuesto de forma L en vista de la actividad antibacteriana del compuesto final, por ejemplo en el caso del ácido  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -aminobutírico (n=2) y ácido  $\alpha$ -hidroxi- $\delta$ -aminoalérico (n=3).

25. Del producto de acilación así obtenido se retira los grupos protectores Z,  $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} > C =$ ,  $R_3$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$ . El grupo Z puede ser retirado de una manera convencional, por ejemplo por tratamiento con un ácido tal como ácido acético o una base tal como hidróxido sódico, hidróxido de bario, carbonato sódico, azida de sodio y amoniaco líquido o por descomposición reductora con hi-
- 30.



drógeno sobre un catalizador seleccionado entre el paladio, platino, níquel Ranney, rodio, rutenio y níquel. En la práctica, puede efectuarse convenientemente la retirada de los grupos protectores por la reducción en un disolvente de agua o un disolvente orgánico miscible con el agua seleccionado entre el dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de etilén-glicol y dimetil éter de propilén-glicol. Las condiciones a emplear generalmente para esta reducción son una presión de hidrógeno de 1 a 5 átomos, temperatura de reacción de 0 a 100°C y tiempo de reacción de 0,5 a 48 -  
 5. horas.

El grupo protector  $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \text{C=}$  puede ser retirado convenientemente por disolución del producto de acilación en una solución entre 0,5 y 2N de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o sulfúrico o un ácido orgánico tal como acético o propiónico y calentando la solución a una temperatura de hasta 100°C o por descomposición reductora como se ha mencionado anteriormente.  
 15. El grupo protector  $R_3$  puede ser retirado por tratamiento con un ácido o una base. Los grupos  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  pueden ser retirados simultáneamente por cualquier método como ya se ha descrito.

20. De tal modo, puede prepararse el compuesto final de la fórmula (I) anterior, la 1-N-( $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacil)-3'-desoxirribostamicina.

De acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención, se hidroliza entonces el derivado 3'-halogenado del compuesto (III), obtenido en el proceso de acuerdo con el primer aspecto, con una base, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido de bario, carbonato sódico y similares para producir el compuesto de la fórmula (IV') anterior en la que el grupo 1-amino está presente en forma libre. Posteriormente, se somete el compuesto (IV') a la  
 25. acilación y la retirada de los grupos protectores para producir  
 30.



el compuesto de la fórmula (I') anterior que es reducido entonces para retirar el grupo 3'-halo, siendo llevados a cabo estos pasos del mismo modo y bajo las mismas condiciones que en el proceso de acuerdo con el primer aspecto. De este modo se prepara el

5. compuesto final de la fórmula (I).

De acuerdo con el tercer aspecto de la invención, se trata el compuesto sulfonilo de la fórmula (III) en una solución de hidróxido de bario, carbonato sódico, amoníaco metanólico y similares para fraccionar el enlace 1,6-carbamato, dando como resultado la producción del compuesto que tiene la fórmula (V'). El

10. tratamiento va seguido por los siguientes pasos, la acilación, la 3'-halogenación, la reducción y la retirada de los grupos protectores, como se ha mencionado para el primer aspecto de la invención, para producir el compuesto final de la fórmula (I).

De acuerdo con el cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto 3'-halogenado obtenido en el proceso de acuerdo con el tercer aspecto es liberado de los grupos protectores, seguido por la reducción para retirar el grupo 3'-halo, como se describe más arriba.

15.

El compuesto final de la fórmula (I) así preparado puede ser purificado por cromatografía de columna usando una resina de intercambio catiónico, por ejemplo Amberlite IRC 50 y CM-Sephadex.

20.

El compuesto de la fórmula (I) tiene una baja toxicidad y presenta una alta actividad anti-bacteriana contra varias cepas resistentes a las drogas, incluyendo Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus.

25.

La tabla I que sigue muestra los espectros anti-bacterianos, en lo que respecta a la concentración inhibidora mínima (MIC, mcg/ml), de la 1-N-((S)- $\alpha$ -hidroxi- $\omega$ -aminobutiril)-3'-deso

30.



xirribostamicina (3'-desoxibutirosina B), 1-N-((S)- $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxipropionil)-3'-desoxixirribostamicina y 1-N-((RS)- $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxipropionil)-3'-desoxixirribostamicina que son preparadas por el presente proceso, junto con los de la butirosina B a tí-

5. tulo de comparación. \_\_\_\_\_

10.

15.

20.

25.

30.

Pasa a Tabla I .../...

30. 25. 20. 15. 10. 5.

1-N-(RS)- $\beta$ -ami-  
do- $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -  
pionil)-3'-desoxi-  
rribostamicina.

1-N-(S)- $\beta$  amino- $\alpha$ -hidroxi-  
propionil)-3'-desoxi-  
rribostamicina

TABLA I  
Butirosina 3'-desoxi-  
butirosina B

Organismos de ensayo

Organismos de ensayo	Butirosina	3'-desoxi- butirosina B	1-N-(S)- $\beta$ amino- $\alpha$ -hidroxi- propionil)-3'-desoxi- rribostamicina	1-N-(RS)- $\beta$ -ami- do- $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ - pionil)-3'-desoxi- rribostamicina.
Staphylococcus aureus FDA 209F	1.56	0.39	1.56	3.12
Sarcina lutea PCI 1001	25	25	25	25
Bacillus subtilis B-558	0.2	<0.2	0.78	1.56
Klebsiella pneumoniae PCI 602	0.39	0.39	1.56	1.56
" " 22 #3038	>100	0.78	0.78	1.56
Salmonella typhosa T 63	0.39	0.39	0.78	0.78
Escherichia coli NIHJ	0.78	0.78	1.56	1.56
" " K-12	0.39	0.2	0.39	0.78
" " ML1626	0.78	0.39	1.56	1.56
" " ML1630	3.12	1.56	1.56	3.12
" " ML1410	0.78	0.78	1.56	3.12
" " R81	3.12	0.78	0.78	6.25
" " LA290	0.78	0.78	0.78	1.56
" " R55	0.39	0.39	0.78	1.56
" " R56	0.39	0.2	0.78	1.56
" " R64	0.78	0.39	0.78	0.78
" " W677	>100	0.39	0.78	0.78
" " JR66/W677	25	1.56	3.12	3.12
Pseudomonas aeruginosa A3	6.25	1.56	1.56	6.25
" " No.12	>100	6.25	6.25	12.5
" " GN315	25	3.12	3.12	6.25
" " TI-13	>100	12.5	12.5	12.5
" " 99	100	3.12	6.25	6.25
Proteus Rettgeri GN311	6.25	3.12	1.56	3.12
" " GN466	3.12	0.78	1.56	3.12
Mycobacterium smegmatis 607	0.39	10.2	0.39	0.39





Como puede verse en la Tabla 1, los tres compuestos preparados por el presente proceso son valiosos antibióticos activos contra varias bacterias gram-positivas y gram-negativas, incluyendo las cepas resistentes a la butirosina.

5. Los compuestos de la fórmula (II) a usar como material de partida en el proceso de la presente invención son todos nuevos por sí mismos. Pueden ser preparados, por ejemplo, de la siguiente manera:

Se disuelve tetra-N-benciloxicarbonil-3', 4':2", 3"-

10. di-O-ciclohexilideno-5"-O-(1-metoxiciclohexil)-ribostamicina (fabricada por el método descrito en "Bull. Chem. Soc." Japón, 46, 3210 (1973) en una mezcla de ácido acético y acetona para retirar el grupo 1-metoxiciclohexilo en la posición 5" de dicha ribostamicina. El producto de reacción obtenido es disuelto en dimetil-
15. formamida anhidra y luego se le hace reaccionar con 50% de hidruro sódico en dimetilformamida para producir el 1,6-carbamato de tri-N-benciloxicarbonil-3', 4':2", 3"-O-ciclohexilideno-ribostamicina (Journal of Antibiotics, 25, N° 12, 741 (1972). Se somete este último a la acetilación con anhídrido acético en piridina anhidra y
20. luego se trata con ácido acético para retirar selectivamente el grupo 3', 4'-ciclohexilideno, dando el 1,6-carbamato de 5"-O-acetil-tri-N-benciloxicarbonil-2", 3"-O-ciclohexilideno-ribostamicina que es uno de los compuestos que tienen la fórmula (II).

La presente invención será ilustrada adicionalmente,

25. pero sin limitarla, por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de 1-N-((S)- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hidroxibutiril)-3'-desoxirribostamicina (a saber, 3'-desoxibutirosina B)

- (a) 1,6-carbamato de 5"-O-acetil-tri-N-benciloxicarbonil-2",  
30. 3"-O-ciclohexilideno-3'-O-tosilrribostamicina



Se disolvieron 1,77 g. de 5'-O-acetil-tri-N-benciloxi-carbonil-2", 3"-O-ciclohexilideno-ribostamicina en piridina anhidra, a lo que se añadió posteriormente 1,9 g. de cloruro de p-tolueno-sulfonilo, y la mezcla fue dejada en reposo durante la noche a 37°C. Posteriormente, se separó el disolvente por destilación y se purificó el residuo por cromatografía de columna usando gel de sílice y benceno-acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar un sólido. 1,55 g. (76%);  $[\alpha]_D^{20} = +13^{\circ}$  (c = 1,7 en cloroformo).

Análisis

10. Hallado: C 59,30; H 5,78; N 4,72; S 2,66%  
Calculado para  $C_{57}H_{66}N_4O_{20}S$ : C 59,06; H 5,74; N 4,83; S 2,77%  
(b) 1,6-carbamato de 5"-O-acetil-tri-N-benciloxicarbonil-2", 3"-O-ciclohexilideno-3"-O-(O-nitrobenzenosulfonil)-ribostamicina

15. La sustitución del cloruro de p-toluenosulfonilo por el cloruro de O-nitrobenzenosulfonilo en el proceso del ejemplo 1(a) dio el compuesto del título con un rendimiento del 55%.  
Punto de fusión 114-116°C.  $[\alpha]_D^{14} = +6,5^{\circ}$  (c = 2,3 en cloroformo).

20. Análisis

Hallado: C 56,25; H 5,40; N 5,75; S 2,88%  
Calculado para  $C_{56}H_{63}N_5O_{22}S$ : C 56,51; H 5,34; N 5,88; S 2,69%  
(c) 1,6-carbamato de 5"-O-acetil-tri-N-benciloxicarbonil-2", 3"-O-ciclohexilideno-3'-yodorrribostamicina

25. Se disolvió 0,95 g. del producto obtenido en el ejemplo 1(b) en 20 ml. de dimetilformamida, a lo que se añadió 9,5 g. de yoduro sódico, y la mezcla fue calentada a 100°C durante 1,5 horas. Se añadió un gran volumen de cloroformo a la solución de reacción y la solución resultante fue filtrada y posteriormente  
30. lavada con salmuera. El disolvente fue retirado de la solución de



cloroformo por destilación para dar un residuo sólido, que fue purificado por cromatografía de columna usando gel de sílice y benceno-acetato de etilo (1:1) como eluado. Rendimiento 0,49 g. (55%);  $[\alpha]_D^{14} = +4,6^{\circ}$  (c = 2,7 en cloroformo).

5. Análisis

Hallado: C 54,23; H 5,49; N 5,02; I 11,05%

Calculado para  $C_{50}H_{59}N_4O_{17}I$ : C 53,86; H 5,34; N 5,03; I 11,38%

El compuesto obtenido en el ejemplo 1(a) fue tratado como antes para dar el compuesto del título con un rendimiento

10. del 47%.

(d) 1,6-carbamato de 5"-O-acetil-tri-N-benciloxycarbonil-2", 3"-O-ciclohexilideno-3'-clororribostemicina

Se disolvió 1,0 g. del producto obtenido en el ejemplo 1(b) en 25 ml. de dimetilformamida, a lo que se añadieron 10 g. de cloruro de litio y la mezcla fue calentada a 100° C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue tratada entonces como en el ejemplo 1(c) para dar 0,45 g. del compuesto deseado.  $[\alpha]_D^{18} = +4,3^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).

Análisis

20. Hallado: C 58,59; H 5,72; N 5,30; Cl 3,34%

Calculado para  $C_{50}H_{59}N_4O_{17}Cl$ : C 58,67; H 5,81; N 5,47; Cl 3,47%

(e) 1,6-carbamato de 5"-O-acetil-tri-N-benciloxycarbonil-2", 3"-O-ciclohexilideno-3'-desoxirribostemicina

Se disolvieron 310 mg. del producto obtenido en el ejemplo 1(c) en 9 ml. de dioxano, a lo que se añadieron 50 mg. de trietilamina. La mezcla fue sometida a la reducción con flujo gaseoso de hidrógeno en presencia de níquel Ranney y posteriormente tratada de una manera convencional. Rendimiento 170 mg. (62%);

$[\alpha]_D^{13} = +5^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo); punto de fusión = 97-99°C.

30. Análisis



Hallado: C 60,35; H 6,20; N 5,52%

Calculado para  $C_{50}H_{60}N_4O_{17}$ : C 60,72; H 6,11; N 5,66%

(f) 3, 2', 6'-tri-N-benciloxycarbonil-2", 3"-O-ciclohexi-  
lideno-3'-desoxirribostamicina

5. Se disolvió 1,56 mg. del producto obtenido en el ejemplo 1(e) en 3 ml. de dioxano, a lo que se añadieron 2,4 ml. de solución de hidróxido de bario acuosa al 0,2N y la mezcla fue calentada a 60°C durante una hora. Se sopló dióxido de carbono gaseoso dentro de la mezcla, seguido de la filtración y el disolvente fue
10. separado por destilación para dar un sólido. Rendimiento 151 mg;

$[\alpha]_D^{20} = +12^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).

(g) 3, 2', 6'-tri-N-benciloxycarbonil-1-N-((S)- $\gamma$ -bencilo-  
xicarbonilamino-2-hidroxitiril)-2", 3"-O-ciclohexi-  
lideno-3'-desoxirribostamicina

15. Se disolvieron 370 mg. del producto sólido obtenido en el ejemplo 1(f) en 8 ml. de tetrahidrofurano, a lo que se añadieron 40 mg. de trietilamina y la mezcla fue enfriada con hielo. Posteriormente, se añadieron a la misma 0,17 g. de éster de N-hidroxisuccinimida del ácido (S)- $\gamma$ -benciloxycarbonilamino- $\alpha$ -hidro-
20. xibutírico, y la mezcla resultante fue dejada en reposo con enfriamiento por hielo durante una hora. La solución fue concentrada bajo presión reducida y el residuo disuelto en acetato de etilo, seguido por la filtración y la retirada del disolvente bajo presión reducida. El residuo así obtenido fue purificado por cromatografía
25. fía de columna usando gel de sílice y cloroformo-alcohol isopropílico (10:1 por volumen) como eluyente. Rendimiento 202 mg;  $[\alpha]_D^{18} = +2,5^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo); Punto de fusión 102-106°C,

Análisis

Hallado: C 61,11; H 6,39; N, 6,33%

30. Calculado para  $C_{59}H_{73}N_5O_{19}$ : C 61,29; H 6,36; N 6,06%

23



(h) 1-N-((S)- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hidroxibutiril)-3'-desoxirribos-  
tamicina (a saber, 3'-desoxibutirosina B)

Se disolvieron 178 mg. del producto obtenido en el ejemplo 1(g) en 4,3 ml. de dioxano, a lo que se añadieron 1,4 ml. de agua y la mezcla fue reducida con un catalizador de negro de paladio. La solución fue filtrada entonces y el filtrado concentrado hasta la sequedad bajo presión reducida. El sólido resultante fue disuelto en ácido clorhídrico 1N, poniéndolo en reacción a 60°C durante una hora (para la retirada del grupo ciclohexilideno). El producto crudo así obtenido fue purificado cromatográficamente por elución con amoníaco acuoso en una columna de CM-Sephadex C-25, mientras se incrementaba progresivamente la concentración de amoníaco en el eluyente de 0 a 0,4 N. Las fracciones conteniendo el compuesto deseado fueron recogidas, combinadas entre sí y posteriormente concentradas. Rendimiento 34 mg. (37%);

$[\alpha]_D^{24} = +27^\circ$  (c = 2 en agua).

Análisis

Hallado: C 43,44; H 7,26; N 11,45%

Calculado para  $C_{21}H_{41}N_5O_{11} \cdot H_2CO_3$ : C 43,92; H 7,20; N 11,64%

20. Ejemplo 2

Preparación de 1-N-((S)- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hidroxibutiril)-3'-desoxirribostamicina

(a) 3,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3'-cloro-2'', 3''-O-ciclohexilideno-ribostamicina

25. Se disolvieron 140 mg. del compuesto del ejemplo 1(d) en 3 ml. de dioxano, a lo que se añadieron 2,5 ml. de solución de hidróxido de bario acuoso al 0,2N y la mezcla fue calentada a 60°C durante una hora. Se sopló entonces dióxido de carbono gaseoso dentro de la mezcla seguido por la filtración, y el disolvente fue separado por destilación para dar un sólido. Rendimiento 123



mg;  $[\alpha]_D^{20} = +12^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo),

(b) 3, 2', 6'-tri-N-benciloxycarbonil-1-N-((S)- $\gamma$ -benciloxycarbonilamino- $\alpha$ -hidroxibutiril)-3'-cloro-2'', 3''-O-ciclohexilideno-ribostamicina

5. Se disolvieron 340 mg. del producto obtenido en el ejemplo 2(d) en 8 ml. de tetrahidrofurano, a lo que se añadieron 40 mg. de trietilamina y la mezcla fue enfriada con hielo. Se añadió entonces 0,18 g. de éster de N-hidroxisuccinimida de ácido (S)- $\gamma$ -benciloxycarbonilamino- $\alpha$ -hidroxibutírico y la mezcla resultante fue dejada en reposo con enfriamiento por hielo durante una hora. La mezcla fue tratada posteriormente como en el ejemplo 1(f) para dar un sólido. Rendimiento 190 mg;  $[\alpha]_D^{20} = +3,2^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).

Análisis

15. Hallado: C 59,43; H 6,00; N 5,81; Cl 2,77%  
Calculado para  $C_{59}H_{72}N_5O_{19}Cl$ : C 59,51; H 6,10; N 5,88; Cl 2,98%  
(c) 1-N-((S)- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hidroxibutiril)-3'-clorerribostamicina

- Se disolvieron 160 mg. del producto obtenido en el ejemplo 2(b) en 5 ml. de dioxano, a lo que se añadió 1,5 ml. de agua, y la mezcla fue sometida a reducción con un catalizador de negro de paladio. El mismo tratamiento que en el ejemplo 1(h) dio 52 mg. del compuesto del título.  $[\alpha]_D^{24} = +24^{\circ}$  (c = 1 en agua).

Análisis

25. Hallado: C 41,30; H 6,77; N 10,86; Cl 5,45%  
Calculado para  $C_{21}H_{40}N_5O_{11}Cl \cdot H_2CO_3$ : C 41,54; H 6,66; N 11,01  
Cl 5,58%

(d) 1-N-((S)- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hidroxibutiril)-3'-desoxirribostamicina

30. Se disolvieron 20 mg. del producto obtenido en el ejem

23  1976

plo 2(c) en 1 ml. de agua, a lo que se añadieron 3 mg. de hidróxido potásico, y la mezcla fue reducida con níquel Ranney por el paso de gas de hidrógeno. Se sopló dióxido de carbono gaseoso dentro de la mezcla seguido por la concentración hasta la sequedad para dar un producto crudo. El producto fue eluido con amoniaco acuoso en una columna de CM-Sephadex C-25, mientras se incrementa gradualmente la concentración de amoniaco en el eluyente de 0 a 0,4N. La fracción que contenía el producto deseado fue recogida y concentrada para dar 13 mg. del mismo compuesto que el obtenido en el ejemplo 1(h).

Ejemplo 3

Preparación de 1-N-((RS)-β-amino-α-hidroxi-propionil)-3'-desoxi-rribostamicina

(a) 3, 2', 6'-tri-N-benciloxicarbonil-2'', 3''-O-ciclohexilideno-3'-O-tosilrribostamicina

Se disolvieron 303 mg. del compuesto del ejemplo 1(a) en 6 ml. de dioxano, a lo que se añadieron 6 ml. de solución de hidróxido bórico acuoso al 0,2N y la mezcla fue calentada a 60°C durante una hora. Se sopló dióxido de carbono gaseoso dentro de la mezcla seguido por la filtración y el filtrado fue concentrado para dar un sólido. El sólido fue disuelto en dioxano caliente, la solución fue filtrada y después concentrada hasta la sequedad para dar 245 mg. del producto sólido deseado.  $[\alpha]_D^{20} = +7^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).

25. Análisis

Hallado: C 59,31; H 6,23; N 5,00; S 2,76%

Calculado para C<sub>54</sub>H<sub>66</sub>N<sub>4</sub>O<sub>18</sub>S: C 59,44; H 6,10; N 5,13; S 2,94%

(b) 3, 2', 6'-tri-N-benciloxicarbonil-1-N-((RS)-β-benciloxicarbonilamino-α-hidroxi-propionil)-2'', 3''-O-ciclohexilideno-3'-O-tosilrribostamicina



- Se disolvieron 250 mg. del producto obtenido en el ejemplo 3(a) en 5 ml. de tetrahydrofurano, a lo que se añadieron 25 mg. de trietilamina y la mezcla fue enfriada con hielo. Se añadió después 0,12 g. de éster de N-hidroxisuccinimida de ácido
5. (RS)- $\beta$ -benciloxycarbonilamino- $\alpha$ -hidroxipropiónico y la mezcla resultante fue dejada en reposo con enfriamiento por hielo durante una hora. La solución fue concentrada bajo presión reducida y el residuo disuelto en acetato de etilo seguido por la filtración. El disolvente fue retirado del filtrado por destilación y
10. el residuo purificado por cromatografía de columna usando gel de sílice y cloroformo-alcohol isopropílico (10:1) como eluyente. Rendimiento 185 mg;  $[\alpha]_D^{18} = +4^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).

Análisis

Hallado: C 59,83; H 6,05; N 4,13; S 2,22%

15. Calculado para  $C_{65}H_{77}N_5O_{22}S$ : C 60,13; H 5,98; N 4,32; S 2,47%
- (c) 3, 2', 6'-tri-N-benciloxycarbonil-1-N-((RS)- $\beta$ -benciloxycarbonilamino- $\alpha$ -hidroxipropionil)-2'', 3''-O-ciclohexilideno-3'-yodorribostamicina

- Se disolvió 0,1 g. del producto obtenido en el ejemplo
20. 3(b) en 2 ml. de dimetilformamida, a lo que se añadió 1 g. de yoduro sódico y la mezcla fue calentada a 100° C durante una hora. Se añadió un gran volumen de cloroformo a la solución de reacción, que fue posteriormente filtrada y el filtrado lavado con salmuera saturada. La solución de cloroformo fue concentrada hasta la
25. sequedad para dar un sólido, que fue purificado por cromatografía de columna usando gel de sílice y benceno-acetato de etilo (1:1) como eluyente. Rendimiento 0,06 g;  $[\alpha]_D^{20} = +5^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).

Análisis

30.

Hallado: C 55,11; H 5,71; N 5,38; I 9,96%



Calculado para  $C_{58}H_{70}N_5O_{19}I$ : C 54,93; H 5,56; N 5,52; I 10,01%

(d) 3, 2', 6'-tri-N-benciloxycarbonil-1-N-((RS)- $\beta$ -benciloxycarbonilamino- $\alpha$ -hidroxipropionil)-3'-cloro-2'', 3''-0-ciclohexilideno-ribostamicina

5. Se disolvieron 105 mg. del producto obtenido en el ejemplo 3(b) en 2 ml. de dimetilformamida, a la que se añadieron 1,2 mg. de cloruro de litio y la mezcla fue calentada a 100°C durante una hora. La mezcla fue tratada entonces como en el ejemplo 3(c) para dar el producto deseado. Rendimiento 71 mg;

10.  $[\alpha]_D^{18} = +4,2^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).

(e) 3, 2', 6'-tri-N-benciloxycarbonil-1-N-((RS)- $\beta$ -benciloxycarbonilamino- $\alpha$ -hidroxipropionil)-2'', 3''-0-ciclohexilideno-3''-desoxirribostamicina

Se disolvieron 50 mg. del producto obtenido en el ejemplo 3(c) en 2 ml. de dioxano, a lo que se añadieron 10 mg. de trietilamina y la mezcla fue sometida a reducción con flujo gaseoso de hidrógeno en presencia de níquel Ranney. El tratamiento subsiguiente de una manera convencional dio el compuesto deseado. Rendimiento 39 mg;  $[\alpha]_D^{15} = +3^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).

20. Análisis

Hallado: C 60,87; H 6,29; N 6,03%

Calculado para  $C_{58}H_{71}N_5O_{19}$ : C 60,99; H 6,27; N 6,13%

(f) 1-N-((RS)- $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxipropionil)-3'-desoxirribostamicina

25. Se disolvieron 10 mg. del producto obtenido en el ejemplo 3(e) en 1 ml. de dioxano, a lo que se añadió 0,3 ml. de agua y se sometió la mezcla a la reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador de negro de paladio. El tratamiento subsiguiente como en el ejemplo 1(h) dio el compuesto deseado. Rendimiento

30. 2,3 mg;  $[\alpha]_D^{20} = +38$  (c = 1 en agua).



Análisis

Hallado: C 43,23; H 7,15; N 11,98%

Calculado para  $C_{20}H_{39}N_5O_{11} \cdot H_2CO_3$ : C 42,92; H 7,03; N 11,92%

Ejemplo 4

5. Preparación de 1-N-((S)-β-amino-α-hidroxi-propionil)-3'-desoxi-ribostamicina

Partiendo de 300 mg. del compuesto obtenido en el ejemplo 3(a), se repitió el procedimiento del ejemplo 3(b) con la excepción de que se substituyó el ácido (RS)-β-benciloxicarbo-

10. nilamino-α-hidroxi-propiónico por el ácido (S)-β-benciloxicarbo-
- nilamino-α-hidroxi-propiónico. Se obtuvo de este modo la 3, 2', 6'-tri-N-benciloxicarbonil-1-N-((S)-β-benciloxicarbonilamino-α-hidroxi-propionil)-2'', 3''-O-ciclohexilideno-3'-O-tosilribostamicina, que fue tratada sucesivamente como en los ejemplos 3(c), (d) y
15. (e) para dar 26 mg. del compuesto del título.  $[\alpha]_D^{18} = +25^\circ$  (c = 1 en agua).

Análisis

Hallado: C 43,19; H 6,88; N 11,68%

Calculado para  $C_{20}H_{39}N_5O_{11} \cdot H_2CO_3$ : C 42,92; H 7,03; N 11,92%

20. Ejemplo 5

Preparación de 1-N-((RS)-β-amino-α-hidroxi-propionil)-3'-cloro-ribostamicina

- Se disolvieron 52 mg. del compuesto obtenido en el ejemplo 3(d) en 2 ml. de dioxano, a lo que se añadió 0,6 ml. de
25. agua, seguido por la reducción con hidrógeno sobre un catalizador de negro de paladio. El tratamiento subsiguiente como en el ejemplo 1(h) dio 18 mg. del compuesto del título  $[\alpha]_D^{24} = +35^\circ$  (c = 1 en agua).

Análisis

30.

Hallado: C 41,58; H 6,19; N 10,92; Cl 5,41%



Calculado para  $C_{20}H_{38}N_5O_{11}Cl \cdot H_2CO_3$ : C 41,67; H 6,36; N 11,05;  
Cl 5,60%

El posterior tratamiento del compuesto anterior como en el ejemplo 2(c) dio la 1-N-((RS)- $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxipropionil)-3'-desoxirribostamicina que es lo mismo que lo obtenido en el ejemplo 3(f).

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra la preparación del 1,6-carbamato de 5''-O-acetil-tri-N-benciloxicarbonil-2'', 3''-O-ciclohexilideno-ribostamicina que es un compuesto de la fórmula (II) para usar como material de partida en la presente invención.

(a) Tetra-N-benciloxicarbonil-3',4':2'',3''-di-O-ciclohexilideno-ribostamicina

Se disolvió la tetra-N-benciloxicarbonil-3',4':2'', 3''-di-O-ciclohexilideno-5''-O-(1-metoxiciclohexil)-ribostamicina (Bull. Chem. Soc., Japón, 46, 3210 (1973) en una mezcla de 40% de ácido acético/acetona (1:5) por volumen, y se dejó la mezcla resultante en reposo a 37°C durante 7 horas. La solución de reacción fue vertida entonces en una mezcla de solución de bicarbonato sódico saturado y cloroformo. Se separó la capa de cloroformo y se separó por destilación el disolvente bajo presión reducida. El sólido residual fue purificado por cromatografía de columna usando gel de sílice y benceno/acetato de etilo (5:3) como eluyente. Rendimiento 63%;  $[\alpha]_D^{20} = +23^{\circ}$  (c= 2 en cloroformo).

Análisis

Hallado: C 63,51; H 6,47; N 4,85%

Calculado para  $C_{61}H_{74}N_4O_{18}$ : C 63,64; H 6,48; N 4,87%

(b) 1,6-carbamato de tri-N-benciloxicarbonil-3',4':2'', 3''-di-O-ciclohexilideno-ribostamicina



El producto obtenido en el paso (a) fue disuelto en 11 ml. de dimetilformamida anhidra y la solución fue enfriada con hielo. Se añadió 86 mg. de hidruro sódico al 50% en aceite a la solución y se agitó la misma durante una hora, seguido por la adición de ácido acético. La solución resultante fue vertida en una mezcla de agua-cloroformo. La capa de cloroformo fue separada y secada sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue retirado entonces por destilación para dar un sólido. Rendimiento 0,59g. (65%).  $[\alpha]_D^{20} = +26^{\circ}$  (c = 2 en cloroformo). Espectrometría infrarroja:  $1770 \text{ cm}^{-1}$  (debido al carbamato cíclico).

Análisis

Hallado: C 62,07; H 6,44; N 5,50%

Calculado para  $C_{54}H_{66}N_4O_{17}$ :

C 62,18; H 6,38; N 5,37%

(c) 1,6-carbamato de 5'-O-acetil-tri-N-benciloxicarbonil-2'',3''-O-ciclohexilideno-ribostamicina

Se disolvieron 2,9 g. del producto obtenido en el paso (b) en 50 ml. de piridina anhidra, a lo que se añadió anhídrico acético, seguido por la acetilación (5'-O-acetilación) de un modo usual. El derivado acetilado así obtenido fue disuelto en 120 ml. de una mezcla al 60% de ácido acético-acetona (1:1) y calentado a 60°C durante una hora. El disolvente fue separado entonces por destilación para dejar un sólido, que fue triturado con cloroformo. La solución de cloroformo fue lavada con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue separado por destilación para dar el compuesto del título. Rendimiento 2,6 g. (93%);  $[\alpha]_D^{20} = +11^{\circ}$  (c = 1,9 en cloroformo). Punto de fusión 109-112°C.

Análisis

Hallado: C 59,59; H 6,04; N 5,33%

Calculado para  $C_{50}H_{60}N_4O_{18}$ :

C 59,75; H 6,02; N 5,57%

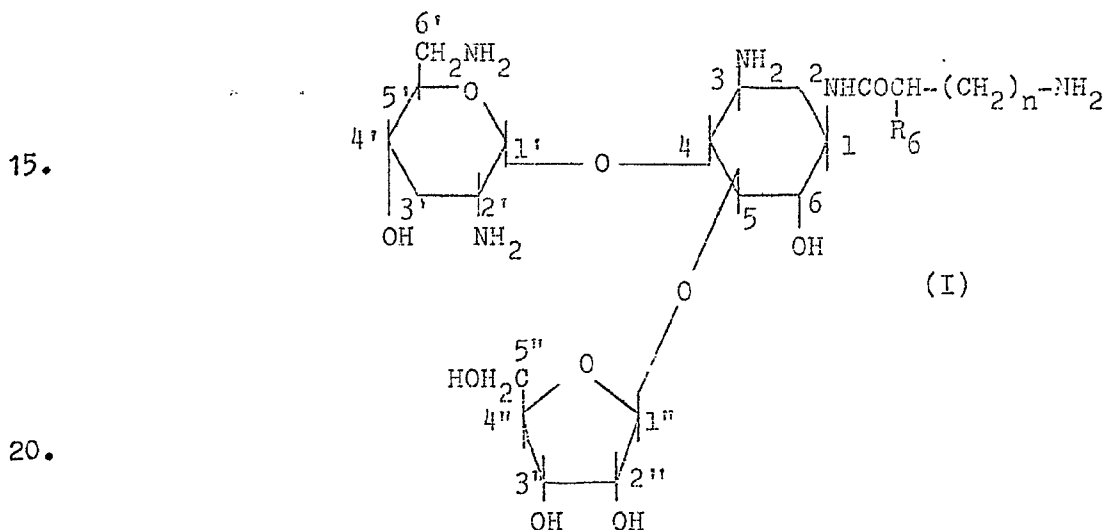


N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 1-N( $\alpha$ -SUSTITUIDA- $\omega$ -AMINOACIL)-3'-DESOXIRRIBOSTAMICINA", con Prioridad de la Solicitud de Patente en Japón núm. 49106/75 de fecha 24 de abril de 1975, según las características esenciales de las siguientes:

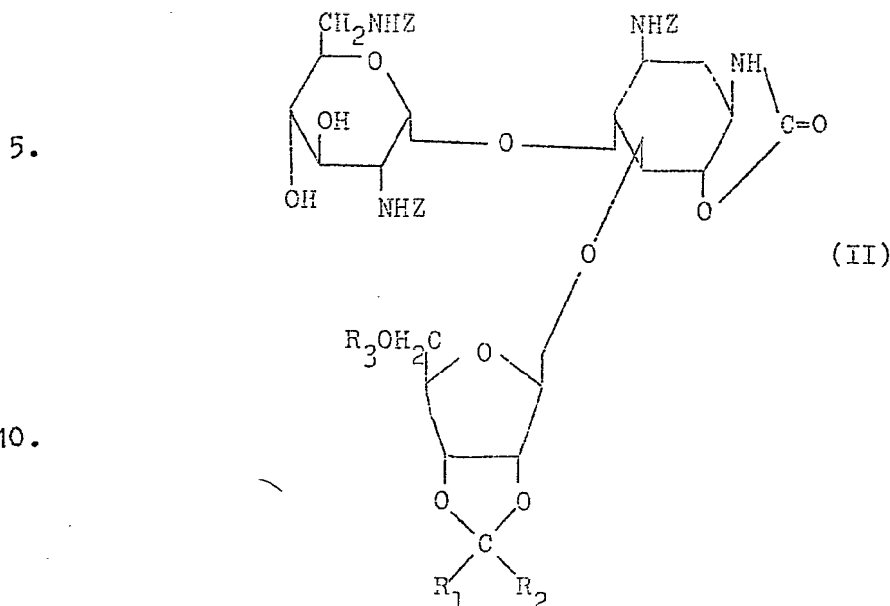
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de una 1-N( $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacil)-3'-desoxirribostamicina de la fórmula general:



25. en la que R<sub>6</sub> representa un grupo -OH, -NH<sub>2</sub> o -NHR<sub>10</sub> en el que R<sub>10</sub> representa un grupo acilo y n es un entero del 1 a 4, que comprende los pasos consistentes en:

hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula:



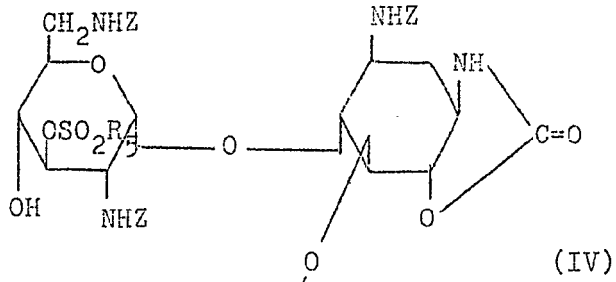
15. en la que cada Z representa un grupo amino-protector de la fórmula  $-COOR_4$  en la que  $R_4$  representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo,  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo o  $R_1$  y  $R_2$  tomados junto con el átomo de carbono adyacente forman un grupo cicloalquilideno o tetrahidropiraniolo y  $R_3$  representa un grupo acilo, aroilo, hemiacetal, hemiquetal, alcoxicarbonilo o aralcoxycarbonilo, con un compuesto sulfonilante de la fórmula:
- 20.



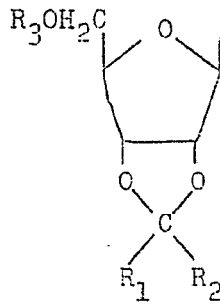
- en la que  $R_5$  representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y X
25. representa un átomo de halógeno o un grupo  $-OSO_2R_5$ , para producir un compuesto sulfonilo de la fórmula:



5.



10.

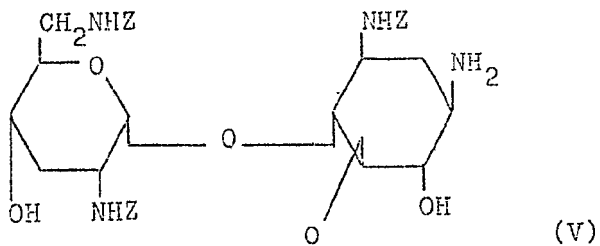


en la que Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tal como han sido definidos más arriba;

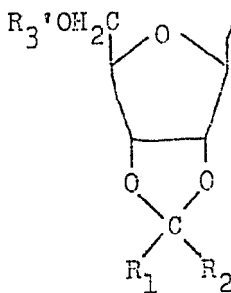
hacer reaccionar a dicho compuesto sulfonilo con un compuesto halogenante para halogenar la posición 3' del compuesto sulfonilo;

someter el compuesto 3'-halogenado a la reducción y después a la hidrólisis para producir un compuesto de la fórmula:

25.



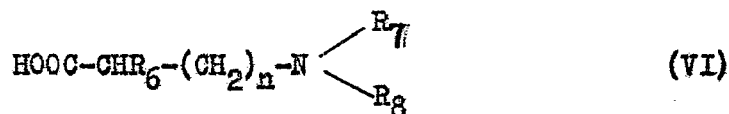
30.





en la que Z, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como han sido definidos más arriba y R'<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o tiene el mismo significado que R<sub>3</sub>:

- 5. hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (V) con un compuesto acilante de la fórmula:



- 10.  $\text{HOOC-CHR}_6\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N=CHR}_9 \quad \text{(VII)}$

en las que R<sub>6</sub> y n son tal como han sido definidos más arriba, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, alquiloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo y R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo,

15. o con un derivado funcional del compuesto de ácido carboxílico para acilar el grupo 1-amino del compuesto (V)<sub>g</sub> y luego

se retira los grupos amino- e hidroxilo-protectores restantes del producto de acilación de un modo convencional.

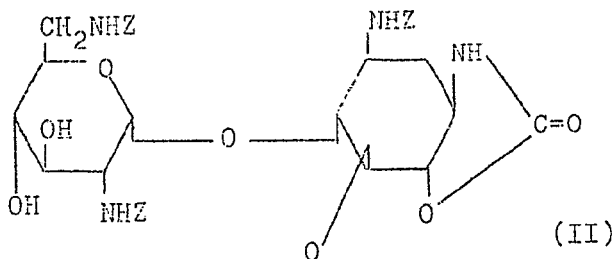
- 20. 2ª.- Procedimiento para la preparación de una 1-N(α-sustituida-ω-aminoacil)-3'-desoxirribostamicina de la fórmula general (I) como ha sido definido en la reivindicación 1ª, que comprende los pasos consistentes en:

hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula:

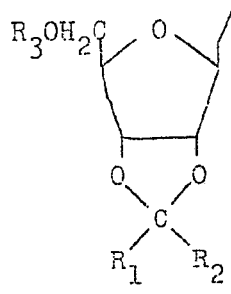
- 25.



5.



10.



15.

en la que cada Z representa un grupo amino-protector de la fórmula  $-COOR_4$  en la que  $R_4$  representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo,  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo o  $R_1$  y  $R_2$  tomados junto con el átomo de carbono adyacente forman un grupo cicloalquilideno o tetrahidropiraniolo y  $R_3$  representa un grupo acilo, aroilo, hemiacetal, hemiquetal, alcocarbonilo o aralco-

20. xicarbonilo, con un compuesto sulfonilante de la fórmula:

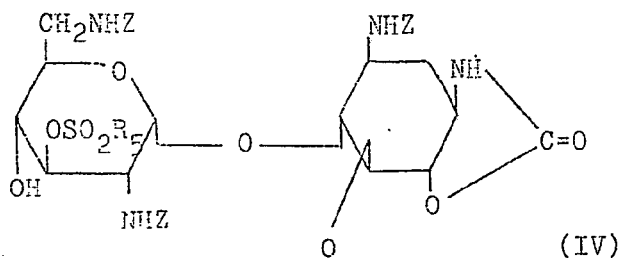
25.



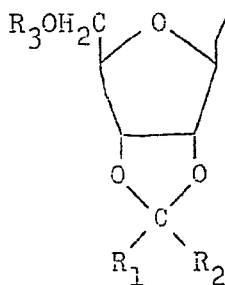
en la que  $R_5$  representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y X representa un átomo de halógeno o un grupo  $-OSO_2R_5$ , para producir un compuesto sulfonilo de la fórmula:



5.



10.

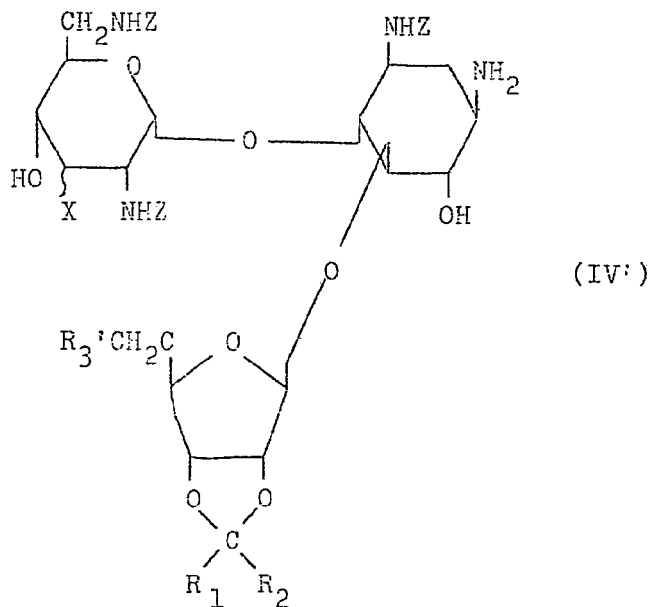


en la que Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tal como han sido definidos más arriba;

15. hacer reaccionar a dicho compuesto sulfonilo con un compuesto halogenante para halogenar la posición 3' del compuesto sulfonilo;

hidrolizar el compuesto 3'-halogenado en un compuesto de la fórmula:

20.



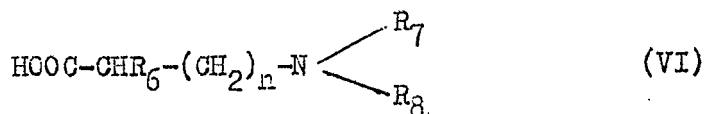
25.



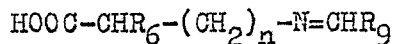
en la que X representa un átomo de halógeno y Z, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal, como han sido definidos más arriba;

hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (IV') con un compuesto acilante de la fórmula:

5.



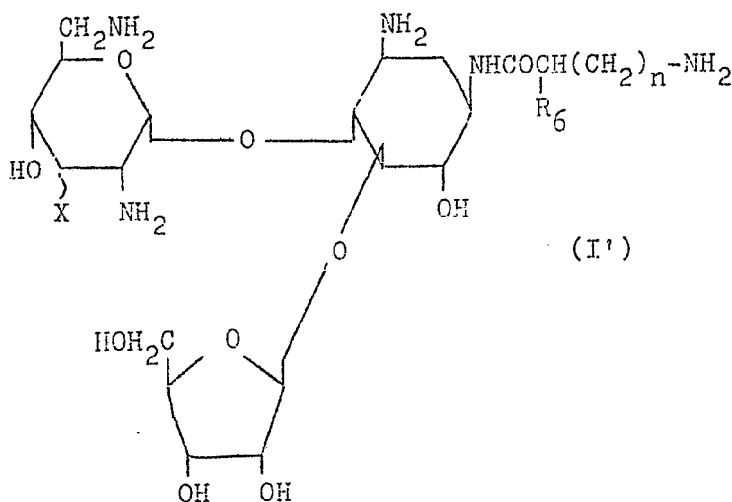
o



10. en las que R<sub>6</sub> representa -OH, -NH<sub>2</sub> o -NHR<sub>10</sub> donde R<sub>10</sub> representa un grupo acilo, n es un entero del 1 al 4 y cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, alquiloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo y R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo, o con un derivado funcional del compuesto de ácido carboxílico, para acilar el grupo 1-amino del compuesto (IV');
15. retirar los grupos amino- e hidroxilo-protectores restantes del producto de acilación de un modo convencional para producir un compuesto de la fórmula:

20.

25.



30.

en la que X, R<sub>6</sub> y n son tal como han sido definidos más arriba; y después

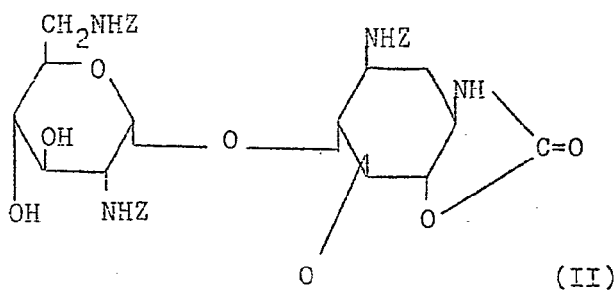


se elimina el grupo 3'-halo X del compuesto de la fórmula (I') por reducción del mismo.

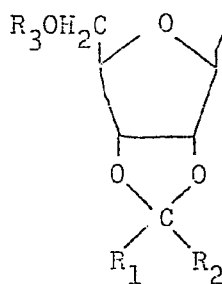
5. 3ª.- Procedimiento para la preparación de una 1-N(α - sustituida-ω-aminoacil)-3'-desoxirribostamicina de la fórmula general (I) tal como ha sido definido en la reivindicación 1ª, que comprende los pasos consistentes en:

hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula:

10.

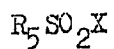


15.



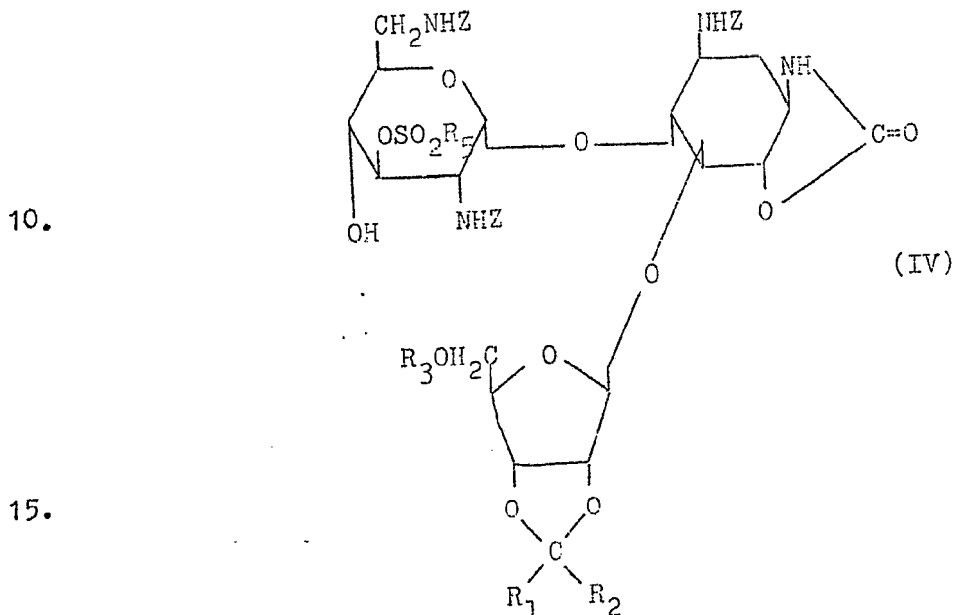
20.

- en la que cada Z representa un grupo amino-protector de la fórmula -COOR<sub>4</sub> en la que R<sub>4</sub> representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de carbono adyacente forman un grupo cicloalquilideno o tetrahidropiraniilo y R<sub>3</sub> representa un grupo acilo, aroilo, hemiacetal, hemiquetal, alcoxicarbonilo o aralco  
25. xicarbonilo, con un compuesto sulfonilante de la fórmula  
30.



(III)

en la que  $R_5$  representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y X representa un átomo de halógeno o un grupo  $-OSO_2R_5$ , para producir un compuesto sulfonilo de la fórmula:



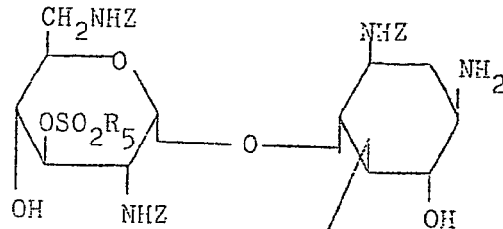
en la que Z,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son tal como han sido definidos más arriba;

20. tratar dicho compuesto sulfonilo bajo condiciones alcalinas para fraccionar el enlace 1,6-carbamato, por medio de lo cual se produce un compuesto de la fórmula:

25.

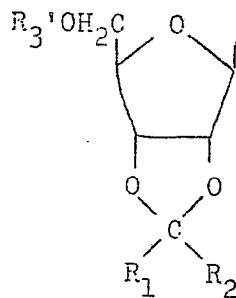


5.



(V')

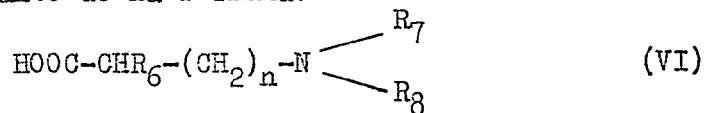
10.



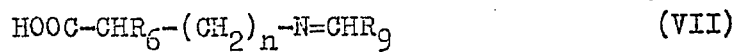
15. en la que Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son tal como han sido definidos más arriba y R<sub>3</sub>' representa un átomo de hidrógeno o tiene el mismo significado que R<sub>3</sub>;

hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (V') con un compuesto acilante de la fórmula:

20.



o



25. en las que R<sub>6</sub> representa -OH, -NH<sub>2</sub> o -NHR<sub>10</sub> en la que R<sub>10</sub> representa un grupo acilo, n es un entero del 1 al 4, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, alquiloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo y R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo, o con un derivado funcional del compuesto de ácido carboxílico, para acilar el grupo 1-amino del compuesto (V');

30.

hacer reaccionar al producto de acilación con un compues-

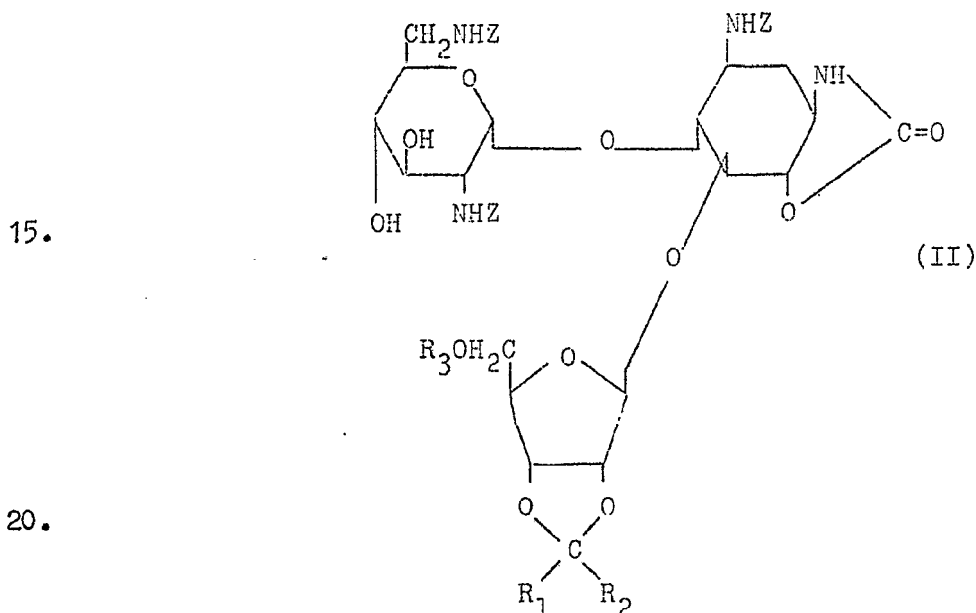
23 AB 1954

to halogenante para halogenar la posición 3' del producto de acilación, seguido por la reducción del grupo 3'-halo; y después

se retira los grupos amino- e hidroxilo-protectores restantes del producto resultante de un modo convencional.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de una 1-N( $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacil)-3'-desoxirribostamicina de la fórmula general (I) tal como ha sido definido en la reivindicación 1<sup>a</sup>, que comprende los pasos consistentes en:

10. hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula

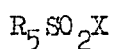


en la que cada Z representa un grupo amino-protector de la fórmula  $-COOR_4$  en la que  $R_4$  representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo,  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo o  $R_1$  y  $R_2$  tomados junto con el átomo de carbono adyacente forman un grupo cicloalquilideno o tetrahidropiraniilo y  $R_3$  representa un grupo acilo, aroilo, hemiacetal, hemiquetal, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, con un compuesto sulfonilante de la fórmula:

25.

30.

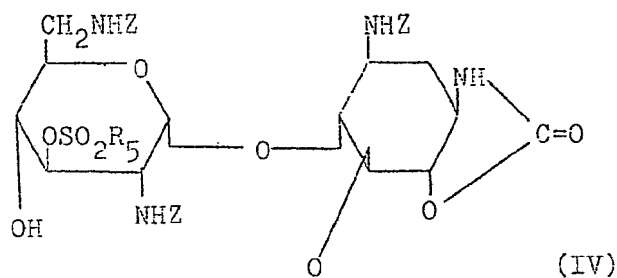
23



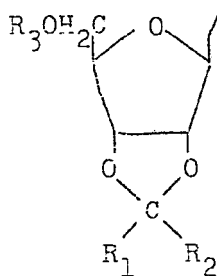
(III)

en la que  $R_5$  representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y X representa un átomo de halógeno o un grupo  $-OSO_2R_5$ , para producir un compuesto sulfonilo de la fórmula:

5.



10.

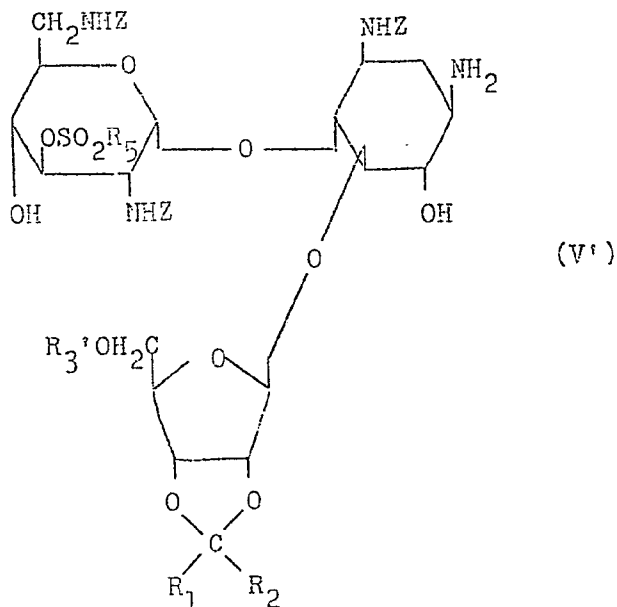


15.

en la que Z,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son tal como han sido definidos más arriba;

tratar dicho compuesto sulfonilo bajo condiciones alcalinas para fraccionar el enlace 1,6-carbamato, por medio de lo cual se produce un compuesto de la fórmula:

25.



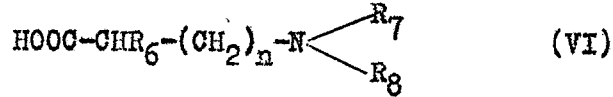
23 10



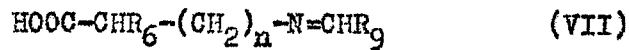
en la que Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son tal como han sido definidos más arriba, y R<sub>3</sub>' representa un átomo de hidrógeno o tiene el mismo significado que R<sub>3</sub>;

hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (V') con

5. un compuesto acilante de la fórmula:



o

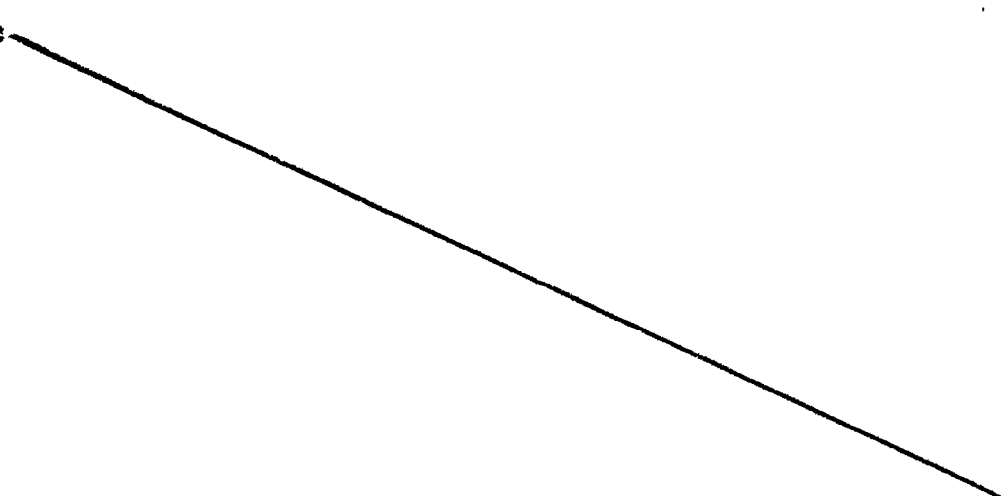


10. en las que R<sub>6</sub> representa -OH, -NH<sub>2</sub> o -NHR<sub>10</sub> donde R<sub>10</sub> representa un grupo acilo, n es un entero del 1 al 4, y cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, alquiloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo y R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o arilo o con un derivado funcional del compuesto de ácido carboxílico, para acilar el grupo 1-amino del compuesto (V');
15. hacer reaccionar el producto de acilación con un compuesto halogenante para halogenar la posición 3' del producto de acilación;

hacer reaccionar al producto de acilación con un compuesto halogenante para halogenar la posición 3' del producto de acilación;

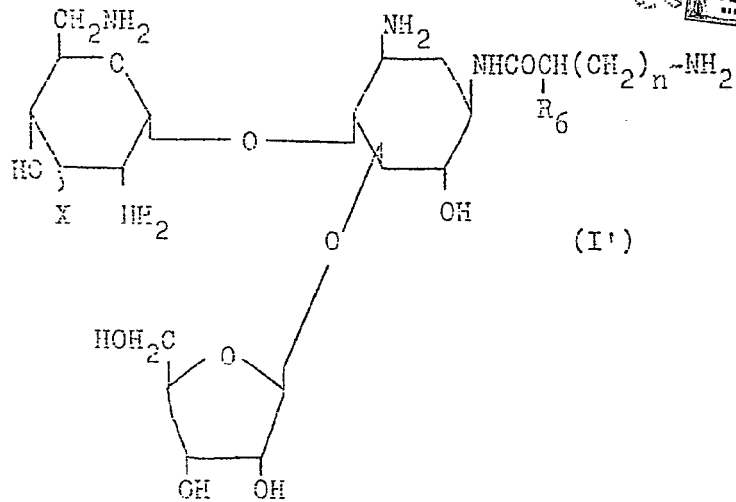
20. retirar los grupos amino- e hidroxilo-protectores restantes del compuesto halogenado para producir un compuesto de la fórmula:

25.





5.



10.

en la que X, R<sub>6</sub> y n son tal como han sido definidos más arriba; y después

15. se elimina el grupo 3'-halo X del compuesto de la fórmula (I') por reducción del mismo.

20. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de una 1-N( $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacil)-3'-desoxirribostamicina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se lleva a cabo la sulfonilación en un disolvente de piridina anhidra.

25. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de una 1-N( $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacil)-3'-desoxirribostamicina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, en el que se lleva a cabo la reducción del compuesto halogenado con ayuda de una base seleccionada entre la trietilamina y el hidróxido potásico.

30. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de una 1-N( $\alpha$ -sustituida- $\omega$ -aminoacil)-3'-desoxirribostamicina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, en el que se lleva a cabo la acilación en un disolvente mezclado de agua y tetrahidrofurano.

./..

23 AB



8a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 1-N( $\alpha$ -  
SUSTITUIDA-W-AMINOACIL)-3'-DESOXIRIBOSTAMICINA.

Según queda sustancialmente descrito en la presente  
memoria, que consta de cuarenta y cuatro hojas, escritas a má-  
quina por una sola cara.

3.

Madrid, 23 de abril de 1976

ZAIKAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI

P. P.

ENCUENTRO GARCIA CARENZO  
*M. J.*  
ENCUENTRO GARCIA CARENZO