

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NÚMERO 21 450.07	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NÚMERO 98501/75	32 FECHA 8-75	33 PAÍS Japón
--	------------------	------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TÍTULO DE LA INVENCION
"UN PROCESO PARA LA PRODUCCION DE UNA 1-N-(α -HIDROXI- ω -AMINOALCANOIL)-3'-DESOXI-5-O-PENTOFURANOSILNEAMINA".

71 SOLICITANTE (S)
La Fundación organizada de acuerdo con las leyes de Japón.
ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 14-23, 3-chome, Kamiosaki, Shinagawa-ku,
TOKYO (Japón).

72 INVENTOR (ES)
1.- Hamao Umezawa
2.- Sumio Umezawa
3.- Tsutomu Tsuchiya
4.- Isamu Watanabe
} japoneses.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. Francisco GARCIA CABRERIZO.
S/Ref.: 72221
N/Ref.: O.G. 31.888/AV/AS.

POOR
QUALITY

- Esta invención se refiere a nuevos procesos para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- β -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina, incluyendo las 3'-desoxibu
5. tirosinas A y B, como un antibiótico semi-sintético. Esta invención se refiere además a nuevos y útiles antibióticos - - semi-sintéticos que son producidos por los nuevos procesos - - antes indicados.

- Se ha elucidado que las bacterias resistentes a -- las drogas que han sido aisladas de pacientes, tales como --
10. Staphylococcus aureus resistentes a las drogas, Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa igualmente resistentes a las -- drogas, muestran resistencia a las kanamicinas por el meca-- nismo de que estos microorganismos producen fosfotransferasa capaz de fosforilar el grupo 3'-hidroxilo de las kanamicinas
15. e inactivan estos antibióticos. (véase "Science" Vol. 157, - página 1559, (1967)).

- Sobre la base de este mecanismo de resistencia de las bacterias resistentes a las drogas, hemos considerado po
20. sible producir antibioticos semi-sintéticos que sean activos contra las bacterias resistentes a la kanamicina. Así pues, nosotros y nuestros colegas hemos sintetizado la 3'-desoxika
- namicina A (véase la patente estadounidense nº 3.929.761); la 3',4'-didesoxikanamicina B (abreviada en lo que sigue co
- mo DKB) (véase la publicación de la patente japonesa nº --
25. 7595/75 y la patentes estadounidense nº 3.753.973); 3'-deso
- xikanamicina B y 3'-desoxirribostamicina (véase la patente - estadounidense nº 3.929.762). Se ha comprobado que estos deri
- vados desoxi de los antibióticos aminoglicosídicos muestran una elevada actividad antibacteriana contra las bacterias re
30. sistentes citadas anteriormente. Se ha confirmado que la DKB

es un antibiótico semi-sintético muy útil y eficaz en ensayos clínicos.

- Igualmente, se ha concluido que pocas de las bacterias gram-negativas resistentes a las drogas (incluyendo - -
5. Escherichia coli portadora del factor R) producen una enzima inactivadora de la kanamicina capaz de nucleotidilar el grupo 2'-hidroxilo de la kanamicina y DKB (véase el "Journal of Antibiotics" Vol. 25, página 492 (1972). Considerando la configuración molecular de las kanamicinas, hemos estimado posible crear derivados de los antibióticos aminoglicosídicos que no sean atacados por las reacciones enzimáticas de las enzimas inactivadoras de la kanamicina, si ocurre algún cambio en la molécula de las kanamicinas por modificación del grupo 1-amino de las kanamicinas y sus antibióticos aminoglicosídicos análogos. Con esta expectativa, nosotros y nuestros colegas hemos proseguido la investigación para semisintetizar varios derivados de los antibióticos aminoglicosídicos. Así pues, han sido sintetizadas la 1-N-(4-amino-2-hidroxi-butiril)-DKB; 1-N-(4-amino-2-hidroxi-butiril)-kanamicina; -
 20. 1-N-isoserilkanamicina; 1-N-isoserilkanamicina B y 1-N-isoseril-DKB que son activas contra las bacterias resistentes a la kanamicina (véase la patente británica nº 1.426.908).

- Además, nosotros y nuestros colegas hemos sintetizado tales derivados de la kanamicina B por acilación de los
25. grupos tanto 1-amino como 2'-amino de la kanamicina B o DKB con un ácido α -hidroxiamino de la fórmula $H_2N-(CH_2)_n-CH(OH)-COOH$ en la que n es un entero de 1 ó 2 (véase la patente estadounidense nº 3.940.382). Se ha confirmado que estos derivados semi-sintéticos de la kanamicina B de este tipo muestran una elevada actividad antibacteriana no solamente con-
 - 30.

tra las bacterias sensibles a la kanamicina sino también con tra las resistentes a la kanamicina incluyendo la Pseudomonas aeruginosa y que son de baja toxicidad.

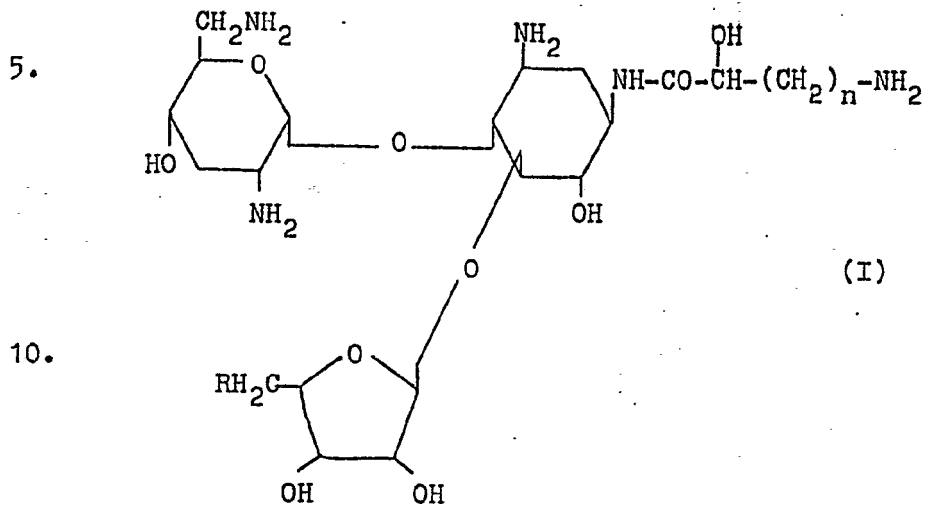
Hemos propuesto anteriormente algunos métodos para sintetizar una 1-N-(α -sustituida- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-rribostamicina (véase la patente británica nº 1.426.908 y la solicitud de patente japonesa copendiente nº 49106/75, solicitud de patente estadounidense copendiente nº 676.792, presentada el 14 de Abril de 1.976).

5. Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina, incluyendo la 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-rribostamicina, proceso que es diferente de los métodos propuestos que son --
10. Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina, incluyendo la 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-rribostamicina, proceso que es diferente de los métodos propuestos que son --
15. Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina, incluyendo la 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-rribostamicina, proceso que es diferente de los métodos propuestos que son --
20. Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina, incluyendo la 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-rribostamicina, proceso que es diferente de los métodos propuestos que son --

25. Como resultado de nuestra investigación, hemos descubierto ahora que puede convertirse la 3'-desoxiparomamina o 3'-desoxineamina en su derivado 1,6-carbamato por reacción de los derivados N-etoxicarbonilo o N-benciloxicarbonilo de las mismas con hidróxido sódico o hidruro sódico en disolventes orgánicos anhidros tal como dimetilformamida. Hemos descubierto también ahora que los grupos 4'-hidroxilo y 6'-hidroxilo y los grupos amino del derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxiparomamina resultante, así como los grupos 4'-hidroxilo y los grupos amino del derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxi-
30. Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina, incluyendo la 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-rribostamicina, proceso que es diferente de los métodos propuestos que son --

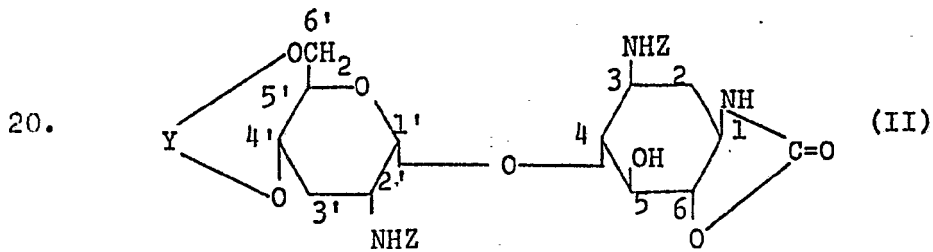
- neamina resultante pueden ser protegidos o bloqueados fácilmente por reacción con un reactivo hidroxilo-protector conocido y un reactivo amino-protector conocido de tal modo que sólo permanezca el grupo 5-hidroxilo selectivamente en el estado libre o no bloqueado. Se ha descubierto también que el 1,6-carbamato protegido de 3'-desoxiparamina o 3'-desoxineamina conteniendo el grupo 5-hidroxilo libre así obtenido puede reaccionar fácilmente con un halogenuro de pentosa o su equivalente funcional (es decir, tal derivado activo de la pentosa que contenga un grupo reactivo distinto del grupo halo en la posición 1 de la porción pentosa) para efectuar una condensación entre el grupo 5-hidroxilo de la porción 3'-desoxiparomamina o 3'-desoxineamina y la función 1 de la pentosa, de manera que se produzca la formación del enlace 5,1' en el producto de condensación resultante. Igualmente, se ha descubierto que cuando se somete el producto de condensación así derivado a partir del compuesto 1,6-carbamato de 3'-desoxiparomamina o 3'-desoxineamina a la hidrólisis bajo condiciones alcalinas, el anillo 1,6-carbamato es fisionado preferencialmente para liberar o regenerar el grupo 1-amino y el grupo 6-hidroxilo libres, sin disociar los grupos amino-protectores de los otros grupos amino del derivado 1,6-carbamato. El producto de hidrólisis así obtenido conteniendo el grupo 1-amino libre puede reaccionar con un ácido α -hidroxil- ω -aminoalcanoico o sus derivados funcionales en el grupo carboxílico del mismo, de manera que sea acilado eficazmente el grupo 1-amino con el grupo α -hidroxil- ω -aminoalcanoilo. Basándonos en estos descubrimientos, hemos ideado los nuevos procesos de acuerdo con la presente invención.
30. De acuerdo con un primer aspecto de la presente in

vención se proporciona, por consiguiente, un proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula general:

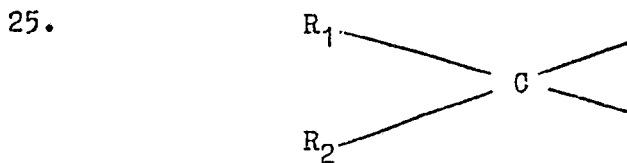


en la que R es un grupo hidroxilo o un grupo amino, y n es un entero de 1 ó 2, que comprende los pasos consistentes en:

15. reaccionar un derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxiparomamina de la fórmula general:



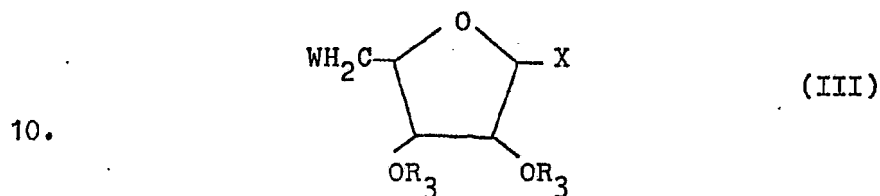
en la que Y es un grupo hidroxilo-protector divalente seleccionado entre un grupo alquilideno o arilideno de la fórmula:



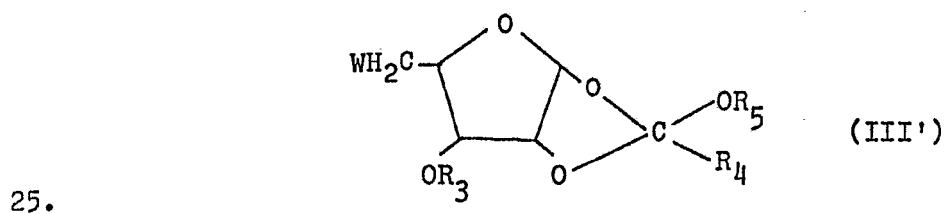
donde R_1 y R_2 son independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o un grupo arilo; o Y es un grupo hidroxilo-protector divalente seleccionado entre un grupo cicloalqui

30.

- lidenos, un grupo tetrahidropirano, un grupo carbonilo y un grupo fenilboro; y Z es un grupo amito protector seleccionado entre un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo aralquilocarbonilo, un grupo alcanoilo, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo aralquilsulfonilo, con un compuesto pentofuranosilo de fórmula general:

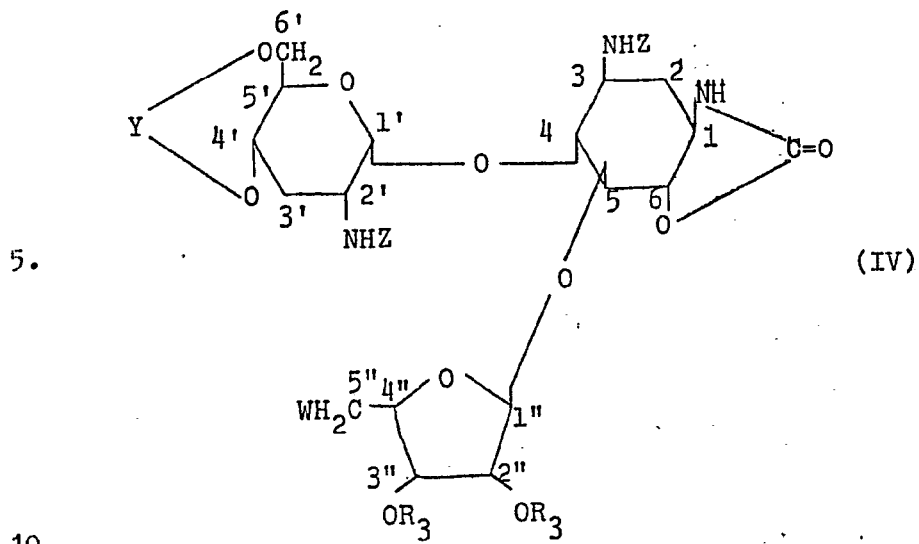


- en la que R_3 es un grupo hidroxilo-protector seleccionado entre un grupo alcanoilo, un grupo aroilo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo aralcoxycarbonilo; X es un átomo de halógeno, un grupo alcanoilo o un grupo aroilo; W es un grupo de la fórmula $-OR_3$ donde R_3 es tal como ha sido definido más arriba, o W es un grupo sulfonilo de la fórmula $-OSO_2R'$ donde R' es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo, o W es un átomo de halógeno o un grupo azido; o con un compuesto orto-éster de pentofuranosilo de la fórmula general:

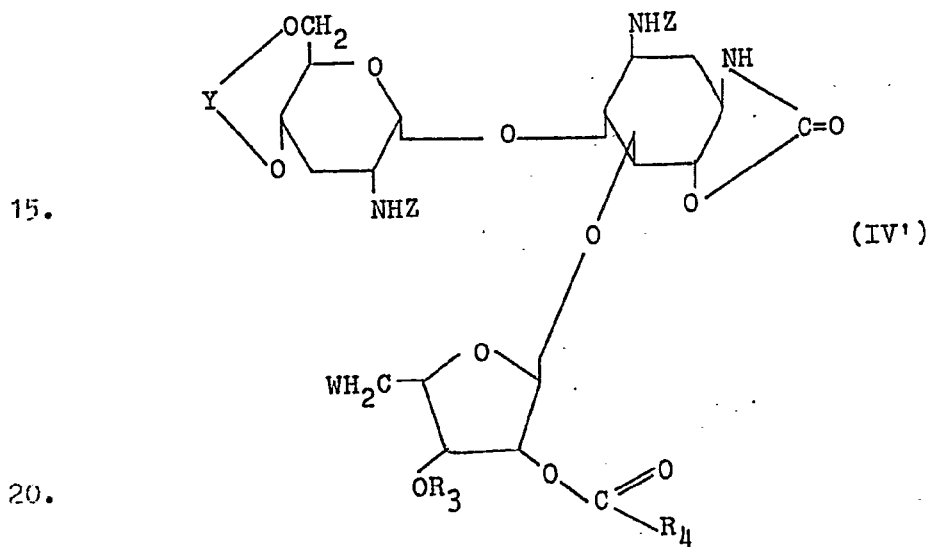


- en la que R_3 y W son tal como han sido definidos más arriba, R_4 es un grupo alquilo o un grupo arilo, y R_5 es un grupo alquilo, para producir un compuesto de la fórmula general:

.../...



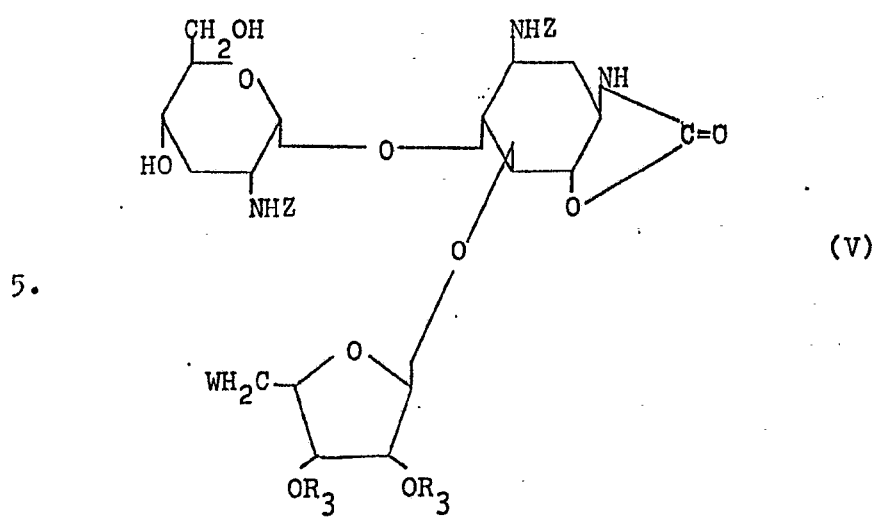
o de la fórmula



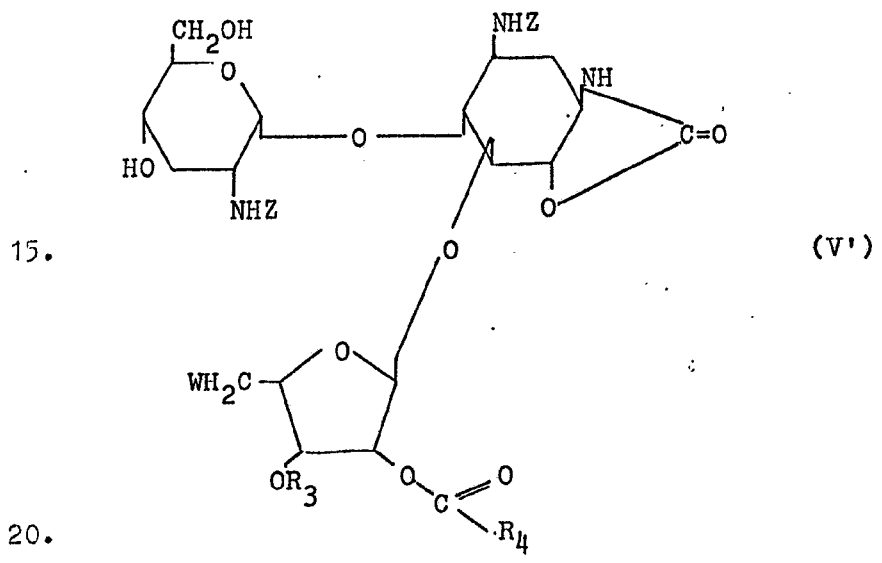
en las que R_3 , R_4 , Y, Z y W son tal como han sido definidos más arriba,

25. hidrolizar el compuesto de la fórmula (IV) o (IV') para retirar de los mismos preferencialmente el grupo hidroxilo-protector divalente (-Y-) y para dar un compuesto de la fórmula general:

30. ~~_____ pasa a fórmula (V) ./.~~

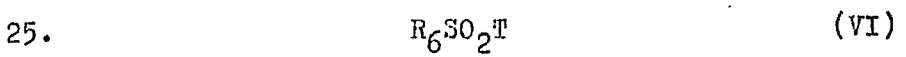


10. o de la fórmula:



en las que R_3 , R_4 , Z y W son tal como han sido definidas más arriba,

hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (V) o (V') con un agente sulfonilante de la fórmula:



en la que R_6 es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo, y T es un átomo de halógeno, particularmente un átomo de cloro o bromo, o un grupo de la fórmula $-OSO_2R_6$ don de R_6 tiene el mismo significado definido más arriba para --

30. sulfonilar selectivamente el grupo 6'-hidroxilo del compuesto

de la fórmula (V) o (V'),

- Hacer reaccionar al producto de 6'-sulfonilación -
resultante con un agente azidante para reemplazar el grupo -
6'-sulfiniloxi por el grupo 6'-azido, ocasionalmente con con
5. versión simultánea de un grupo 5''-sulfoniloxi o un grupo --
5''-halógeno en el grupo 5''-azido en el caso en que el gru-
po 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno está presente como el grupo
W en el producto de 6'-sulfonilación,

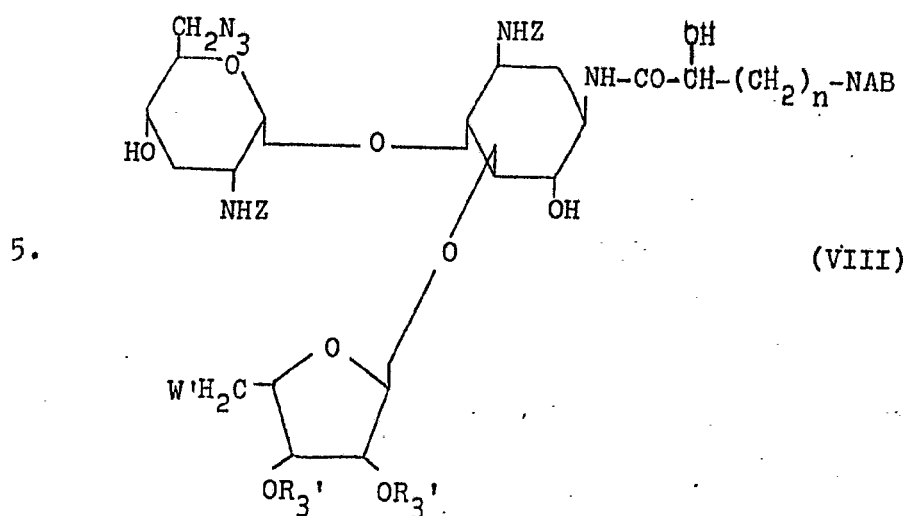
- hidrolizar el producto de 6'-azidación resultante
10. incluyendo el producto de 6',5''-di-azidación así formado oca-
sionalmente) bajo condiciones básicas para fisiónar el anillo
1,6-carbamatado del mismo, con formación del grupo 1-amino lí-
bre y el grupo 6-hidroxilo libre y con retirada simultánea -
de una parte o la totalidad de los grupos hidroxilo-protecto-
15. res restantes,

hacer reaccionar al producto de fisión del anillo
resultante portador del grupo 1-amino libre con un ácido --
 α -hidroxi- ω -aminoalcanoico de la fórmula general:



20. en la que n es un entero de 1 ó 2, y A es un átomo de hidró-
geno o un grupo amino-protector monovalente conocido y B es
un átomo de hidrógeno o un grupo amino-protector monovalente
conocido, o A y B tomados juntos forman un grupo amino-pro-
tector divalente conocido, o con un equivalente funcional de
25. dicho ácido α -hidroxi- ω -aminoalcanoico para producir un pro-
ducto de 1-N-acilación de la fórmula general: _____

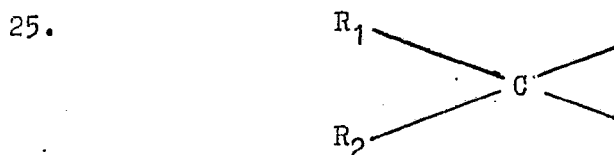
30. _____ pasa a for.(VIII)



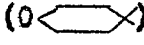
15. en la que A, B, Z y n son tal como han sido definidos más arriba, R_3' es un átomo de hidrógeno o el grupo R_3 según ha sido definido más arriba, y W' es un grupo hidroxilo o un grupo azido, convirtiendo por reducción el grupo 6'-azido y el grupo 5'-azido, si está presente, del producto de 1-N-acilación (VIII) en grupo(s) amino,

20. y simultánea o posteriormente, o de ambos modos, retirar los grupos protectores residuales del producto de reducción resultante para producir el producto deseado de la fórmula (I).

Con respecto al compuesto 1,6-carbamato de 3'-desoxiparomamina que es usado como compuesto de partida en el proceso del primer aspecto de la presente invención, el grupo Y puede ser un grupo hidroxiloprotector de la fórmula:



30. donde R_1 y R_2 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo. Cuando R_1 y/o R_2 es o son un grupo alquilo, los ejemplos apropiados del grupo alquilo

- incluyen un alquilo de 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, -- metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. Cuando R_1 y/o R_2 es o son un grupo arilo, los ejemplos apropiados del grupo arilo incluyen fenilo, metilfenilo y metoxifenilo. Cuando
5. Y designa un grupo cicloalquilideno, los ejemplos apropiados del mismo incluyen un grupo cicloalquilideno de 5-7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopentilideno, ciclohexilideno y cicloheptilideno. Y puede ser también un grupo tetrahidropirano (O ) , grupo carbonilo o grupo fenilboro. Cuando al
10. grupo amino-protector Z es un grupo alcoxicarbonilo, particularmente un alcoxicarbonilo de 1-4 átomos de carbono, los -- ejemplos apropiados del mismo incluyen el metoxicarbonilo, -- etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo y t-butoxicarbonilo. Cuando Z es un grupo arilo-
15. ricarbonilo, los ejemplos apropiados del mismo incluyen el -- fenoxicarbonilo y p-nitrofenoxicarbonilo. Cuando Z es un grupo aralcoxicarbonilo, los ejemplos apropiados del mismo incluyen el benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, -- p-etoxibenciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo y p-ni-
20. trobenciloxicarbonilo. Cuando el grupo amino-protector Z es un grupo alcanilo, el mismo puede ser el residuo de un ácido carboxílico alifático de 2-5 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo y valerilo. Cuando Z es un grupo aroilo, pueden ser ejemplos apropiados del mismo el --
25. benzoilo, p-nitrobenzoilo y naftoilo. Cuando Z es un grupo -- alquilsulfonilo, un ejemplo del mismo puede ser un grupo alquilsulfonilo de 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, metil-- sulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo. Cuando Z es un grupo arilsulfonilo, un ejemplo del mismo puede
30. de ser p-toluenosulfonilo, o-nitrobenzenosulfonilo, p-nitro-

bencenosulfonilo y 2-naftalenosulfonilo. Un grupo aralquilsulfonilo para el grupo Z puede ser bencilsulfonilo, por ejemplo.

- Como ejemplo del compuesto pentofuranosilo de la fórmula general (III) o (III'), puede mencionarse generalmente un compuesto pentofuranosilo, incluyendo el derivado β -D-ribofuranosilo, derivado β -D-xilofuranosilo, derivado α -L-arabinofuranosilo y derivado 5-amino-5-desoxi- β -D-xilofuranosilo.
10. Con respecto al compuesto pentofuranosilo de la fórmula (III) o (III'), el grupo hidroxilo-protector R_3 puede ser un grupo alcanoilo. Los ejemplos apropiados del grupo alcanoilo incluyen un alcanoilo de 2-5 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo, propionilo y butirilo. Cuando R_3 es un grupo aroilo, los ejemplos apropiados del mismo incluyen el benzoilo, p-clorobenzoilo y p-nitrobenzoilo. Cuando R_3 es un grupo alcoxicarbonilo, los ejemplos apropiados del mismo incluyen un grupo alcoxicarbonilo de 2-6 átomos de carbono, por ejemplo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo y amiloxicarbonilo. Cuando R_3 es un grupo aralcoxicarbonilo, el mismo puede ser, por ejemplo, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-etoxibenciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo y similares. El grupo W puede ser un grupo alquilsulfonilo tal como uno de 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo; un grupo arilsulfonilo tal como toluenosulfonilo; y un grupo aralquilsulfonilo tal como bencilsulfonilo. El grupo W puede ser un grupo hidroxilo protegido $-OR_3$ pero puede ser también un grupo halo tal como un grupo cloro, bromo y yodo, o azido que sea fácilmente convertible en grupo amino.
15. 20. 25. 30.

- El grupo X puede ser particularmente un sustituyente halógeno que se selecciona entre el bromo, yodo, cloro y flúor. Con respecto al compuesto orto-éster de pentofuranosilo de la fórmula (III'), el grupo R₄ puede ser un grupo alquilo, particularmente un alquilo de 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, o un grupo arilo tal como fenilo y p-nitrofenilo. El grupo R₅ puede ser un grupo alquilo, particularmente un alquilo de 1-4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo y t-butilo. El compuesto orto-éster de pentofuranosilo (III') se presenta bajo la forma de 1,2-cis-orto-éster. El 1-halogenuro de pentofuranosilo (III) puede ser preparado convencionalmente a partir de un azúcar libre O-protegido correspondiente o azúcar de 1-O-acilo por la acción de un agente halogenante tal como cloruro de tionilo o ácido bromhídrico en ácido acético. Igualmente, se puede preparar ortoésteres de pentofuranosilo (III') convencionalmente, por ejemplo, a partir de halogenuro de O-acilo-1 por la acción de un alcohol y una base.

- En el proceso del primer aspecto de la presente invención, se lleva a cabo el paso de reacción del compuesto 1,6-carbamato de 3'-desoxiparomamina (II) con el compuesto de pentofuranosilo (III) o (III') en un medio de reacción consistente en un disolvente que es inerte para la reacción de condensación y en el que los reactivos empleados son al menos parcialmente solubles. El disolvente disponible para este fin puede ser el diclorometano, cloroformo, tetrahydrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, nitrometano, benceno, tolueno y etiléter, etc. La reacción de condensación puede tener lugar convenientemente en presencia de cianuro mercuríco, bromuro mercuríco, carbonato

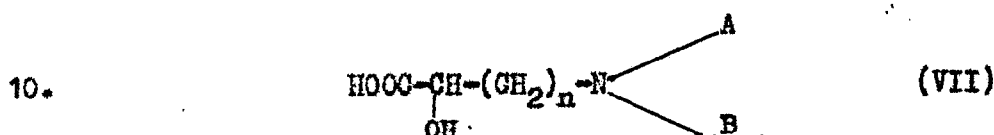
de plata, óxido de plata, o piridina, etc., con el fin de -- fomentar la condensación. Puede llevarse a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre 0 y 150°C durante un -- tiempo de 0,5 a 48 horas.

5. El paso consistente en hidrolizar el compuesto -- (IV) o (IV') así formado en el paso de condensación anterior es llevado a cabo bien sea bajo condiciones ácidas, usando -- por ejemplo ácido clorhídrico diluido, o bien un ácido carbo-- xílico alifático acuoso tal como ácido acético acuoso y áci--
10. do propiónico acuoso, o bajo condiciones básicas, usando por ejemplo una cantidad limitada de hidróxido de bario acuoso. Mediante esta hidrólisis, el grupo Y como parte de los gru-- pos hidroxilo-protectores es retirado o disociado preferen-- cialmente para producir el compuesto (V) o (V').
15. En el paso subsiguiente, se hace reaccionar al com-- puesto (V) o (V') con el agente sulfonilante (VI) de la fór-- mula R_6SO_2T , de manera que el grupo 6'-hidroxilo sea sulfoni-- lado preferencialmente, dando el producto de 6'-sulfonilación. Con respecto al agente sulfonilante (VI), el grupo R_6SO_2-
20. puede ser un grupo alquilsulfonilo, conteniendo particular-- mente 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, metilsulfonilo, -- etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo. El grupo -- R_6SO_2- puede ser también un grupo arilsulfonilo, por ejemplo, p-toluenosulfonilo, o-nitrobencenosulfonilo, p-nitrobenceno--
25. sulfonilo y 2-naftalenosulfonilo. El grupo R_6SO_2- puede ser un grupo aralquilsulfonilo, por ejemplo, bencilsulfonilo. El grupo T es un grupo halógeno, particularmente un radical clo-- ro o bromo. El grupo T puede ser un grupo $-OSO_2R_6$ donde R_6 es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo, de
30. tal modo que el agente sulfonilante (VI) sea un anhídrido --

- sulfónico. Pueden ser ejemplos apropiados del anhídrido sulfónico el anhídrido metilsulfónico y el anhídrido toluenosulfónico. La reacción de sulfonilación puede ser llevada a cabo mejor en un medio de reacción en el que sean solubles los reactivos. Cualquier disolvente orgánico que sea inerte a la sulfonilación puede ser usado como medio de reacción y puede ser, por ejemplo, piridina, dioxano y cloruro de metileno. -
5. Generalmente, puede efectuarse la reacción de sulfonilación a una temperatura comprendida entre -10°C y 150°C .
10. En el paso siguiente, se hace reaccionar el producto de 6'-sulfonilación así formado en el paso anterior con un agente azidante para reemplazar el grupo 6'-sulfoniloxi por el grupo 6'-azido, con lo que se produce el producto de 6'-azidación. Ejemplos apropiados del agente de azidación disponible para este fin incluyen una azida de metal alcalino tal como azida de sodio y azida de potasio, así como azida de amoníaco. Esta reacción de azidación puede efectuarse en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, piridina, diclorometano y similares. En caso de que el -
15. producto de 6'-sulfonilación a azidar antes citado contenga además un grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno como grupo W, el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno se convierte también en el grupo 5''-azido durante este paso de azidación, dando el producto de 6',5''-di-azidación.
20. El producto de 6'-azidación resultante o el producto de 6', 5''-di-azidación es posteriormente hidrolizado en un paso siguiente adicional bajo condiciones básicas usando, por ejemplo, un reactivo básico tal como hidróxido sódico, - hidróxido de bario y carbonato sódico, de manera que se abra
25. el anillo 1,6-carbamato del producto de 6'-azidación (inclu-
- 30.

- yendo el producto de 6',5''-di-azidación) con formación o liberación del grupo 1-amino libre y el grupo 5-hidroxilo libre. Durante este paso de hidrólisis, los grupos hidroxilo-protectores R₃ presentes en las posiciones 2'', 3'' y 5'' pueden ser retirados también ocasionalmente por hidrólisis.

El producto de fisión del anillo portador del grupo 1-amino así formado reacciona posteriormente con un ácido α -hidroxi- ω -aminoalcanoico de la fórmula general:



- en la que n es un entero de 1 ó 2, y A es un átomo de hidrógeno o un grupo amino-protector monovalente conocido y B es un átomo de hidrógeno o un grupo amino-protector monovalente conocido, o A y B tomados juntos forman un grupo amino-protector divalente conocido, o con un equivalente funcional de dicho ácido α -hidroxi- ω -aminoalcanoico para producir un producto de 1-N-acilación de la fórmula general (VIII) u (VIII') antes citada. Como equivalente funcional del ácido α -hidroxi- ω -aminoalcanoico (VII), se puede mencionar un derivado reactivo en el radical carboxilo del α -hidroxi- ω -aminoácido, — por ejemplo, un halogenuro de ácido, un anhídrido ácido, un anhídrido ácido mezclado, una azida ácida o un éster activo tal como el éster de N-hidroxisuccinimida del mismo. Con el compuesto aminoácido (VII) que es empleado como agente de acilación, cada uno de los grupos A y B puede ser un átomo de hidrógeno. Cuando A y B es un grupo amino-protector monovalente, puede ser preferiblemente un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo y un grupo aroilo, o un grupo alcoxiarbenilo, un grupo aralquiloxicarbonilo o un grupo ariloxicarboni

- lo, o un grupo sulfonilo. Cuando los grupos A y B tomados juntos forman un grupo amino-protector divalente conocido, puede ser preferiblemente un grupo alquilideno o un grupo arilideno. Ejemplos apropiados de los grupos amino-protectores monovalentes A y B incluyen un grupo alcanoilo de 2-5 átomos de carbono tal como acetilo; un grupo arilo tal como benzoilo y o-nitrobenzoilo; un grupo alcoxicarbonilo de 2-5 átomos de carbono tal como t-butoxicarbonilo y t-amiloxicarbonilo; un grupo aralcoxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y p-metoxibenciloxicarbonilo; un grupo ariloxycarbonilo tal como fenoxycarbonilo y p-metoxifenoxycarbonilo; un grupo alquilsulfonilo de 1-4 átomos de carbono tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo; un grupo arilsulfonilo tal como p-nitrobenzenosulfonilo; y un grupo aralquilsulfonilo tal como bencilsulfonilo y similares.

- Cuando los grupos A y B tomados juntos forman un grupo amino-protector divalente, puede ser preferiblemente un grupo de la fórmula $\begin{matrix} -CO \\ -CO \end{matrix} \rangle D$ o de la fórmula $=CHD$ donde D es un grupo alquilo o un grupo arilo. Es un ejemplo apropiado del grupo amino-protector divalente del tipo $\begin{matrix} -CO \\ -CO \end{matrix} \rangle D$ el ftaloilo. Es un ejemplo apropiado del grupo amino-protector divalente del tipo alquilideno o arilideno $=CHD$ aquel en el que D es un grupo alquilo tal como metilo, etilo, propilo y butilo; o un grupo arilo tal como fenilo, p-metoxifenilo, p-clorofenilo y p-nitrofenilo.

- En este paso de 1-N-acilación, se lleva mejor a cabo la reacción en un medio de reacción que comprenda un disolvente en el que sean solubles los reactivos empleados y que sea inerte a la reacción de acilación. Como disolvente para tal fin, puede emplearse el agua, tetrahidrofurano, dioxano,

dimetileter de etilenglicol, dimetilformamida, dimetilacetamida y dimetileter de propilenglicol, o una mezcla de 2 ó más de ellos. En particular, se prefiere un disolvente mezclado compuesto por agua y tetrahidrofurano. La reacción de 1-N-acilación puede llevarse a cabo del modo más conveniente a una temperatura de hasta 50°C y es deseable realizarla hasta una temperatura de 25°C.

El ácido α -hidroxi- ω -aminoalcanoico (VII) que es usado como agente de acilación en la presente invención puede estar presente bien sea en la forma racémica o bien en una forma ópticamente activa, aunque se prefiere usar un compuesto en forma de L teniendo en cuenta la actividad antibacteriana del producto final, por ejemplo, cuando se emplea ácido α -hidroxi- γ -aminobutírico (n=2) como agente de 1-N-acilación.

El producto de 1-N-acilación (VIII) es reducido posteriormente. En este paso de reducción, se convierte el grupo 6'-azido del producto de 1-N-acilación (VIII) en el grupo 6'-amino. Si está presente el grupo 5''-azido en el producto de 1-N-acilación (VIII), este grupo 5''-azido se convierte también simultáneamente en el grupo 5''-amino. La reducción del producto de 1-N-acilación (VIII) es llevada a cabo bien sea por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio, platino, níquel Raney, rodio, rutenio y níquel, o bien por tratamiento con un metal alcalino tal como metal litio y metal sodio en amoníaco líquido a una baja temperatura, por lo que el grupo 6'-azido del producto de 1-N-acilación (VIII) se convierte en el grupo 6'-amino, ocasionalmente con conversión simultánea del grupo 5''-azido en el grupo 5''-amino si el grupo 5''-azido está --

- presente inicialmente en el producto de 1-N-acilación. Cuando se efectúa este paso de reducción por reducción con hidrógeno, los grupos amino-protectores Z en las posiciones 3 y 2' así como los grupos amino-protectores A y B pueden ser retirados
5. concurrentemente por hidrogenólisis dependiendo de si la naturaleza de los grupos Z, A y B (tal como un grupo aralcoxycarbonilo) es tal que permita la disociación por hidrogenólisis: Cuando se efectúa el paso de reducción por la reducción catalítica con hidrógeno como se ha mencionado más arriba, el medio de reacción en el que tiene lugar la reducción puede comprender una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con el agua tal como dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol, dimetiléter de propilenglicol y similares. La reducción catalítica con hidrógeno puede ser llevada a cabo convenientemente a una temperatura de reacción de 0-100°C durante un tiempo de reacción de 0,5-48 horas usando un gas de hidrógeno a una presión de 1-5 atmósferas.
- 10.
- 15.

- El paso de reducción mencionado anteriormente da el producto de 6'-aminación o el producto de 6', 5''-diaminación
20. ocasionalmente con retirada simultánea del mismo de una parte o la totalidad de tales grupos hidroxilo-protectores y amino-protectores que existen en el producto de 1-N-acilación (VIII) antes citado y que son disociables por hidrogenólisis. Si el producto de 6'-aminación o el producto de 6',5''-diaminación
25. resultantes contienen todavía los grupos protectores residuales, es necesario retirar en el paso final los grupos protectores residuales. Los grupos protectores residuales pueden ser parte o la totalidad de los grupos amino-protectores A, B y Z. Por ejemplo, cuando los grupos amino-protectores residuales
30. son un grupo acilo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo triti

- lo, éstos pueden ser retirados de una manera convencional por hidrólisis usando una base o un ácido. Cuando permanece un grupo aralquiloxicarbonilo o un grupo bencilo como el grupo amino-protector residual, el mismo puede ser retirado por reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador seleccionado entre el paladio, platino, níquel Raney, rodio, rutenio y níquel. La reducción para tal fin puede llevarse a cabo de una manera similar conocida y bajo las condiciones de reacción que han sido reseñadas para el paso de reducción antes citado con vistas a la producción del producto de 6'-aminación. Un catalizador preferido para este fin es paladio sobre carbono. Cuando permanece como grupo amino-protector residual un grupo alquilsulfonilo, un grupo aralquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo, el mismo puede ser retirado de un modo conocido, por ejemplo, por fotólisis, por descomposición con radical o por descomposición reductora con un metal alcalino tal como metal sodio o metal litio en amoníaco líquido. La retirada de estos grupos sulfonilo puede efectuarse convenientemente por tratamiento con metal sodio en amoníaco líquido. Si permanece una parte o la totalidad de los grupos hidroxilo-protectores como el grupo protector residual, puede retirarse el mismo de una manera convencional dependiendo de la naturaleza del grupo hidroxilo-protector residual. Por ejemplo, si el grupo hidroxilo-protector residual es del tipo acilo, puede retirarse por hidrólisis alcalina usando hidróxido sódico acuoso, amoníaco en metanol o metilato de sodio en metanol. En general, la retirada de los grupos protectores residuales puede llevarse a cabo de una manera convencional que es conocida por los especialistas en la materia, siendo la misma dependiente y apropiada para la naturaleza de los grupos protec

tores empleados.

De este modo, se consigue el producto final de la fórmula (I) que puede purificarse de una manera conocida por un método de purificación cromatográfico usando CM-Sephadex

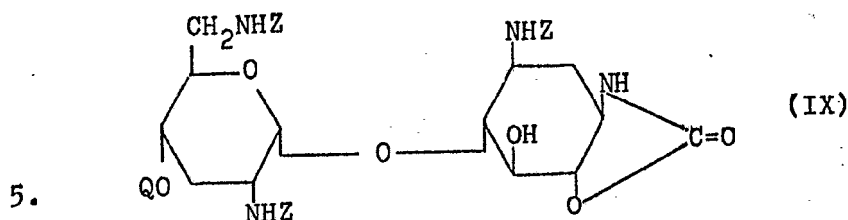
5. C-25 (un producto de Pharmacia Co., Suecia; un intercambiador de iones débil comprendiendo una red tridimensional de dextra no portadora de radicales carboximetilo como funciones de intercambio catiónico), por ejemplo. Así pues, se obtiene un producto puro de la 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-deso-
 10. xi-5-0-pentofuranosil-neamina de la fórmula (I).

- Cuando se sigue el proceso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se sintetiza la 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-0-pentofuranosilneamina de la fórmula (I) deseada, partiendo del derivado 1,6-carbamato
 15. de 3'-desoxiparomamina protegido de la fórmula (II) a través de la serie de pasos de reacción que ha sido indicada anteriormente. Mientras tanto, hemos comprobado que es también posible sintetizar el compuesto deseado de la fórmula (I) partien-
 do de un derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxineamina protegido
 20. a través de una serie similar de pasos de reacción como se ha indicado más adelante.

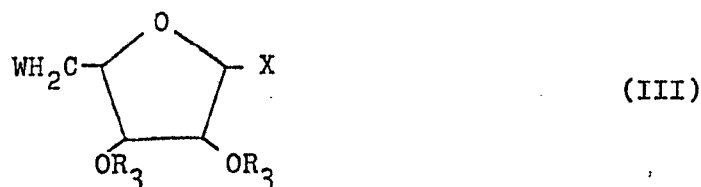
- De acuerdo con un segundo aspecto de la presente in vención, se proporciona por consiguiente un proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-
 25. -5-0-pentofuranosilneamina de la fórmula general antes citada (I), que comprende los pasos consistentes en:

hacer reaccionar un derivado 1,6-carbamato de 3'-de-
 soxineamina de la fórmula general: _____

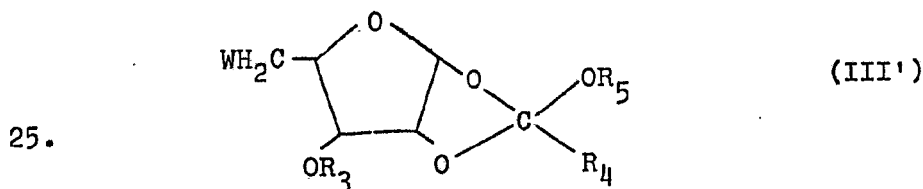
30. _____



- en la que Q es un grupo hidroxilo-protector monovalente seleccionado de un grupo alcanilo, un grupo aroilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo y un grupo aral-
10. coxicarbonilo, y Z es un grupo amino-protector seleccionado de un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo aralcoxicarbonilo, un grupo alcanilo, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo aralquilsulfonilo, con un compuesto pentofuranosilo de la --
15. fórmula general:



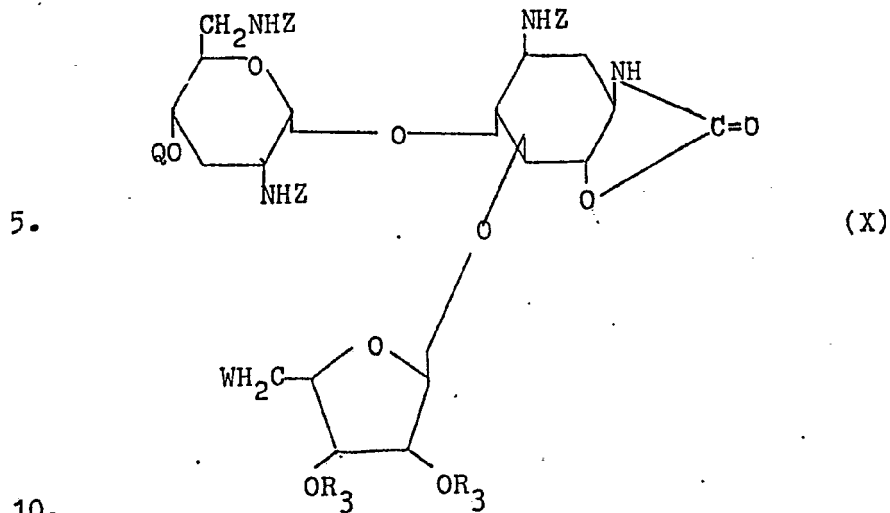
20. en la que R₃, X y W son tal como han quedado definidos anteriormente, o con un compuesto orto-éster de pentofuranosilo de la fórmula general:



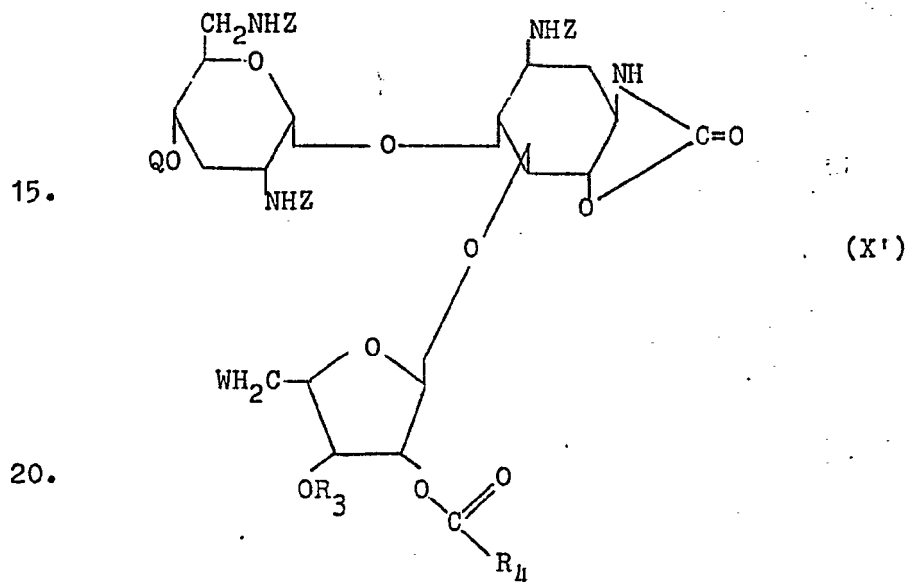
en la que R₃, R₄, R₅ y W son tal como han quedado definidos anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula general:

30.

.../...



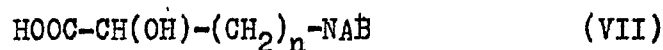
o de la fórmula:



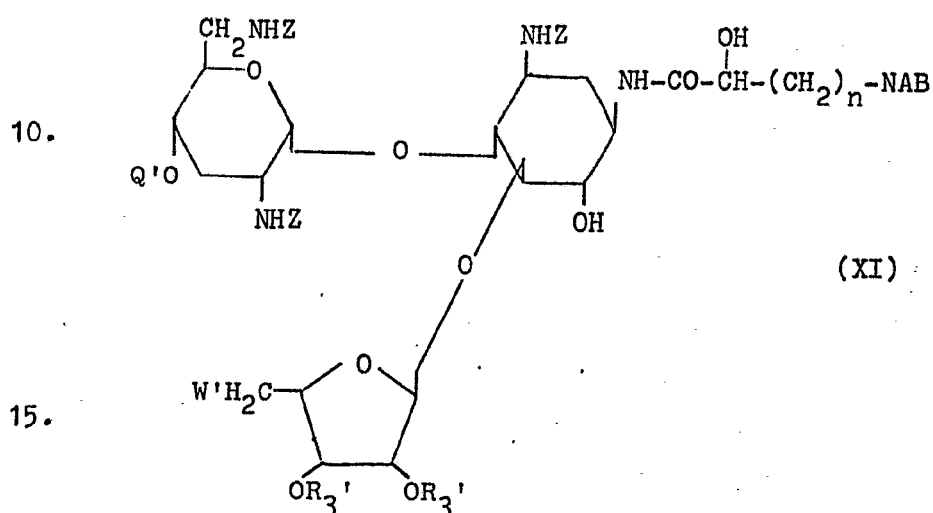
en las que R_3 , R_4 , Q, Z y W son tal como han quedado definidos anteriormente,

25. hidrolizar el compuesto de la fórmula (X) o (X') bajo condiciones básicas para fisurar el anillo 1,6-carbamato con liberación del grupo 1-amino libre y el grupo 6-hidroxi-
lo libre y con retirada simultánea de una parte o la totalidad de los grupos hidroxilo-protectores,
30. hacer reaccionar al producto de fisión del anillo

resultante, portador del grupo 1-amino libre, con un ácido α -hidroxi- W -aminoalcanoico de la fórmula general:



5. en la que n , A y B son tal como han quedado definidos anteriormente, o un equivalente funcional de dicho ácido α -hidroxi- W -aminoalcanoico para producir un producto de 1-N-acilación de la fórmula general:



- en la que A, B, Z y n son tal como han quedado definidos anteriormente, R_3' es un átomo de hidrógeno o el grupo R_3 tal como ha quedado definido anteriormente, W' es un grupo hidroxilo o el grupo W tal como ha quedado definido anteriormente, y Q' es un átomo de hidrógeno o el grupo Q tal como ha quedado definido anteriormente,

25. hacer reaccionar al producto de 1-N-acilación (XI) con un agente azidante, en caso de que el producto de 1-N-acilación (XI) contenga un grupo sulfoniloxi o un grupo halógeno como el grupo W en la posición 5' del mismo, por lo que el grupo 5'-sulfoniloxi o 5'-halógeno es reemplazado por el grupo 5'-azido, dando el producto de 5'-azidación derivado del producto de 1-N-acilación (XI),
- 30.

reducir el producto de 1-N-acilación (XI) en caso de que este producto de 1-N-acilación (XI) contenga el grupo azido como grupo W en la posición 5'' del mismo, o el producto de 5''-azidación antes mencionado, por lo que el grupo --

5. 5''-azido se convierte en el grupo 5''-amino,

y simultánea o posteriormente, o de ambos modos, -- retirar los grupos protectores residuales del producto de -- 1-N-acilación (XI) donde W' es el grupo hidroxilo o un grupo --OR₂, o del producto de reducción obtenido a partir del paso

10. de reducción antes mencionado, para obtener el producto deseado de la fórmula (I).

En relación con el proceso del segundo aspecto de la presente invención, si se desea, este proceso puede comprender además un paso adicional consistente en hacer reaccionar al compuesto (X) o (X') con un agente azidante cuando

15. el compuesto (X) o (X') contiene un grupo sulfoniloxi --OSO₂R' o un grupo halógeno como el grupo W en la posición 5'' del mismo, por lo que el grupo 5''-sulfoniloxi o grupo 5''-halógeno es reemplazado por el grupo 5''-azido. Este paso adicional es conducido justamente antes del paso de hidrólisis del

20. compuesto (X) o (X') bajo condiciones básicas para efectuar la fisión del anillo 1,6-carbamato.

Con respecto al derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxiparomamina (IX) que es usado como compuesto de partida para el

25. segundo aspecto del proceso de la presente invención, el grupo amino-protector Z presente en el mismo puede ser de la misma naturaleza que el grupo amino-protector Z del derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxiparomamina de partida (II) para --

30. usar en el proceso del primer aspecto de la presente invención. Cuando el grupo hidroxilo-protector Q para el grupo --

- 4'-hidroxilo del compuesto de partida (IX) es un grupo alcanóilo, puede ser, por ejemplo, un grupo alcanóilo de 2-5 átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo, butirilo y valerilo. Cuando el grupo Q es un grupo aróilo, puede ser, por ejemplo, benzóilo, o-nitrobenzóilo, p-nitrobenzóilo, 1-naftóilo y 2-naftóilo. Cuando el grupo Q es un grupo alcóxicarbonilo, un grupo arilóxicarbonilo o un grupo aralcoóxicarbonilo, puede estar representado generalmente por un grupo de la fórmula $-COOR_7$ donde R_7 es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo. Ejemplos apropiados de un grupo alcóxicarbonilo para Q incluyen un grupo alcóxicarbonilo de 1-4 átomos de carbono en particular, tal como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo y butóxicarbonilo. Ejemplos apropiados de un grupo arilóxicarbonilo para Q incluyen el fenóxicarbonilo. Ejemplos apropiados de un grupo aralcoóxicarbonilo para Q incluyen el bencilóxicarbonilo, p-metoxibencilóxicarbonilo, p-etoxibencilóxicarbonilo, p-clorobencilóxicarbonilo y p-nitrobencilóxicarbonilo.

- En el proceso del segundo aspecto de la presente invención, el compuesto pentofuranosilo (III) o (III') usado para ser condensado con el compuesto de partida (IX) es precisamente el mismo que el compuesto pentofuranosilo (III) o (III') para usar en el proceso del primer aspecto de la presente invención. El paso de reacción del compuesto de partida (IX) con el reactivo del compuesto de pentofuranosilo (III) o (III') en el proceso del segundo aspecto de la presente invención puede llevarse a cabo del mismo modo que en el paso correspondiente del proceso del primer aspecto de la presente invención. Así pues, puede tener lugar en un medio de reacción líquido. Como medio de reacción, puede emplearse

- cualquier disolvente orgánico en el que los reactivos sean - por lo menos parcialmente solubles y que sea inerte a la reacción de condensación, tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, nitrometano, benceno, tolueno y etiléter.
5. La reacción de condensación puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de cianuro mercurico, bromuro mercurico, carbonato de plata, óxido de plata o piridina con el fin de fomentar la reacción. La reacción puede conducirse a una temperatura comprendida entre 0 y 150°C durante un tiempo de reacción de 0,5 a 48 horas.

- El paso de condensación antes citado da el compuesto de la fórmula general (X) o (X') antes indicada, que es sometido posteriormente al paso de hidrólisis alcalina para
15. fisionar el anillo 1,6-carbamato del mismo. El producto de fisión del anillo resultante así obtenido es sometido entonces al paso de 1-N-acilación usando un ácido α -hidroxi- ω -alcanoico (VII), seguido por el paso para la retirada de los grupos protectores residuales. Estos pasos de reacción -
20. del proceso del segundo aspecto de la presente invención pueden ser realizados de la misma manera y bajo las mismas condiciones de reacción en los pasos de reacción correspondientes del proceso del primer aspecto de la presente invención, respectivamente. En el caso de que esté presente un grupo -
25. sulfoniloxi o halógeno como el grupo W en la posición 5'' del producto de 1-N-acilación (XI), es necesario no obstante llevar a cabo un paso de reacción en el que se hace reaccionar el producto de 1-N-acilación (XI) que contiene un grupo -
30. 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno con un agente azidante para reemplazar el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno por el -

- grupo 5'-azido, así como un paso de reacción donde se reduce el grupo 5'-azido en el grupo 5'-amino para dar el producto de 5'-aminación, antes de llevar a cabo el paso para la retirada de los grupos protectores residuales. Por otra parte, en caso de estar presente un grupo azido inicialmente como el grupo en la posición 5' del producto de 1-N-acilación (XI), es necesario, por consiguiente, llevar a cabo el paso de reducción de tal producto de 1-N-acilación (XI) que contiene el grupo 5'-azido donde el grupo 5'-azido se convierte en el grupo 5'-amino para dar el producto de 5'-aminación, antes de que tenga lugar el paso para la retirada de los grupos protectores residuales. De este modo, se produce la 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina deseada (I) como el producto final deseado.
15. El derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxiparomamina (II) que es empleado como compuesto de partida en el proceso del primer aspecto de la presente invención así como el derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxineamina (IX) que es empleado como el compuesto de partida en el proceso del segundo aspecto de la presente invención pueden ser preparados de tal modo que la 3'-desoxiparomamina o 3'-desoxineamina sea tratada sucesivamente con un agente alcóxicarbonilante, aralcóxicarbonilante o arilalcóxicarbonilante, con un reactivo conocido para la introducción de grupos amino-protectores y luego con hidróxido sódico o hidruro sódico de un modo similar a la preparación de tal derivado 1,6-carbamato de neamina protegido como se describe en la patente alemana O.S. NUMERO 2.350.203 publicada el 18 de Abril de 1974 (la solicitud de patente norteamericana número 402.086 ha sido publicada ahora bajo el número de patente 3.925.354 el 9 Diciembre de 1975).

Aunque el compuesto de partida (IX) para usar en el proceso del segundo aspecto de la presente invención es uno que contiene un anillo 1,6-carbamato sencillo en la molécula del mismo, hemos descubierto también que el compuesto -

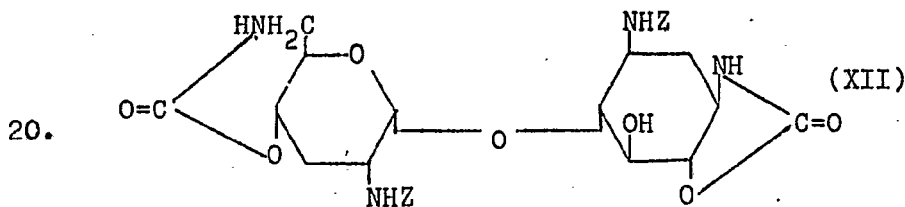
5. (I) deseado puede ser sintetizado igualmente partiendo de tal derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxineamina correspondiente de una estructura química similar pero conteniendo adicionalmente un anillo carbamato formado entre el grupo 4'-hidroxilo y el grupo 6'-amino del mismo, a través de una serie similar -

10. de pasos de reacción como se especifica más adelante.

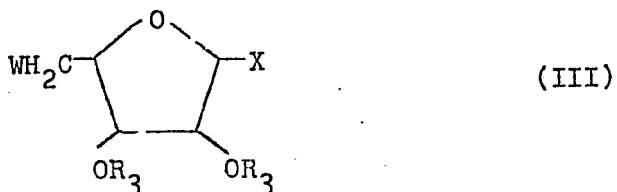
De acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención se proporciona, por consiguiente, un proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-

15. 5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula general (I), que comprende los pasos consistentes en:

hacer reaccionar un derivado 1,6; 4', 6'-dicarbamato de 3'-desoxineamina de la fórmula general:

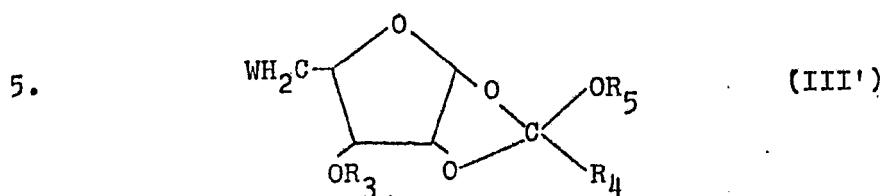


en la que Z es un grupo amino-protector como ha sido definido anteriormente, con un compuesto pentofuranosilo de la fórmula general:

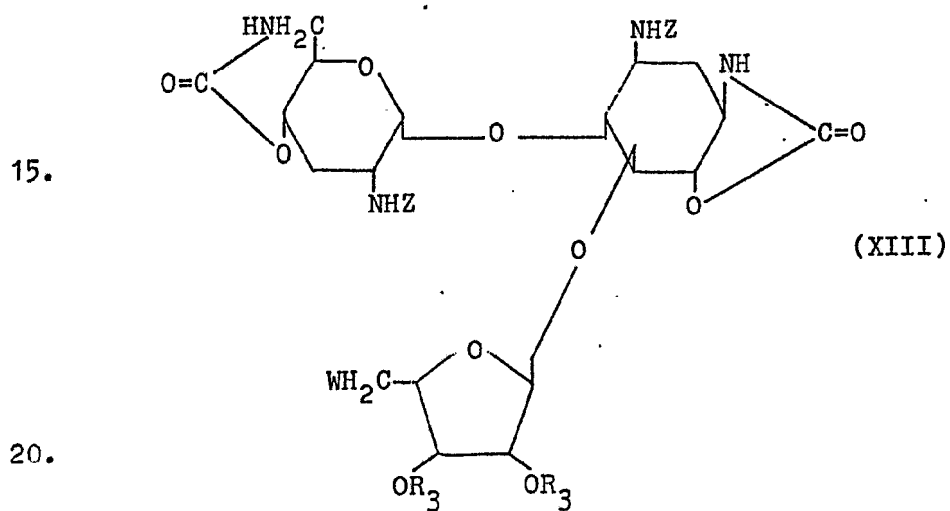
25.  (III)

30. en la que R_3 , X y W son tal como han quedado definidos ante-

riormente, o con un compuesto orto-éster de pentofuranosilo de la fórmula general:



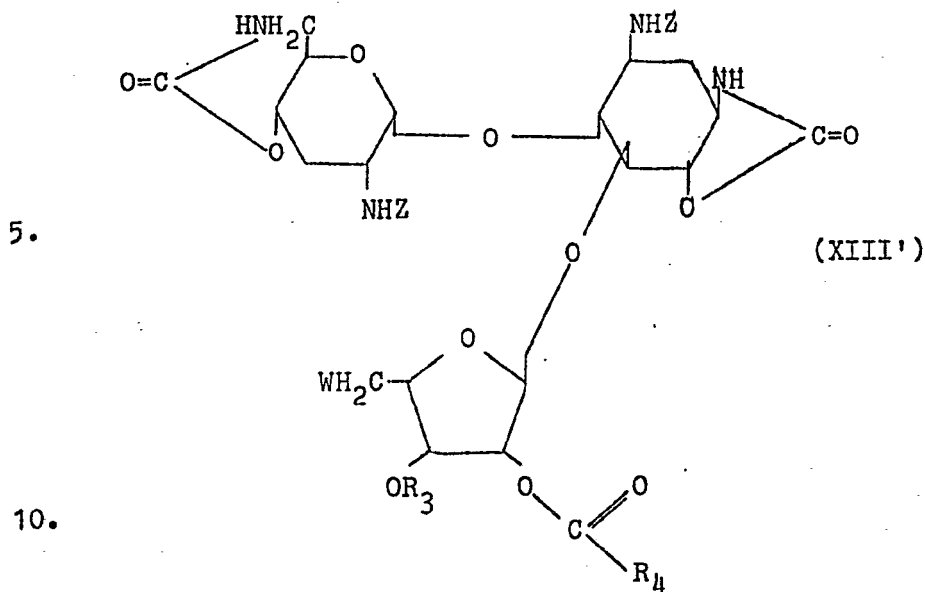
en la que R_3 , R_4 , R_5 y W son tal como han quedado definidos anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula general:



o de la fórmula:

25.

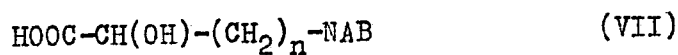
30.  .../...



en la que R_3 , R_4 , Z y W son tal como han quedado definidos -
anteriormente,

15. hidrolizar el compuesto de la fórmula (XIII) o --
(XIII') bajo condiciones débilmente básicas para fisionar --
preferencialmente el anillo 1,6-carbamato con liberación del
grupo 1-amino libre y el grupo 6-hidroxilo libre y con reti-
rada simultánea de una parte o la totalidad de los grupos hi-
droxilo-protectores,

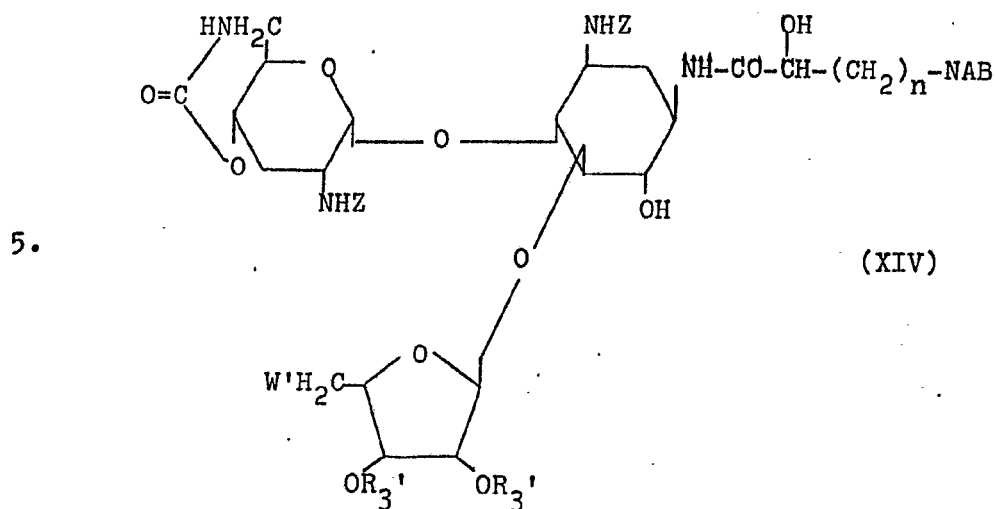
hacer reaccionar al producto de fisión del anillo
resultante, portador del grupo 1-amino libre, con un ácido -
 α -hidroxi- ω -aminoalcanoico de la fórmula general:



25. en la que n , A y B son tal como han quedado definidos ante-
riormente, o un equivalente funcional de dicho ácido α -hidro-
xi- ω -aminoalcanoico para producir un producto de 1-N-acila-
ción de la fórmula general:

30.

.../...



en la que A, B, Z y n son tal como han quedado definidos anteriormente, R_3' es un átomo de hidrógeno o el grupo R_3 tal como ha quedado definido anteriormente, y W' es un grupo hidroxilo o el grupo W tal como ha quedado definido anterior-

15. mente,

hacer reaccionar al producto de 1-N-acilación (XIV) con un agente azidante, en caso de que el producto de 1-N-acilación (XIV) contenga un grupo sulfoniloxi o halógeno como grupo W en la posición 5'' del mismo, por medio de lo cual se reemplaza el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno por el grupo 5''-azido, dando el producto de 5''-azidación derivado del producto de 1-N-acilación (XIV),

20.

reducir el producto de 1-N-acilación (XIV) en caso de que el producto de 1-N-acilación (XIV) contenga el grupo azido en la posición 5'' del mismo, o el producto de 5''-azidación mencionado anteriormente, por medio de lo cual se convierte el grupo 5''-azido en el grupo 5''-amino, dando el producto de 5''-aminación,

25.

hidrolizar el producto de 1-N-acilación (XIV) donde W' es un grupo hidroxilo o un grupo $-OR_3'$, o el producto -

30.

de 5''-aminación antes mencionado, bajo condiciones básicas para fisiónar el anillo 4', 6'-carbamato del mismo, con liberación del grupo 4'-hidroxilo libre y el grupo 6'-amino libre,

5. y simultáneamente o con posterioridad, o de ambos modos, retirar los grupos protectores residuales del producto de hidrólisis resultante del paso de hidrólisis que acaba de ser mencionado para obtener el producto deseado de la fórmula (I).
10. En relación con el proceso de este tercer aspecto de acuerdo con la presente invención, si se desea, este proceso puede comprender además un paso adicional de reacción del compuesto (XIII) o (XIII') con un agente azidante, en caso de que el compuesto (XIII) o (XIII') contenga un grupo --
15. sulfoniloxi $-OSO_2R'$ o un grupo halógeno como grupo W en la -- posición 5'' del mismo, por medio de lo cual se reemplaza -- el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno por el grupo 5''-azido. Este paso adicional es conducido justamente antes que el paso de hidrólisis del compuesto (XIII) o (XIII') bajo condi-
20. ciones débilmente básicas para efectuar la fisión selectiva del anillo 1,6-carbamato.
- Con el derivado 1,6; 4', 6'-di-carbamato de 3'-desoxineamina (XII) que es empleado como compuesto de partida en el proceso del tercer aspecto de la presente invención, el --
25. grupo amino-protector Z presente en el mismo puede ser de la misma naturaleza que el grupo Z en el compuesto 1,6-carbamato de partida (II) para usar en el proceso del primer aspecto de la presente invención. El compuesto de pentofuranosilo (III) o (III') usado para ser condensado con el compuesto --
30. 1,6; 4', 6'-di-carbamato de partida (XII) puede ser el mismo

- que es usado en el proceso del primer aspecto de la presente invención. En el proceso del tercer aspecto de la presente invención, se puede conducir el paso de condensación del compuesto 1,6; 4', 6'-di-carbamato de partida (IX) con el -
5. compuesto pentofuranosilo (III) o (III') del mismo modo y -
bajo las mismas condiciones de reacción que en el paso de -
reacción del compuesto 1,6-carbamato de partida (II) con el
compuesto pentofuranosilo (III) o (III') de acuerdo con el
proceso del primer aspecto de la presente invención. Este -
10. paso de condensación da el compuesto de la fórmula general
(XIII) o (XIII'), que es sometido posteriormente a un paso
de hidrólisis bajo condiciones débilmente básicas para efec-
tuar la fisión preferencial del anillo 1,6-carbamato de este
compuesto. Este paso de hidrólisis puede ser llevado a -
15. cabo de tal modo que se agite una solución del compuesto --
(XIII) o (XIII') en disolvente orgánico acuoso, tal como te-
trahidrofurano acuoso, dioxano acuoso o metanol acuoso, a
temperatura ambiente o más baja añadiéndole lentamente una
cantidad limitada de un reactivo débilmente alcalino tal co-
20. mo carbonato sódico o hidróxido de bario mientras se mantie-
ne la mezcla de reacción a un valor de pH comprendido entre
una alcalinidad débil y una alcalinidad ligera. De este modo,
el anillo 1,6-carbamato puede ser descompuesto o abierto el
anillo preferencialmente, ya que el 1,6-carbamato es menos
25. estable que el anillo 4', 6'-carbamato bajo las condiciones
alcalinas.

De acuerdo con el proceso del tercer aspecto de -
la presente invención, la reacción de fisión preferencial -
del anillo 1,6-carbamato del compuesto (XIII) o (XIII'') tie-
30. ne lugar en el paso de hidrólisis alcalina mencionado ante-

- riormente, acompañado de la retirada simultánea de una parte o la totalidad de los grupos hidroxilo-protectores que sean disociables por hidrólisis, de manera que se forme el derivado 4', 6'-carbamato de 3'-desoxineamina que contiene
5. el grupo 1-amino libre como el producto de fisión del anillo. Posteriormente, se hace reaccionar en un paso siguiente al derivado 4', 6'-carbamato de 3'-desoxineamina así formado con un ácido α -hidroxi- ω -amino (VII) para efectuar la 1-N-acilación dando el producto de 1-N-acilación de la fórmula (XIV). Este paso de 1-N-acilación puede ser realizado
 10. del mismo modo y bajo las mismas condiciones de reacción que en el paso de 1-N-acilación correspondiente del proceso del segundo aspecto de la presente invención. Inmediatamente después del paso de 1-N-acilación, el producto de 1-N-acilación resultante (XIV), es decir, el derivado 4', 6'-carbamato 1-N-acilado es sometido a otro paso de hidrólisis bajo condiciones básicas para fisiónar el anillo 4', 6'-carbamato restante, y este paso de hidrólisis adicional puede llevarse a cabo del mismo modo pero bajo condiciones de reacción
 20. más fuertes que en el paso de fisión del anillo 1,6-carbamato del producto de 6'-azidación en el proceso del primer aspecto de la presente invención. Este paso de hidrólisis adicional para efectuar la fisión del anillo 4', 6'-carbamato va acompañado ocasionalmente por la retirada simultánea de una parte o la totalidad de los grupos protectores residuales y va seguido, si es necesario, por un paso de retirada de todos los grupos protectores restantes para dar el producto final deseado (I). En caso de que el producto de 1-N-acilación (XIV) contenga un grupo sulfoniloxi o halógeno
 30. como grupo W en la posición 5' del mismo es entonces neces

- rio, no obstante, llevar a cabo tal paso de reacción en el que se hace reaccionar al producto de 1-N-acilación (XIV) - que contiene el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno con un agente azidante para reemplazar el grupo 5''-sulfoniloxi o
5. 5''-halógeno por el grupo 5''-azido, así como un paso de -- reacción en el que se reduce el producto de 5''-azidación -- así derivado para convertir el grupo 5''-azido en el grupo 5''-amino, dando el producto de 5''-aminación, antes de -- efectuar el paso para la retirada de los grupos protectores
10. residuales para dar el producto final deseado (I). Por otra parte, en caso de que esté presente inicialmente el grupo -- azido como el grupo W en la posición 5'' del producto de -- 1-N-acilación (XIV), es necesario conducir el paso de reduc-
15. ción del producto de 1-N-acilación (XIV) portador del grupo 5''-azido de tal modo que se reduzca el grupo 5''-azido en el grupo 5''-amino para dar el producto de 5''-aminación si milarmente, y este paso puede efectuarse antes de que tenga lugar el paso para retirar los grupos protectores residua--
20. les. Todos estos pasos de reacción del proceso del tercer -- aspecto de la presente invención pueden realizarse de la -- misma manera que en los pasos de reacción correspondientes de los procesos del primer y/o segundo aspecto de la presente invención. De este modo, se obtiene igualmente la 1-N-
25. (α -hidroxi- ω -aminoalcancil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosil- neamina de la fórmula (I) como producto final deseado.

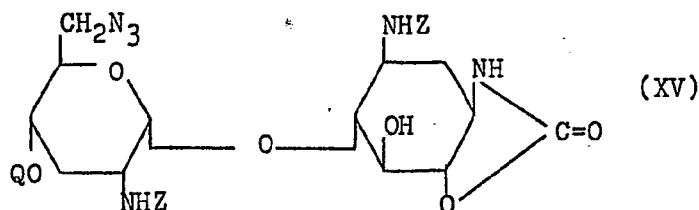
Igualmente, hemos descubierto que se puede sinteti zar el compuesto deseado de la fórmula (I) siguiendo otra -- vía partiendo también de tal derivado 1,6-carbamato de 3'-de soxineamina que sea sustancialmente correspondiente al deri

30. vado de 3'-desoxineamina (IX) para usar como compuesto de --

- partida en el proceso del segundo aspecto de la presente in vención pero cuyo grupo 6'-amino haya sido reemplazado por el grupo 6'-azido, cuando se conduce una serie similar de - pasos de reacción a los del proceso del segundo aspecto de
5. la presente invención, con tal de que se introduzca un paso adicional de reducción del grupo 6'-azido en el grupo 6'-amino en una etapa apropiada después del paso de condensación con el compuesto de pentofuranosilo (III) o (III').

- De acuerdo con el cuarto aspecto de la presente
10. invención se proporciona, por consiguiente, un proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula general antes citada (I), que comprende los pasos consistentes en:

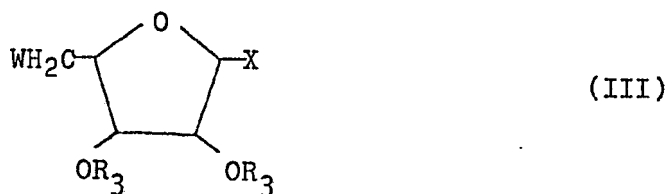
- hacer reaccionar a un derivado 1,6-carbamato de -
15. 6'-azido-6'-desamino-3'-desoxineamina de la fórmula general:



20.

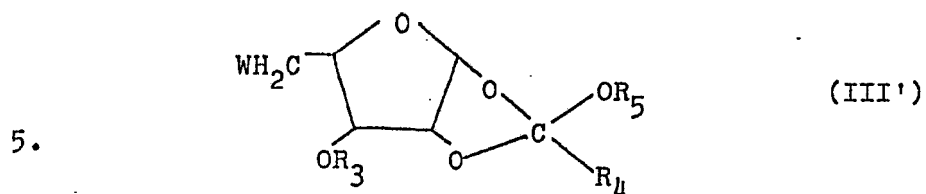
en la que Q es un grupo hidroxilo-protector tal como ha sido definido anteriormente, y Z es un grupo amino-protector tal como ha sido definido anteriormente, con un compuesto - pentofuranosilo de la fórmula general:

25.



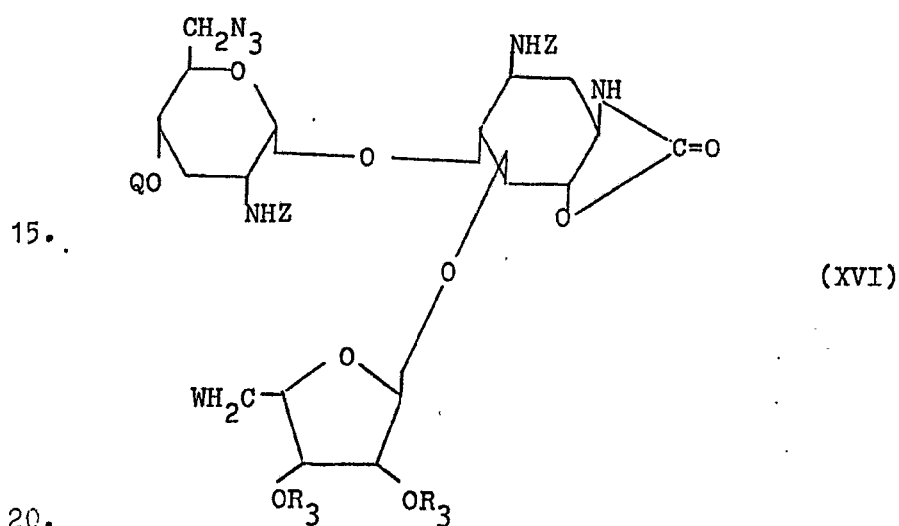
- en la que R₃, X y W son tal como han quedado definidos ante
30. riormente, o con un compuesto orto-éster de pentofuranosilo

de la fórmula general:



en la que R_3 , R_4 , R_5 y W son tal como han quedado definidos anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula ge-

10. neral:

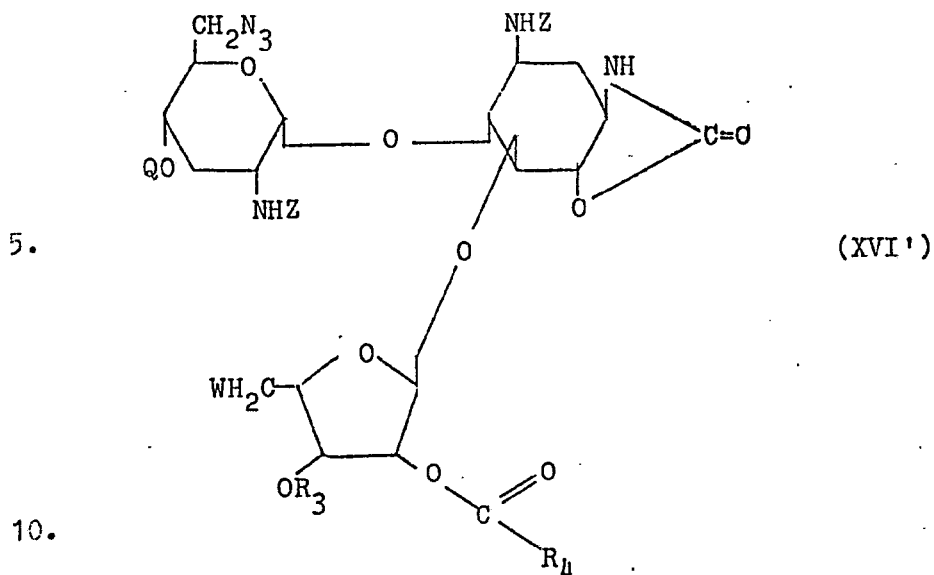


o de la fórmula general:

25.

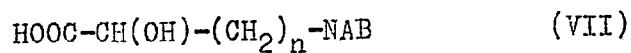
30.

.../...



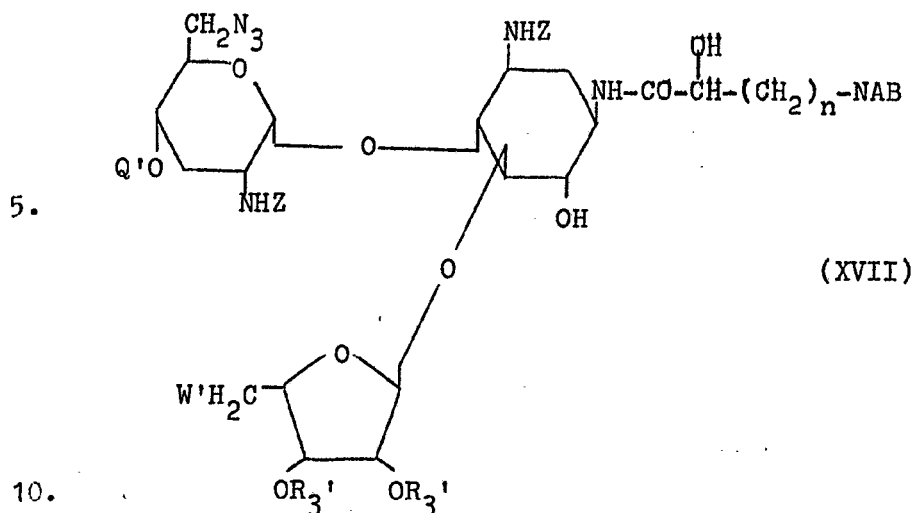
en las que R_3 , R_4 , Z y W son tal como han quedado defini--
 dos anteriormente, hidrolizando el compuesto de la fórmula
 (XVI) o (XVI') bajo condiciones básicas para fisionar el -
 15. anillo 1,6-carbamato con liberación del grupo 1-amino libre
 y el grupo 6-hidroxilo libre y con retirada simultánea de -
 una parte o la totalidad de los grupos hidroxilo-protecto--
 res,

hacer reaccionar al producto de fisión del anillo
 20. resultante portador del grupo 1-amino libre con un ácido --
 α -hidroxi- ω -aminoalcanoico de la fórmula general:



en la que n , A y B son tal como han quedado definidos ante-
 riormente, o un equivalente funcional de dicho ácido α -hi-
 25. droxi- ω -aminoalcanoico para dar un producto de 1-N-acila--
 ción de la fórmula general: _____

30. _____ ..//...



en la que A, B, Z y n son tal como han quedado definidos anteriormente, R_3' es un átomo de hidrógeno o el grupo R_3 tal como ha sido definido anteriormente, Q' es un átomo de hidrógeno o el grupo Q tal como ha sido definido anteriormente, y W' es un grupo hidroxilo o el grupo W tal como ha sido definido anteriormente,

hacer reaccionar al producto de 1-N-acilación -- (XVII) con un agente azidante, en caso de que el producto, de 1-N-acilación (XVII) contenga un grupo sulfoniloxi o halógeno como grupo W en la posición 5'' del mismo, por lo que el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno es reemplazado por el grupo 5''-azido, dando el producto de 5''-azidación derivado del producto de 1-N-acilación (XVII),

reducir el producto de 1-N-acilación (XVII) o el producto de 5''-azidación mencionado anteriormente, por lo que el grupo 6'-azido se convierte en el grupo 6'-amino, -- con reducción simultánea del grupo 5''-azido en el grupo -- 5''-amino si está presente el grupo 5''-azido,

y simultánea o posteriormente, o de ambos modos,

retirar los grupos protectores residuales del producto de reacción resultante para obtener el producto deseado de la fórmula (I).

5. En relación con el proceso del cuarto aspecto de acuerdo con la presente invención, si se desea, este proceso puede comprender también un paso adicional de reacción del compuesto (XVI) o (XVI') con un agente azidante cuando el compuesto (XVI) o (XVI') contiene un grupo sulfoniloxi -OSO₂R' o un grupo halógeno como grupo W en la posición 5'' del mismo, por lo que el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno es reemplazado por el grupo 5''-azido. Este paso adicional es conducido justamente antes que el paso de hidrólisis del compuesto (XVI) o (XVI') bajo condiciones básicas para efectuar la fisión del anillo 1,6-carbamato.

15. El derivado 1,6-carbamato de 6'-azido-6'-desamino-3'-desoxineamina (XV) que es usado como compuesto de partida en el proceso del cuarto aspecto de la presente invención puede ser preparado, por ejemplo, por hidrólisis de un compuesto 1,6-carbamato de 3'-desoxiparomamina (II) que es empleado como compuesto de partida en el proceso del primer aspecto de la presente invención, en ácido acético acuoso para retirar el grupo hidroxilo-protector divalente Y, haciendo reaccionar al producto resultante con cloruro de tosilato para tosilar selectivamente el grupo 6'-hidroxilo, y haciendo reaccionar posteriormente al grupo éster de 6'-tosilato con azida de sodio para su conversión en el grupo 6'-azido, acilando el grupo 4'-hidroxilo libre con un agente acilante para proteger el grupo 4'-hidroxilo.

30. Con el compuesto 6'-azido (XV) que es empleado como compuesto de partida para el proceso del cuarto aspecto

- de la presente invención, el grupo amino-protector Z presente en el mismo puede ser de la misma naturaleza que el grupo Z del compuesto 1,6-carbarnato de 3'-desoxiparomamina de partida (II) usado en el proceso del primer aspecto de la presente invención. El grupo hidroxilo-protector Q presente en el mismo puede ser también de la misma naturaleza que el grupo Q del compuesto 1,6-carbarnato de 3'-desoxineamina de partida (IX) usado en el proceso del segundo aspecto de la presente invención. El paso de reacción del compuesto de
5. partida (XV) con el compuesto de pentofuranosilo (III) o (III') para la condensación puede conducirse de acuerdo con el proceso del cuarto aspecto de la presente invención del mismo modo y bajo las mismas condiciones de reacción que en el paso de condensación correspondiente del proceso
10. del segundo aspecto de la presente invención, de tal modo que se produzca el compuesto (XVI) o (XVI'). El compuesto (XVI) o (XVI') es sometido entonces a un paso de hidrólisis para fisiónar el anillo 1,6-carbarnato, y este paso de hidrólisis puede llevarse a cabo del mismo modo y bajo las mismas
15. condiciones de reacción que en el paso correspondiente del proceso del segundo aspecto de la presente invención.

- El producto de fisión del anillo portador del grupo 1-amino libre así formado es sometido entonces a los pasos sucesivos de reacción con un α -hidroxi- ω -aminoácido
20. (VII) para la 1-N-acilación, de reducción del grupo 6'-azido en el grupo 6'-amino y de retirada de los grupos protectores residuales, pudiendo llevarse a cabo generalmente la totalidad de estos pasos del mismo modo y bajo las condiciones de reacción que los pasos correspondientes del proceso
30. del primer aspecto de la presente invención, respectivamente.

- En caso de que el producto de 1-N-acilación (XVII) contenga un grupo sulfoniloxi o un grupo halógeno como grupo W en la posición 5'' del mismo, es necesario, no obstante, llevar a cabo un paso de reacción en el que se hace reaccionar a tal
5. producto de 1-N-acilación (XVII) que contiene el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno con un agente azidante para reemplazar el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno por el grupo 5''-azido, y este paso de 5''-azidación puede realizarse -- del mismo modo y bajo las mismas condiciones de reacción --
 10. que en el paso de azidación correspondiente del proceso del primer aspecto de la presente invención. Este paso de 5''-azidación puede preceder al paso de reducción para la conversión del grupo 6'-azido en el grupo 6'-amino. Cuando el producto de 1-N-acilación (XVII) sufre el paso de reducción --
 15. para la conversión del grupo 6'-azido en el grupo 6'-amino, puede reducirse también concurrentemente el grupo 5''-azido en el grupo 5''-amino, si está presente en el compuesto -- (XVII). Esto es válido también cuando el producto de 5''-azidación, tal como se deriva del producto de 1-N-acilación --
 20. portador inicialmente de un grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno, es sometido al paso de reducción. De este modo, se obtiene la 1-N-(α -hidroxi-W-aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula (I) como producto final deseado de acuerdo también con el proceso del cuarto as
 25. pecto de la presente invención.

Como ejemplos del producto final deseado de la fórmula (I) tal como es producido por los procesos de la presente invención, puede mencionarse los siguientes compuestos en particular:

(1) Compuesto nº 1: 1-N-((RS)-3-amino-2-hidroxi-pro-

- pionil)-3'-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilneamina. Es un nuevo compuesto que es un polvo cristalino incoloro que no tiene punto de fusión definido. Actividad óptica $[\alpha]_D^{20} + 25,5^\circ$ (c 1, agua).
5. (2) Compuesto nº 2: 1-N-((S)-3-amino-2-hidroxi-propionil)-3'-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilneamina. Es un nuevo compuesto que es un polvo cristalino incoloro que no tiene punto de fusión definido. Actividad óptica $[\alpha]_D^{20} + 21^\circ$ (c 1, agua).
10. (3) Compuesto nº 3: 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxi-butiril)-3'-desoxi-5-O- α -L-arabinofuranosilneamina. Este es también un nuevo compuesto que es un polvo cristalino incoloro que no tiene punto de fusión definido. Actividad óptica $[\alpha]_D^{20} + 29^\circ$ (c 1, agua).
15. (4) Compuesto nº 4: 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxi-butiril)-5-O-(5-amino-5-desoxi- β -D-xilofuranosil)-3'-desoxineamina. Este es un nuevo compuesto que es un polvo cristalino incoloro que no tiene punto de fusión definido. Actividad óptica $[\alpha]_D^{23} + 26^\circ$ (c 1, agua).
20. (5) Compuesto nº 5: 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxi-butiril)-3'-desoxi-5-O- β -D-ribofuranosilneamina. Este es un compuesto que es ya conocido como 3'-desoxibutirosina B.
25. (6) Compuesto nº 6: 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxi-butiril)-3'-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilneamina. Este es un compuesto que es ya conocido como 3'-desoxibutirosina A.
- Estos compuestos particulares, es decir las 1-N-
30. (α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosil---

- neaminas de acuerdo con la fórmula general antes citada (I) tienen una actividad antibacteriana útil contra una gran variedad de bacterias, incluyendo las bacterias gram-negativas y las bacterias gram-positivas. Los espectros antibacterianos de estos compuestos aparecen en la Tabla I que sigue. La concentración inhibidora mínima (M.I.C.) (mcg/ml) de estos compuestos contra varios organismos fue determinada por un método de dilución en serie standard a una temperatura de incubación de 37°C, realizándose la estimación después de 18 horas de incubación para cada organismo de ensayo, con la excepción de que el tiempo de incubación fue de 48 horas para el Mycobacterium smegmatis. El medio de incubación usado fue agar nutriente.

15.

20.

25.

30.

pasa a Tabla I ../.

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

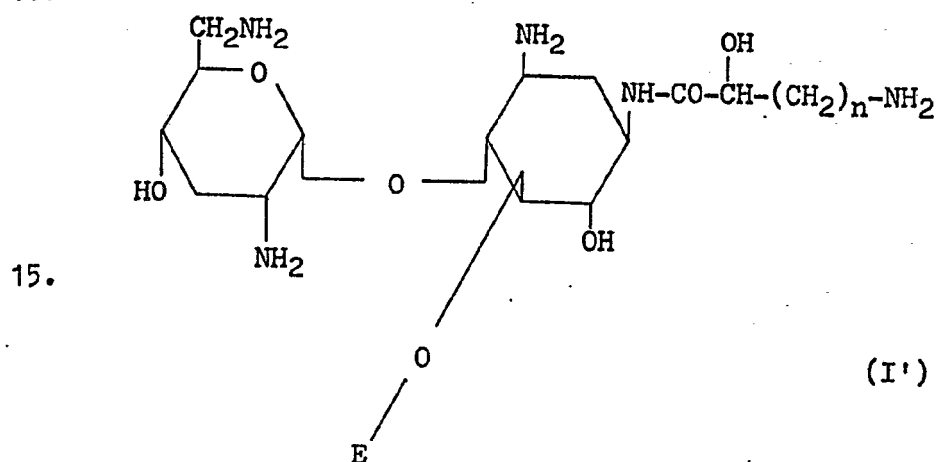
TABLA I

M.I.G. (mcg/ml)

Organismos de ensayo	Compues to no 1	Compues to no 2	Compues to no 3	Compues to no 4	Compuesto no 5 (3'-desoxibutirina B)	Compuesto no 6 (3'-desoxibutirina A)
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	3.12	1.56	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Sarcina lutea</i> FCI 1001	25	25	25	3.12	25	25
<i>Bacillus subtilis</i> B-558	1.56	0.78	0.2	0.2	< 0.2	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> FCI 602	1.56	1.56	0.39	0.39	0.39	0.39
" " tipo 22, No. 3038	1.56	0.78	0.78	0.2	0.39	0.78
<i>Salmonella typhosa</i> T-63	1.56	0.78	0.78	0.2	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> H1HJ	1.56	0.39	0.39	0.2	0.2	0.39
" " K-12	1.56	1.56	0.39	0.39	0.39	0.39
" " K-12 ML 1629	3.12	1.56	0.39	0.78	0.39	0.78
" " K-12 ML 1630	3.12	3.12	0.78	0.78	1.56	0.78
" " K-12 ML 1410	6.25	3.12	0.78	0.78	0.78	1.56
" " K-12 ML 1410 R81	3.12	3.12	1.56	0.78	0.78	0.78
" " K-12 IA 290 R55	3.12	0.78	1.56	0.39	0.78	0.78
" " K-12 LA 290 R56	1.56	0.78	0.39	0.78	0.39	0.39
" " K-12 LA 290 R64	1.56	0.78	0.2	0.39	0.2	0.2
" " K-12 W677	3.12	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39
" " K-12 JR66/W677	6.25	3.12	0.78	0.2	1.56	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	12.5	12.5	12.5	3.12	3.12	3.12
" " No. 12	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
" " GN 315	25	25	25	3.12	25	25
" " TI-13	12.5	12.5	6.25	3.12	12.5	12.5
" " 99	12.5	6.25	3.12	3.12	3.12	3.12
<i>Proteus rettgeri</i> GN 311	3.12	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78
" " GN 466	0.39	0.39	0.2	0.2	< 0.2	0.2
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607						

Dado que algunos compuestos específicos entre los compuestos que son representados por la fórmula general (I) antes citada, tal como son producidos por los procesos mencionados anteriormente de la presente invención, son nuevos compuestos como se ha mencionado más arriba, se proporciona, de acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, y como nuevo compuesto, una 1-N-(α -hidroxi- ω -aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la siguiente fórmula general (I'):

10.



15.

20. en la que E es un grupo β -D-xilofuranosilo, un grupo α -L-arabinofuranosilo o un grupo 5-amino-5-desoxi- β -D-xilofuranosilo, y n es un entero de 1 ó 2, con tal que E sea un grupo β -D-xilofuranosilo cuando n es 1 y con tal que E sea un grupo α -L-arabinofuranosilo o 5-amino-5-desoxi- β -D-xilofuranosilo cuando n es 2, y una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma.

25.

Los nuevos compuestos de la fórmula (I') de acuerdo con el quinto aspecto de la presente invención son activos contra las bacterias gram-positivas, bacterias gram-negativas y bacterias ácido-resistentes y son de baja toxicidad.

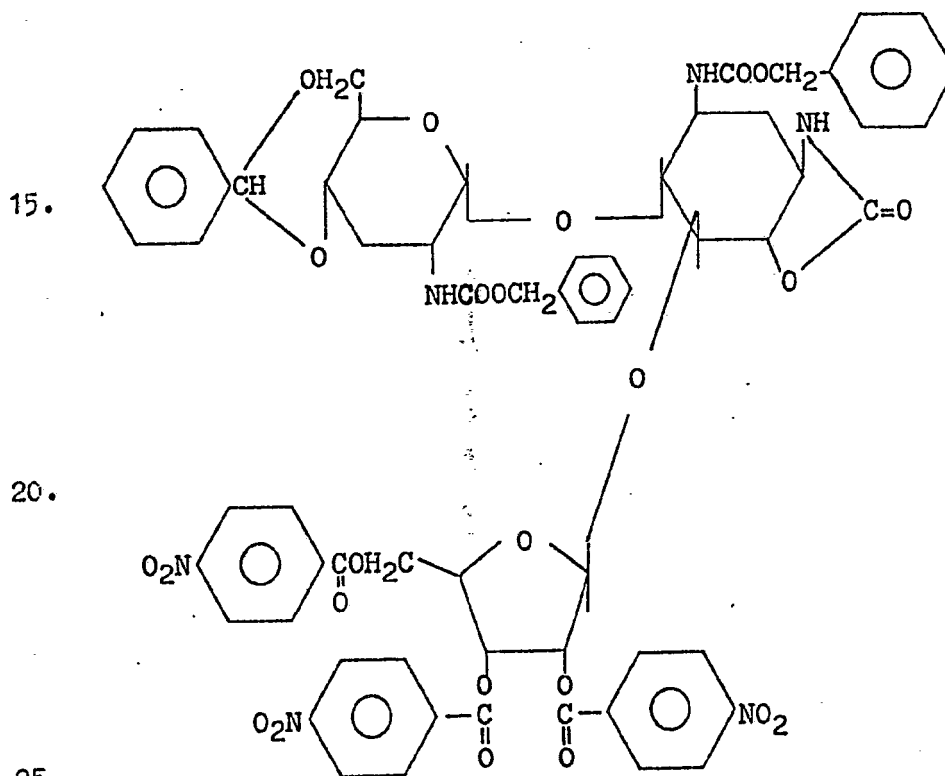
30.

- ya que muestran un valor LD_{50} de más de 200 mg/kg por inyección intravenosa en los ratones. Los nuevos compuestos de la fórmula (I') pueden ser administrados por vía oral, intraperitoneal, intravenosa o intramuscular usando cualquier forma farmacéutica conocida en la especialidad para tal administración y de un modo similar a las kenamicinas. Son ejemplos de formas farmacéuticas para administración oral los polvos, cápsulas, tabletas, jarabe, y similares. Son dosis apropiadas de los presentes compuestos para el tratamiento eficaz de las infecciones bacterianas las comprendidas entre 0,25 y 3 gr por persona y día cuando se administran por vía oral. Los nuevos compuestos de la presente invención pueden ser administrados también por inyección intravenosa a una dosis de 50-300 mg por persona de 2 a 4 veces al día. Son ejemplos de la sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del nuevo compuesto de fórmula (I') de acuerdo con la presente invención, el clorhidruro, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, oxalato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato y similares.
20. De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica antibacteriana para tratar las infecciones bacterianas en un animal vivo, comprendiendo una cantidad antibacterialmente eficaz de un compuesto de la fórmula general (I') antes citada o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- Esta invención es ilustrada adicionalmente por medio de los ejemplos que siguen, de los que los ejemplos 1 a 30. 3 representan el proceso del primer aspecto de esta invención,

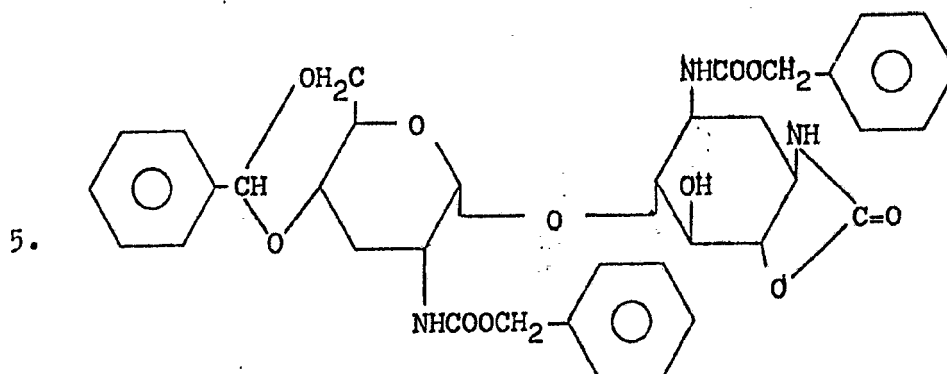
los ejemplos 4 a 6 representan el proceso del segundo aspecto, el ejemplo 7 representa el proceso del tercer aspecto, los ejemplos 8 a 12 representan el proceso del cuarto aspecto de esta invención y los ejemplos 13 a 21 ilustran algunos ejemplos de la preparación de los materiales de partida a usar para los procesos de esta invención.

Ejemplo 1

(a) Preparación de 1,6-carbamato de 4', 6'-O-bencilideno-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3'-desoxi-5-O-(2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoil- β -D-ribofuranosil) paromamina de la fórmula:



se suspendió 1,6-carbamato de 4',6'-O-bencilideno-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3'-desoxiparomamina (508 mg) que fue preparado como en el ejemplo 13 dado más adelante y que tiene la fórmula:



10. en diclorometano anhidro (15 ml), al que se añadió después -- sulfato cálcico anhidro (3 gr) y cianuro mercuríco (1 gr) -- y posteriormente se añadió bromuro de 2,3,5-tri-O-(p-nitro--benzoil)-O-ribofuranosilo (1,5 gr) que fue preparado como en el ejemplo 20, y se agitó vigorosamente la mezcla durante la noche para efectuar la reacción de condensación. La materia
15. insoluble de la mezcla de reacción fue separada por filtra--ción y bien lavada con diclorometano. El filtrado fue combina--do con el líquido de lavado y la mezcla así combinada fue la--vada con una solución saturada de carbonato de hidrógeno só--dico y agua, sucesivamente, y secada sobre sulfato sódico an--
20. hidro y sometida posteriormente a destilación para retirar el disolvente. El residuo de destilación fue purificado por cro--matografía de columna de gel de sílice usando acetato de clo--roformetilo (3:1 en volumen) como revelador. El eluado fue --
25. recogido en fracciones de 3 ml, y las fracciones que conte--nián el compuesto del título fueron combinadas entre sí y --concentradas hasta la sequedad.

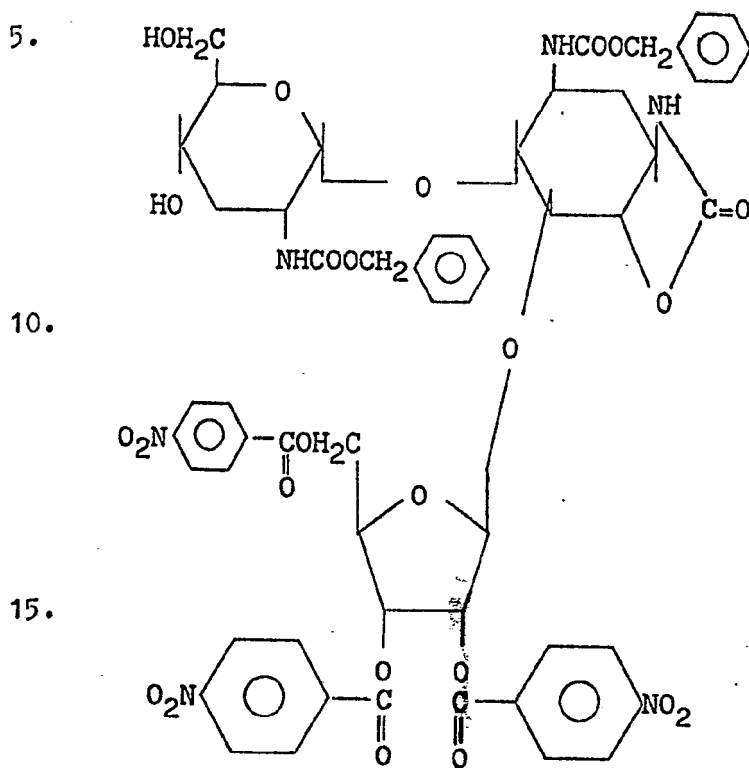
Rendimiento 625 mg; $[\alpha]_D^{20} + 26^\circ$ (c 1, cloroformo)

Análisis elemental:

Calculado para $C_{62}H_{56}N_6O_{24}$: C 58,67; H 4,45; N 6,62%

30. Hallado: C 58,61; H 4,38; N 6,58%

(b) Preparación de 1,6-carbamato de 3,2'-di-N-bencilo-xicarbonil-3'-desoxi-5-O-(2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoil- β -D-ribofuranosil) paromamina de la fórmula:

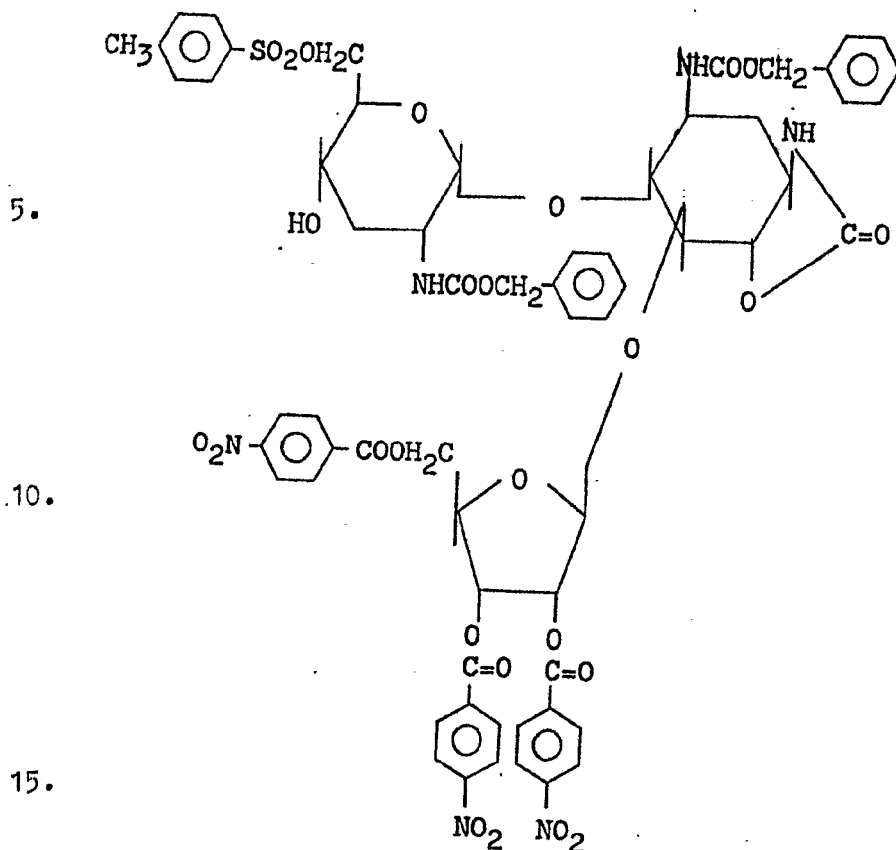


20. El compuesto obtenido en el paso (a) que precede - (500 mg) fue disuelto en ácido acético acuoso al 70% y la solución fue calentada a 80°C durante una hora. El disolvente fue separado por destilación bajo una presión reducida y el residuo fue disuelto en cloroformo. La solución de cloro-

25. formo fue lavada con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada para retirar el disolvente, dando el compuesto del título bajo forma sólida. Rendimiento 380 mg.

(c) Preparación de 1,6-carbamato de 3,2'-di-N-bencilo-xicarbonil-3'-desoxi-5-O-(2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoil- β -D-ribofuranosil)-6'-O-tosilparomamina de la fórmula:

30.



El compuesto obtenido en el paso (b) que precede -
 (750 mg) fue disuelto en piridina (15 ml), a lo que se añaa--
 20. dió cloruro de p-toluenosulfonilo a -10°C y se dejó reposar
 a la mezcla durante la noche a -10°C . Se añadió una pequeña
 cantidad de agua a la solución, que fue concentrada posterior
 mente para dar un jarabe. El jarabe fue disuelto en clorofor
 mo, y la solución fue lavada a su vez con solución de sulfato
 25. de hidrógeno potásico 0,4 N, solución de carbonato de hi-
 drógeno sódico saturado y agua, secada sobre sulfato sódico
 anhidro y concentrada hasta la sequedad. El residuo sólido -
 fue purificado por cromatografía sobre columna de gel de sí-
 lico usando cloroformo-acetato de etilo (3:1 en volumen) co-
 30. mo revelador. El eluado fue recogido en fracciones de 3 ml,

y las fracciones que contenían el compuesto del título fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad. --

Rendimiento 633 mg; $[\alpha]_D^{20} + 4^\circ$ (c 0,4; cloroformo)

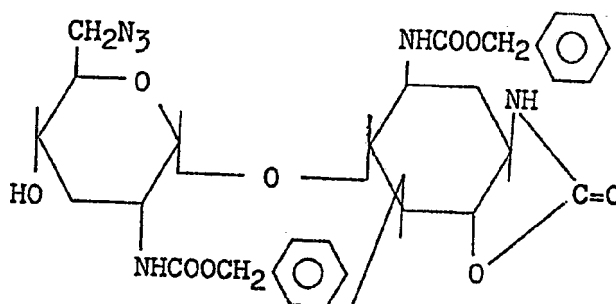
Análisis elemental:

5. Calculado para $C_{62}H_{58}N_6O_{26}S$: C 55,77; H 4,38; N 6,29; S 2,40%

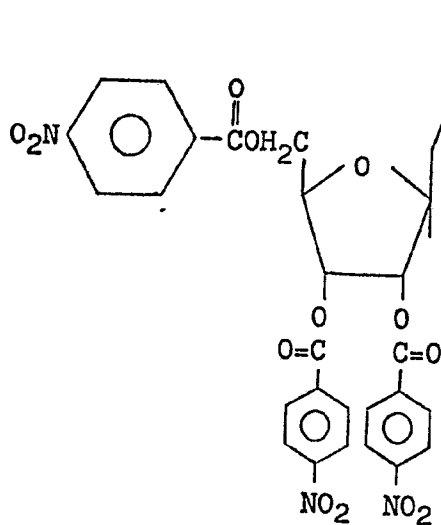
Hallado : C 55,63; H 4,29; N 6,03; S 2,18%

(d) Preparación de 1,6-carbamato de 5'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3',6'-didesoxi-5-O-(2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoil- β -D-ribofuranosil)paromamina de la fórmula:

10.



15.



20.

25.

El compuesto obtenido en el paso (c) que precede - (627 mg) fue disuelto en dimetilformamida anhidra (12 ml), a lo que se añadió azida de sodio (500 mg) y la mezcla fue agitada a 60°C durante 7 horas. La mezcla de reacción fue filtra

da y el filtrado fue separado por destilación bajo una presión reducida. El residuo fue bien lavado con agua, secado y disuelto en dioxano. La solución fue filtrada y el filtrado fue concentrado por destilación para retirar el disolvente,

5. dando el compuesto del título en forma sólida.

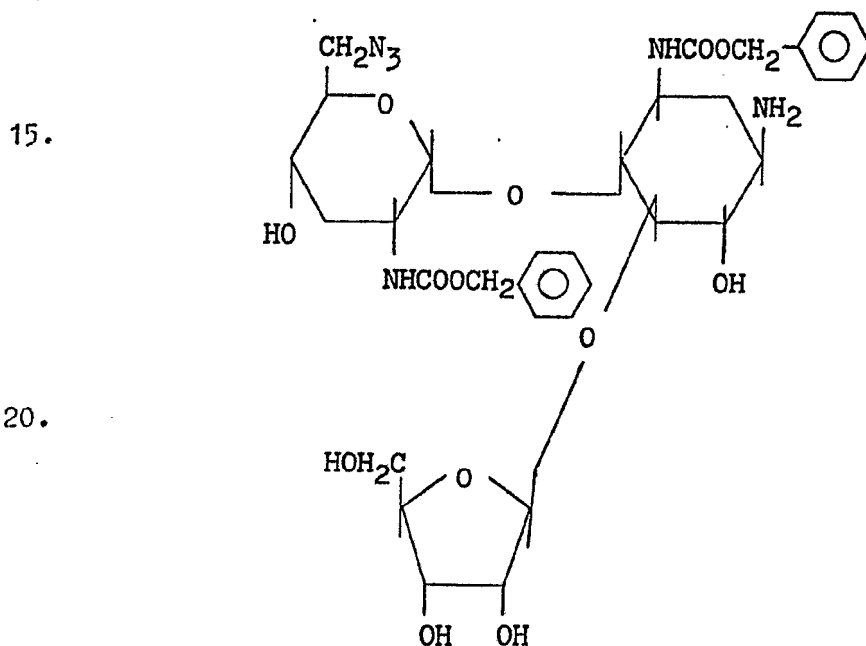
Rendimiento 430 mg; $[\alpha]_D^{20} + 6,5^\circ$ (c 0,8, cloroformo)

Análisis elemental:

Calculado para $C_{55}H_{51}N_9O_{23}$: C 54,77; H 4,26; N 10,45%

Hallado: C 54,62; H 4,11; N 10,77%

10. (e) Preparación de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonyl-3',6'-didesoxi-5-O- β -D-ribofuranosilparomamina de la fórmula:



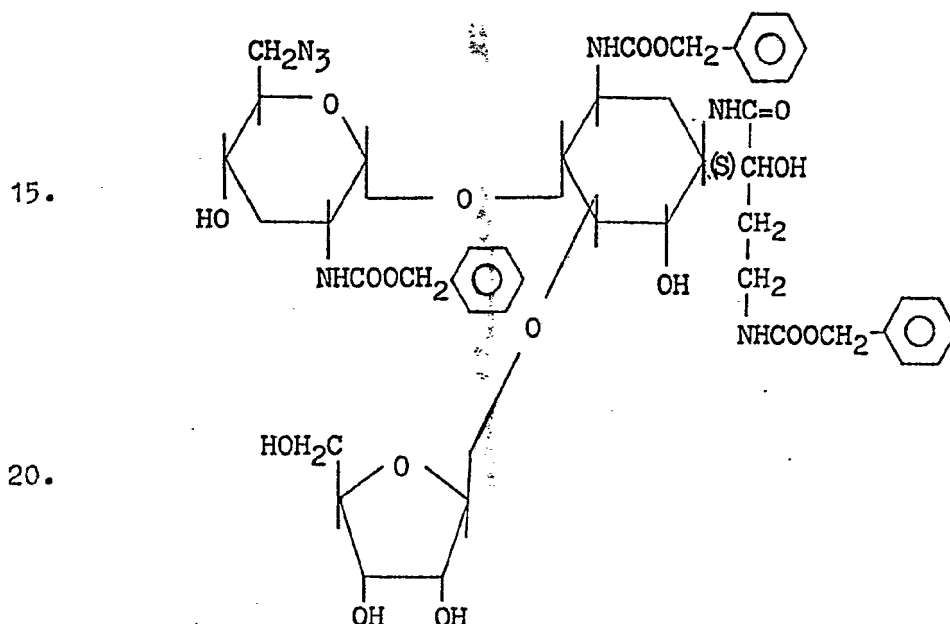
25. El compuesto obtenido en el paso (d) que precede - (410 mg) fue disuelto en dioxano (20 ml). La solución fue calentada a 60°C, a lo que se añadió lentamente solución de hidróxido de bario 0,1 N durante 3 horas. Se sopló dióxido de carbono dentro de la solución para depositar un precipitado.

30. El precipitado fue separado por filtración dejando el filtra

do que fue posteriormente concentrado hasta la sequedad. El residuo sólido fue disuelto en dioxano y la solución fue -- filtrada. El filtrado fue concentrado entonces hasta la sequedad, dando el compuesto del título bajo forma sólida. El espectro infrarrojo de este compuesto reveló bandas de absorción a 2.100 cm^{-1} (grupo azido) y 1.700 cm^{-1} .

(f) Preparación de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-1-N-((S)-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxi-butiril)-3',6'-didesoxi-5-O- β -D-ribofuranosilparomamina de la fórmula:

10.



25. El compuesto obtenido en el paso (e) que precede - (50 mg) fue disuelto en tetrahidrofurano (0,8 ml), a lo que se añadió éster de N-hidroxi-succinimida de ácido (S)-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxi-butírico (32 mg) y trietilamina - (10 mg) y se permitió a la mezcla producir la reacción de --

30. 1-N-acilación a temperatura ambiente durante una hora. La --

mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado hasta la sequedad. El residuo fue disuelto en cloroformo y la solución fue lavada con sulfato de hidrógeno potásico 0,4 N y luego con solución de carbonato de hidrógeno sódico saturado y secada sobre sulfato sódico anhidro.

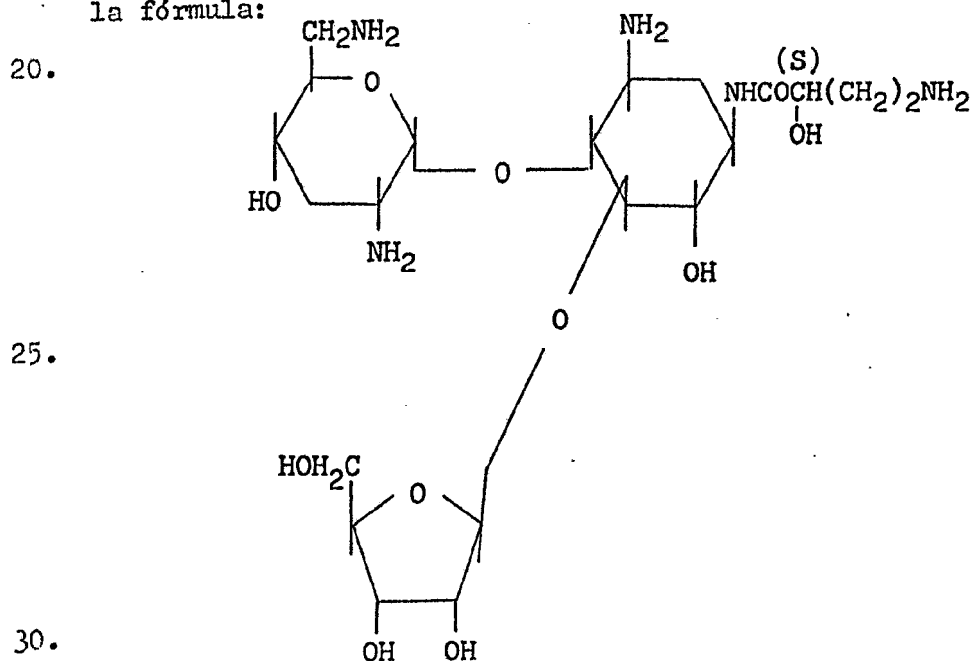
Después de la filtración, se concentró el filtrado hasta la sequedad, y se reveló el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando cloroformo-metanol (10:1 en volumen) como revelador. El eluado fue recogido en fracciones de 3 ml, y las fracciones que contenían el compuesto del título fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando el compuesto del título. Rendimiento 24 mg; $[\alpha]_D^{22} + 18,5^\circ$ (c 0,3, cloroformo),

Análisis elemental:

15. Calculado para $C_{45}H_{57}N_7O_{17}$: C 55,84; H 5,94; N 10,13%

Hallado : C 55,62; H 5,81; N 9,95%

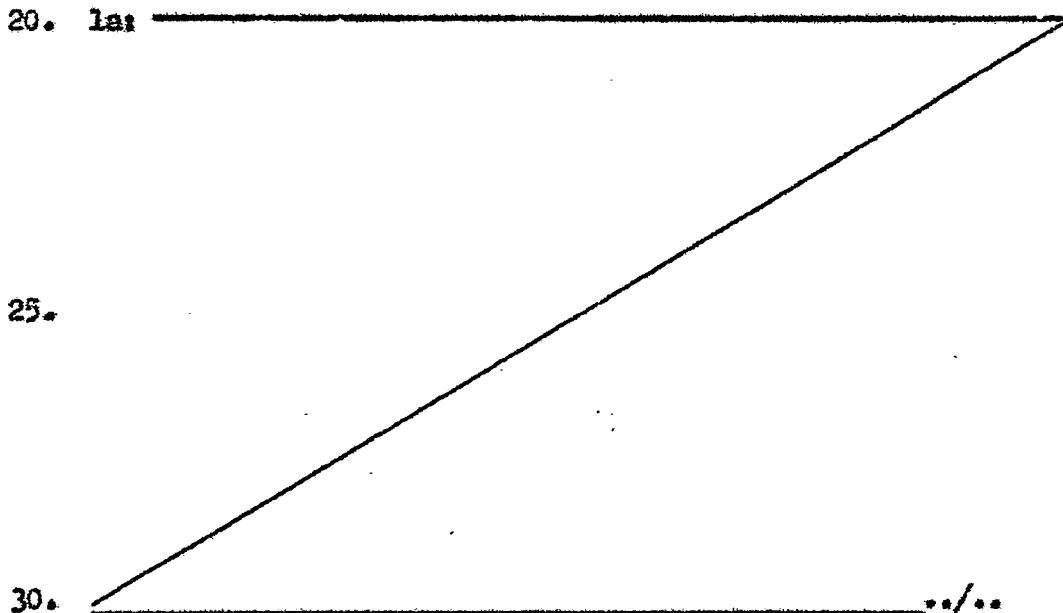
(g) Preparación del compuesto final, 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxi-3'-desoxi-5-O-β-D-ribofuranosilneamina de la fórmula:

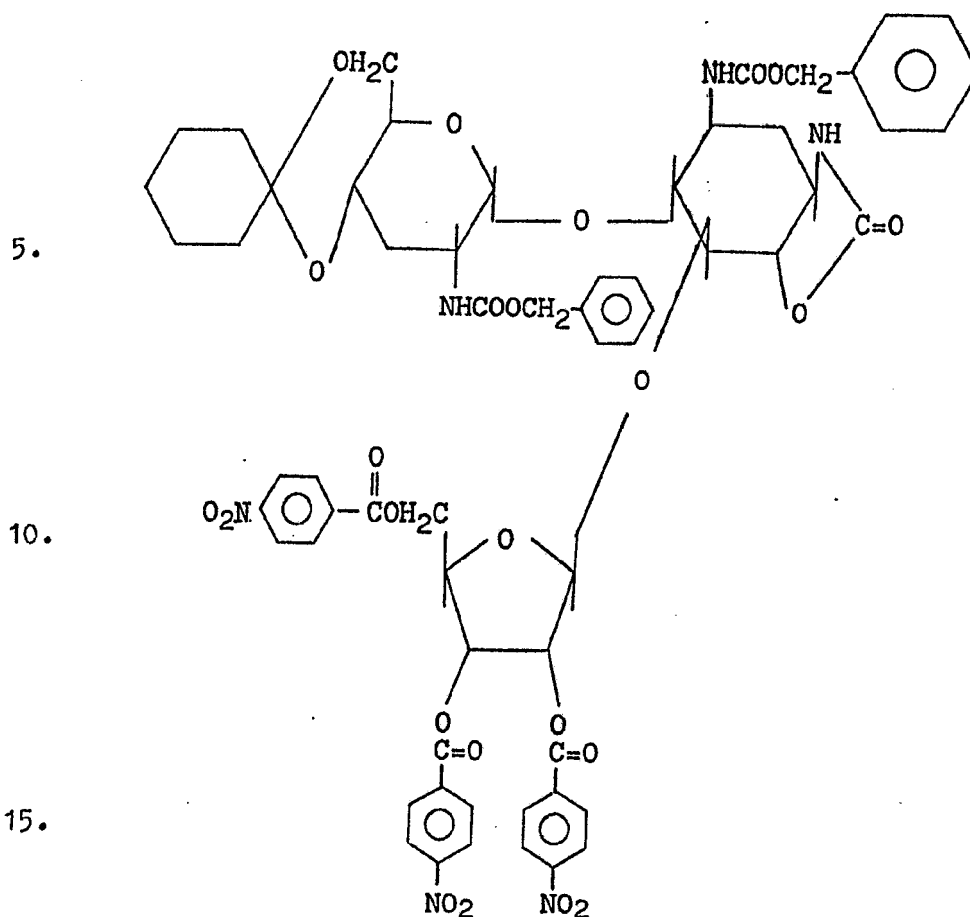


- El compuesto obtenido en el paso (f) que precede - (34 mg) fue disuelto en dioxano (0,6 ml), a lo que se añadió agua (0,4 ml) y luego ácido acético (una gota), y se sometió la mezcla a la reducción con hidrógeno en presencia de negro de paladio como catalizador. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado hasta la sequedad, dando polvo. El polvo fue disuelto en agua y la solución fue cromatografiada en una columna de un intercambiador de cationes débil, CM-Sephadex C-25 (un producto comercial de Pharmacia Co., Suecia) por revelado con amoníaco acuoso mientras se incrementaba la concentración del amoníaco de 0,1 N a 0,4 N. Las fracciones activas que contenían el compuesto deseado fueron recogidas y concentrada, dando el compuesto del título bajo forma sólida. Rendimiento 10 mg; $[\alpha]_D^{23} + 26,3^{\circ}$ (c 1, agua).

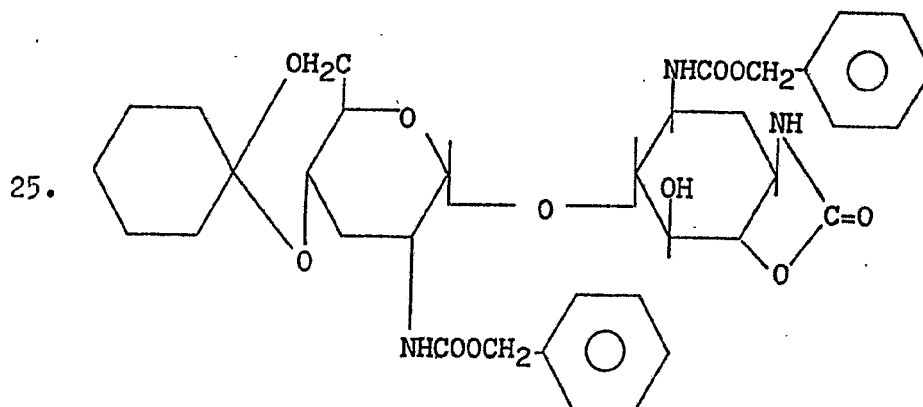
Ejemplo 2

- (a) Preparación de 1,6-carbamato de 3,2'-di-N-benciloxycarbonil-4',6'-O-ciclohexilideno-3'-desoxi-5'-O-(2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoil- β -D-ribofuranosil) paromamina de la fórmula:





se suspendió 1,6-carbato de 3,2'-di-N-benciloxi-carbonil-4',6'-O-ciclohexilideno-3'-desoxiparomamina (505 mg) que fue preparado como en el ejemplo 15 indicado más adelante y que tiene la fórmula:



30. en diclorometano anhidro (15 ml). Se le hizo reaccionar con

bromuro de 2,3,5-tri-O-(p-nitrobenzoil)-D-ribofuranosilo y - se trató posteriormente del mismo modo que en el ejemplo 1 - (a) para dar el compuesto del título bajo forma sólida. Rendimiento 611 mg; $[\alpha]_D^{20} + 10^{\circ}$ (c 1, cloroformo)

5. Análisis elemental:

Calculado para C H N O : C 58,09; H 4,80; N 6,66%
61 60 6 24
Hallado : C 57,83; H 4,92; N 6,58%

(b) El compuesto obtenido en el paso (a) que precede - (500 mg) fue disuelto en ácido acético acuoso al 70% y la solución fue calentada a 85°C durante 10 horas. La mezcla de - 10. reacción fue tratada del mismo modo que en el ejemplo 1 (b), dando el compuesto, 1,6-carbamato de 3,2'-di-N-benciloxycarbonil-3'-desoxi-5-O-(2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoil-β-D-ribofuranosil) paromamina. Rendimiento 350 mg;

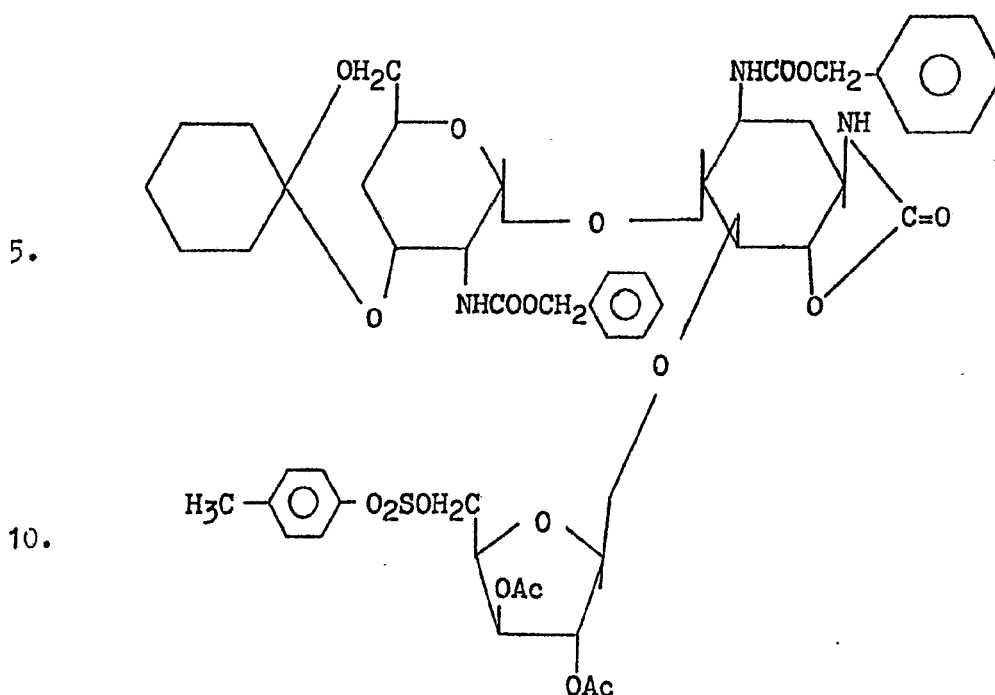
15. El compuesto así obtenido fue tratado del mismo modo que en el ejemplo 1 (c), (d), (e), (f) y (g), dando como producto final 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxi-butiril)-3'-desoxi-5-O-β-D-ribofuranosilneamina.

Ejemplo 3

20. (a) Preparación de 1,6-carbamato de 5-O-(2,3-di-O-acetil-5-O-(p-toluenosulfonil)-β-D-xilofuranosil)-3,2'-di-N-benciloxycarbonil-4',6'-O-ciclohexiliden-3'-desoxiparomamina de la fórmula:

25..

30.



Se suspendió 1,6-carbamato de 3,2'-di-N-benciloxi
 15. carbonil-4',6'-O-ciclohexiliden-3'-desoxiparomamina (1,36 gr),
 que es igual que el compuesto usado en el ejemplo 2 (a), en
 diclorometano anhidro (25 ml), a lo que se añadió sulfato --
 cálcico anhidro (2,6 gr) y cianuro mercuríco (2,6 gr) y lue-
 go se añadió bromuro de 2,3-di-O-acetil-5-O-(p-toluenosulfo-
 20. nil)-D-xilofuranosilo (2,9 gr) que fue preparado como en el
 ejemplo 21 indicado más adelante. La mezcla fue agitada vigo-
 rosamente durante la noche para efectuar la reacción de con-
 densación. La materia insoluble fue separada por filtración
 y bien lavada con diclorometano. El filtrado fue combinado -
 25. con dicho líquido de lavado, lavado con agua, secado sobre -
 sulfato sódico anhidro y sometido a destilación para retirar
 el disolvente. El residuo resultante fue purificado por cro-
 matografía sobre columna de gel de sílice usando cloroformo-
 etanol (30:1 en volumen) como revelador. El eluado fue reco-
 30. gido en fracciones de 3 ml, y las fracciones que contenían el

compuesto del título fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad. Rendimiento 1,28 gr; $[\alpha]_D^{23} + 8^\circ$ (c 1, cloroformo)

Análisis elemental:

5. Calculado para $C_{51}H_{61}N_3O_{19}S$: C 58,22; H 5,84; N 3,99; S 3,05%
Hallado : C 58,13; H 5,59; N 3,83; S 2,88%

(b) Preparación de 1,6-carbamato de 5-O-(2,3-di-O-acetil-5-O-(p-toluenosulfonil)- β -D-xilofuranosil)-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-4',6'-O-ciclohexiliden-3'-desoxiparomamina.

10. El compuesto obtenido en el paso (a) que precede - (1,05 gr) fue disuelto en ácido acético al 70% y la solución resultante fue calentada a 65°C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue tratada entonces del mismo modo que en el ejemplo 1 (b) para dar el compuesto del título. Rendimiento

15. 920 mg; $[\alpha]_D^{23} + 13^\circ$ (c, 1, cloroformo)

(c) Preparación de 1,6-carbamato de 5-O-(2,3-di-O-acetil-5-O-p-toluenosulfonil- β -D-xilofuranosil)-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3'-desoxi-6'-O-p-toluenosulfonilparomamina.

- El compuesto obtenido en el paso (b) que precede -
20. (1,1 gr) fue disuelto en piridina (20 ml), a lo que se añadió entonces cloruro de p-toluenosulfonilo (690 mg) bajo enfriamiento a -10°C y la mezcla fue dejada en reposo durante la noche a -10°C. La mezcla de reacción fue tratada entonces -- del mismo modo que en el ejemplo 1 (c). La purificación del

25. producto fue efectuada por cromatografía sobre columna de -- gel de sílice usando cloroformo-etanol (30:1 en volumen) como revelador. El eluado fue recogido en fracciones de 3 ml y las fracciones que contenían el compuesto del título fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando

30. el compuesto del título. Rendimiento 7,91 mg; $[\alpha]_D^{23} + 5^\circ$ --

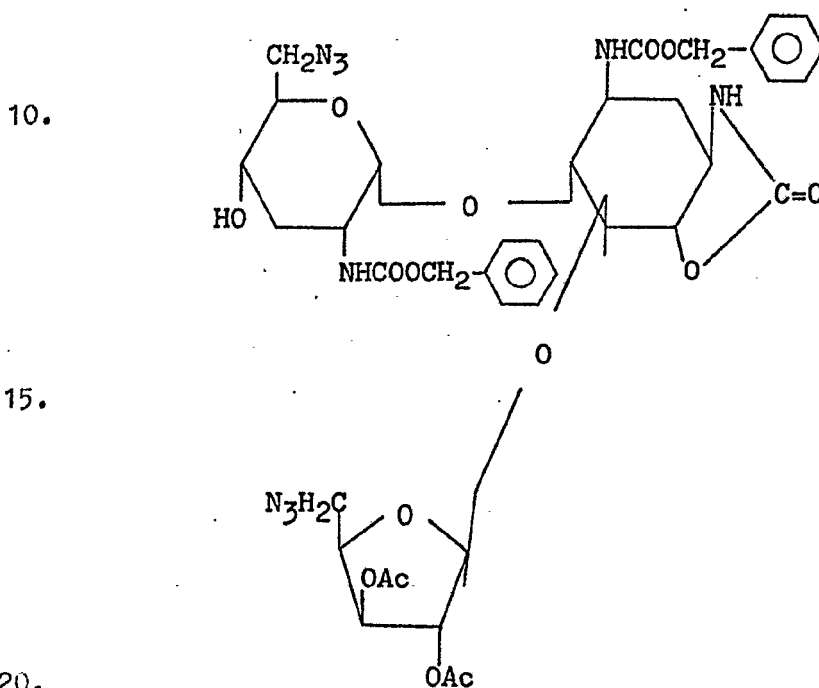
(c 1, cloroformo)

Análisis elemental:

Cálculado para $C_{52}H_{59}N_3O_{21}S_2$: C 55,46; H 5,28; N 3,73; S 5,69%

Hallado : C 55,36; H 5,31; N 3,54; S 5,78%

5. (d) Preparación de 1,6-carbamato de 5-O-(2,3-di-O-acetil-5-azido-5-desoxi- β -D-xilofuranosil)-6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3',6'-di-desoxiparomamina de la fórmula:



25. El compuesto obtenido en el paso (d) que precede - (563 mg) fue disuelto en dimetilformamida anhidra (11 ml), a lo que se añadió entonces azida de sodio (280 mg) y la mezcla resultante fue agitada a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue tratada entonces del mismo modo que en el ejemplo 1 (d) para dar el compuesto del título. Rendimiento 417 mg; $[\alpha]_D^{23} + 10^\circ$ (c 1, cloroformo)

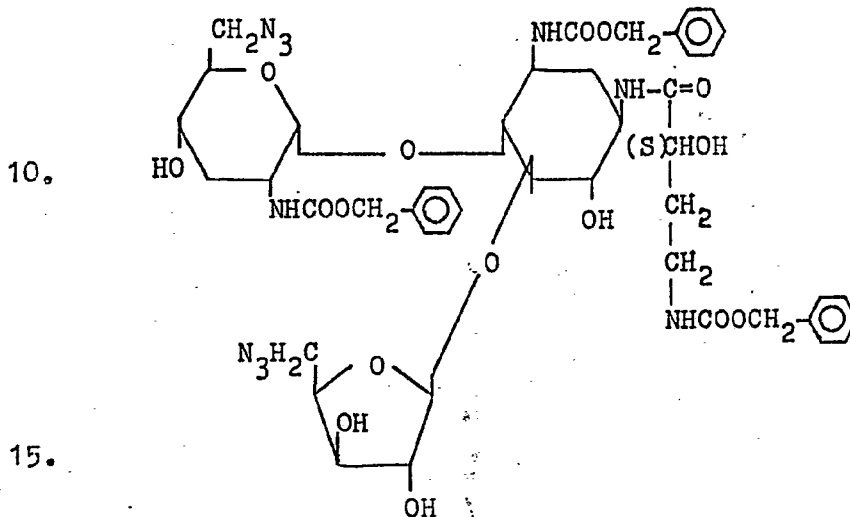
Análisis elemental:

Calculado para $C_{38}H_{45}N_9O_{15}$: C 52,59; H 5,23; N 14,53%

30. Hallado : C 52,30; H 5,22; N 14,65%

(e) Preparación de 5-O-(5-azido-5-desoxi- β -D-xilofuranosil)-6'-azido-1-N-((S)-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxi-butiril)-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3', 6'-di-desoxiparomina de la fórmula:

5.



El compuesto obtenido en el paso (d) que precede -
 (260 mg) fué disuelto en dioxano (12 ml); a lo que se añadió
 20. lentamente solución de hidróxido de bario 0,1 N (15 ml) duran-
 te 2 horas a 60°C. Se sopló entonces dióxido de carbono den-
 tro de la mezcla produciéndose así la precipitación. El preci-
 pitado así depositado fué separado por filtración y el filtra-
 do fué concentrado hasta la sequedad. La materia sólida así -
 25. obtenida fué disuelta en dioxano y la solución fué filtrada y
 el filtrado concentrado. El residuo obtenido fué disuelto en
 tetrahidrofurano (3 ml), a lo que se añadió trietilamina (50
 mg) y luego se añadió éster de N-hidroxisuccinimida de ácido
 (S)-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxi-butírico (157 mg) bajo
 30. enfriamiento con hielo y se dejó reaccionar a la mezcla a tem

peratura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fué tratada entonces y purificada del mismo modo que en el ejemplo 1 (f). El eluado de la cromatografía de columna fué recogido en fracciones de 3 ml. y las fracciones que contenían el compuesto del título fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando el compuesto del título. Rendimiento 165 mg; $[\alpha]_D^{23} + 11^\circ$ (c 1, cloroformo).

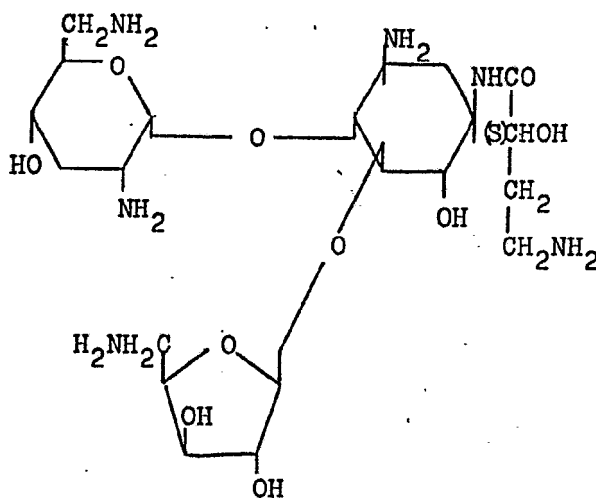
Análisis elemental:

Calculado para $C_{45}H_{56}N_{10}O_{16}$: C 54,43; H 5,68; N 14,11%

10. Hallado : C 54,39; H 5,53; N 13,90%

(f) Preparación del compuesto final, 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxibutiril)-5-O-(5-amino-5-desoxi- β -D-xilofuranosil)-3'-desoxineamina de la fórmula:

15.



20.

25.

El compuesto obtenido en el paso (e) que precede (99 mg) fué disuelto en dioxano (2 ml), a lo que se añadió entonces agua (0,5 ml) y ácido acético (dos gotas) y la mezcla fué sometida a reducción con hidrógeno en presencia de negro de paladio como catalizador. La mezcla de reacción fué tratada

30.

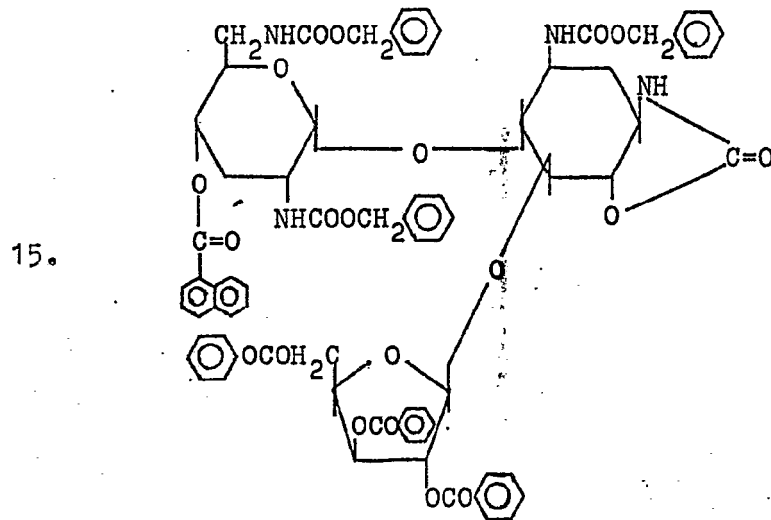
entonces del mismo modo que en el ejemplo 1 (g). Las fracciones activas que contenían el compuesto deseado derivadas por cromatografía fueron recogidas y concentradas, dando el compuesto del título.

5. Rendimiento 38 mg; $[\alpha]_D^{23} + 26^\circ$ (c 1, agua).

Ejemplo 4

(a) Preparación de 1,6-carbamato de 5-O-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-3,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3'-desoxi-4'-O- α -naftoilneamina de la fórmula:

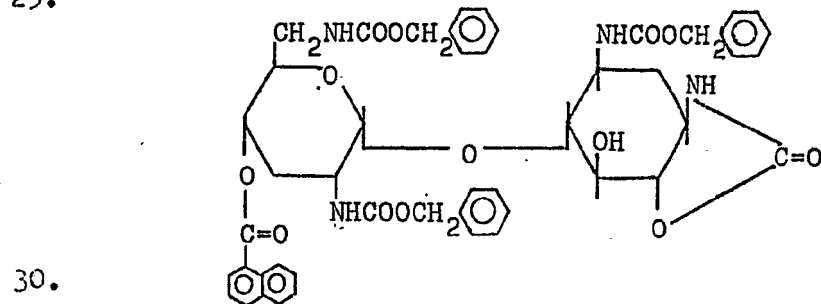
10.



20.

se suspendió 1,6-carbamato de 3,2'-6'-tri-N-benciloxicarbonil-3'-desoxi-4'-O- α -naftoilneamina (83 mg) que fué preparado como en el ejemplo 16 indicado más adelante y que tiene la fórmula:

25.



- en diclorometano anhidro (1 ml) y se añadió a la suspensión sulfato cálcico anhidro (400 ml), cianuro mercurico (170 mg) y luego una solución de bromuro de tri-O-benzoil-D-xilofuranosilo (0,3 ml) en diclorometano anhidro (2 ml) bajo agitación. La mezcla fué agitada vigorosamente durante la noche para efectuar la reacción. La mezcla de reacción fué filtrada para retirar de ella las materias insolubles y se lavó perfectamente con diclorometano. El filtrado fué combinado con los líquidos de lavado y la mezcla fué lavada con solución de carbonato de hidrógeno sódico saturado y luego con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y sometida a destilación para retirar el disolvente. El residuo fué purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando cloroformo-acetato de etilo (2:1 en volúmen). El eluado fué recogido en fracciones de 1 ml y las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando el compuesto del título.

Rendimiento 78 mg; $[\alpha]_D^{20} + 16,3^{\circ}$ (c 1, cloroformo)

Análisis elemental:

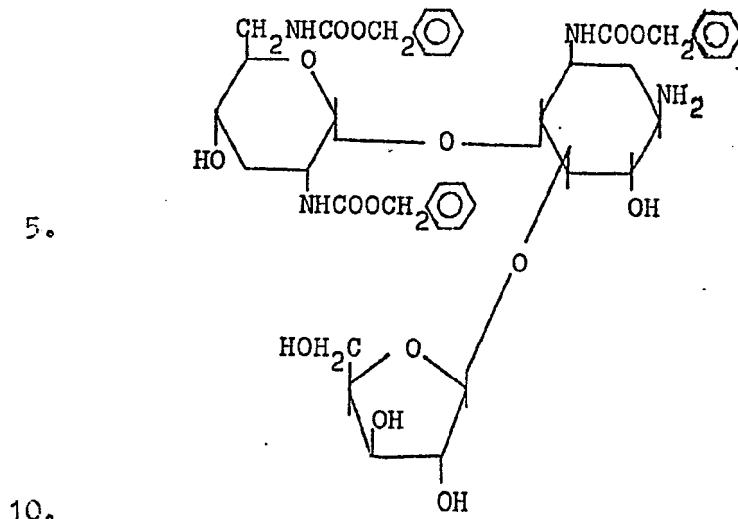
20. Calculado para $C_{74}H_{68}N_4O_{20}$: C 66,66; H 5,14; N 4,20%
Hallado : C 66,46; H 5,38; N 4,19%

(b) Preparación de 3,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3',6'-dideoxi-5-O- β -D-xilofuranosilparomamina de la fórmula:

25.

. . . / . . .

30.



El compuesto obtenido en el paso (a) que precede -
 fué disuelto en dioxano (3 ml) y a la solución resultante, ca
 lentada a 60°C, se añadió lentamente solución de hidróxido de
 bario 0,1 N (3,3 ml) bajo agitación durante 3 horas. Se sopló
 entonces dióxido de carbono dentro de la mezcla produciéndose
 así la precipitación. El precipitado fué separado por filtra-
 ción y el filtrado fué concentrado hasta la sequedad. El resi-
 duo sólido fué disuelto en dioxano y la solución fué filtrada.
 El filtrado fué concentrado para dar el compuesto del título.

20. Rendimiento 45 mg.

(c) Preparación del compuesto final, 1-N-((S)-4-amino-2-
 -hidroxiburítíl)-3'-desoxi-5-O-β-D-xilofuranosilneamina.

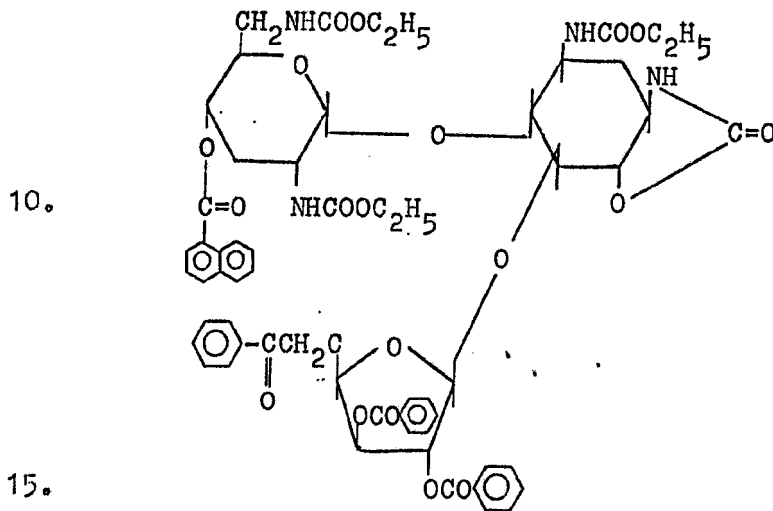
Se hizo reaccionar al compuesto obtenido en el paso
 (b) que precede (40 mg) con éster de N-hidroxisuccinimida de
 25. ácido (S)-4-benciloxycarbonilamino-2-hidroxibutírico (22 mg)
 del mismo modo que en el ejemplo 1 (f) y el producto fué some-
 tió entonces a reducción con hidrógeno en presencia de negro
 de paladio como catalizador del mismo modo que en el ejemplo
 1 (g), dando el compuesto del título.

30. Rendimiento 28 mg; $[\alpha]_D^{20} + 22^\circ$ (c 1, agua).

Ejemplo 5

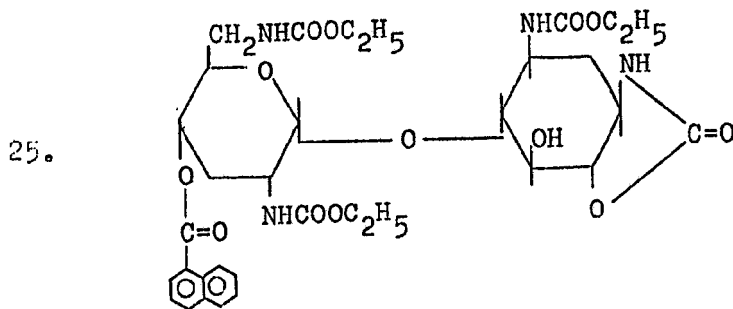
(a) Preparación de 1,6-carbamato de 5-O-2,3,5-tri-O-benzoil-(β -D-xilofuranosil)-3'-desoxi-3,2',6'-tri-N-etoxi-carbonil-4'-O-naftoilneamina de la fórmula:

5.



Se suspendió 1,6-carbamato de 3'-desoxi-3,2',6'-tri-N-etoxicarbonil-4'-O- α -naftoilneamina (75 mg) que fue preparado como en el ejemplo 17 dado más adelante y que tiene la fórmula:

20. nula:



en diclorometano anhidro (1 ml) y se le hizo reaccionar con bromuro de tri-O-benzoil-D-xilofuranosilo (0,3 ml) bajo las mismas condiciones y del mismo modo que en el ejemplo 4 (a).

La mezcla de reacción fué posteriormente tratada y purificada

5. del mismo modo que en el ejemplo 4 (a). El eluado de la cromatografía de columna fué recogido en fracciones de 1 ml y las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando el compuesto del título. Rendimiento 77 mg; $[\alpha]_D^{20} + 18^{\circ}$ (c 1, cloroformo).
- 10.

(b) Preparación de 3'-desoxi-3,2',6'-tri-N-etoxicarbonil-5-O- β -D-xilofuranosilneamina.

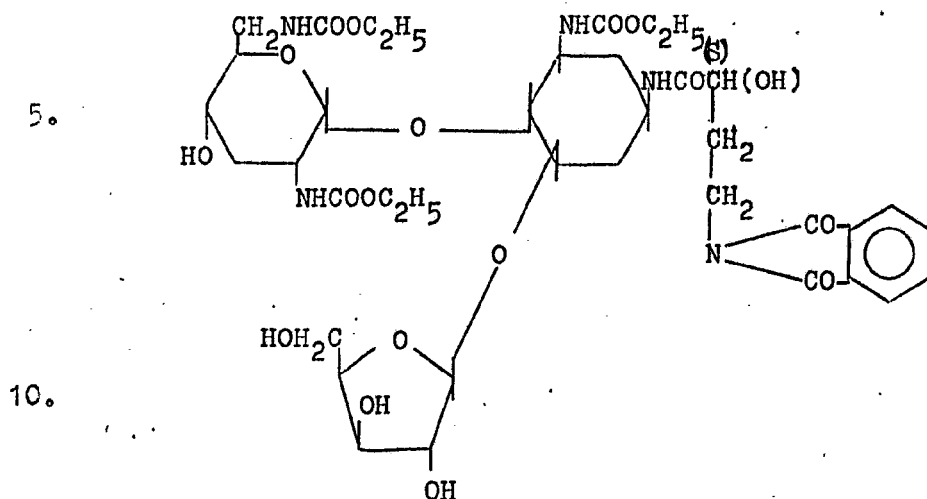
- El compuesto obtenido en el paso (a) que precede - (55 mg) fué disuelto en dioxano (3 ml), y a la solución se añadió lentamente solución de hidróxido de bario 0,1 N (3,3 ml) - durante 3 horas bajo agitación. Se sopló entonces dióxido de carbono dentro de la mezcla, con lo que se produjo la precipitación. El precipitado fué separado por filtración y el filtrado fué evaporado hasta la sequedad. El residuo sólido fué disuelto en dioxano y la solución fué filtrada y concentrada, - dando el compuesto del título. Rendimiento 30,5 mg.
- 15.
- 20.

(c) Preparación de 3'-desoxi-3,2',6'-tri-N-etoxicarbonil-1-N-((S)-2-hidroxi-4-ftaloilaminobutiril)-5-O- β -D-xilofuranosilneamina de la fórmula:

25.

. . . / . . .

30.



15. El compuesto obtenido en el paso (b) que precede (40 mg) fué disuelto en tetrahidrofurano, y a la solución se añadió un éster activo que había sido preparado anteriormente por reacción de ácido (S)-2-hidroxi-4-ftaloilaminobutírico (25 mg), N-hidroxisuccinimida (22 mg) y dicitclohexilcarbimida (22 mg) juntos en tetrahidrofurano anhidro, y la mezcla resultante fué agitada durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado así depositado fué separado por filtración y el filtrado fué concentrado para dar un producto sólido que contenía el compuesto deseado. Este sólido fué purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando cloroformo-metanol (10:1 en volúmen) como revelador. El eluado fué recogido en fracciones de 1 ml y las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando el compuesto del título.
- 20.
- 25.
30. Rendimiento 13 mg; $[\alpha]_D^{20} + 19^\circ$ (c 0,1, cloroformo).

(d) Preparación del compuesto final, 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxitiril)-3'-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilneamina.

El compuesto obtenido en el paso (c) que precede - (24 mg) fué disuelto en etanol acuoso al 80%, a lo que se añe
 5. dió una pequeña cantidad de hidrato de hidracina y la mezcla fué dejada reaccionar a 60°C durante 2 horas. La mezcla de - reacción fué concentrada y el concentrado fué tratado con - cloroformo. El cloroformo-materia insoluble fué recogido y - mezclado con acetona. La mezcla fué dejada en reposo durante
 10. la noche en una caja de hielo. La acetona-materia insoluble así separada fué cromatografiada en una columna de CM-Sephadex C-25 por revelado con amoníaco acuoso 0,1-0,4 N. Las fraccio- nes activas que contenían el compuesto final deseado fueron - combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando
 15. el compuesto del título. Rendimiento 5,1 mg; $[\alpha]_D^{20} + 22^{\circ}$ (c 1, agua).

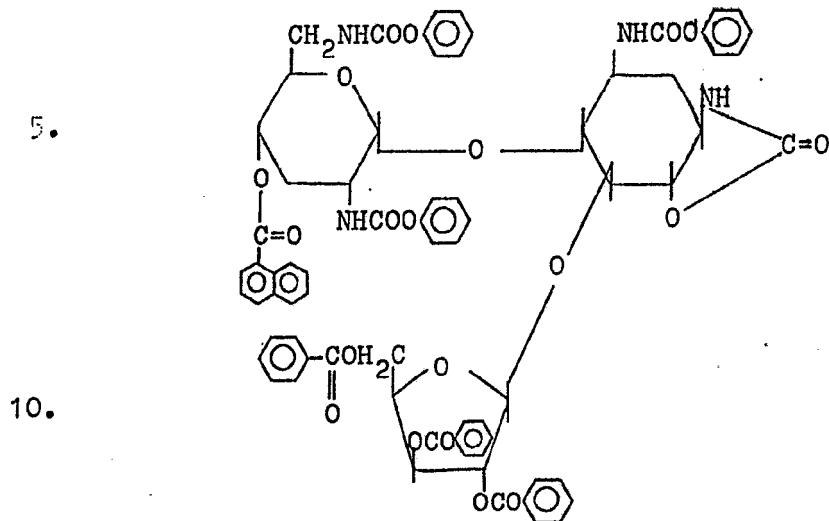
Ejemplo 6.

(a) Preparación de 1,6-carbamato de 5-O-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-3'-desoxi-4'-O- α -naftoil-3,2',6'-
 20. tri-N-fenoxicarbonilneamina de la fórmula:

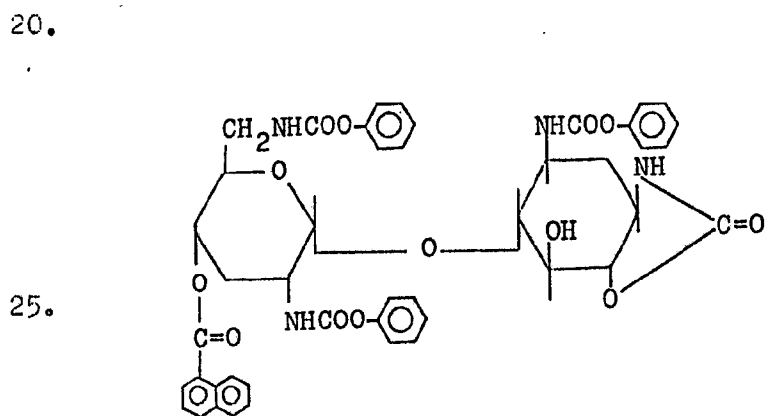
... / ...

25.

30.



15. Se suspendió 1,6-carbamato de 3'-desoxi-4'-O- α -naf-
toil-3,2',6'-tri-N-fenoxicarbonilneamina (80 mg) que fué pre-
parado como en el ejemplo 18 dado más adelante y que tiene la
fórmula:



en diclorometano anhidro (1 ml) y se condensó con bromuro de tri-O-benzoil-D-xilofuranosilo (70 mg) del mismo modo que en el ejemplo 4 (a). La mezcla de reacción fué tratada posteriormente del mismo modo que en el ejemplo 4 (a), dando el com-

5. puesto del título. Rendimiento 76 mg; $[\alpha]_D^{20} + 17^\circ$ (c 1, cloroformo).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{71}H_{62}N_4O_{20}$: C 66,04; H 4,84; N 4,34%

Hallado : C 65,81; H 4,73; N 4,24%

10. (b) Preparación del compuesto final, 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxitiril)-3'-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilneamina.

El compuesto obtenido en el paso (a) que precede - (70 mg) fué tratado por los mismos procedimientos que han sido descritos en el ejemplo 3 (b), (c) y (d), dando el compues-

15. to del título. Rendimiento 28 mg;

Ejemplo 7

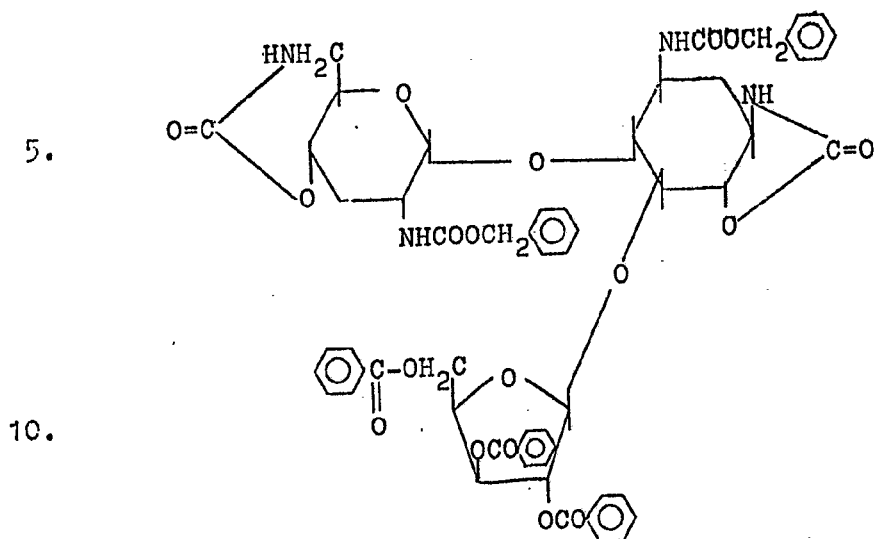
(a) Preparación de 1,6;4',6'-dicarboxato de 5-O-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3'-desoxineamina de la fórmula:

20.

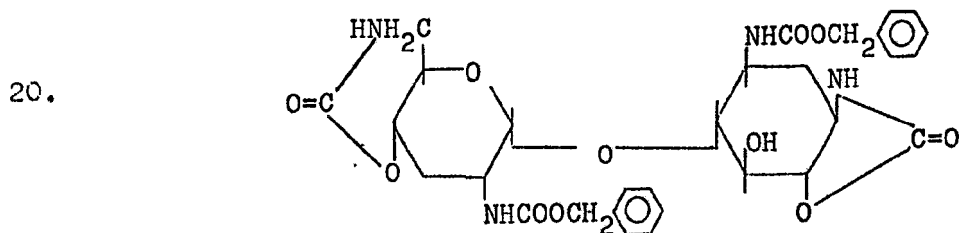
... / ...

25.

30.



Se suspendió 1,6;4',6'-dicarbamato de 3,2'-di-H-
 15. benciloxicarbonil-3'-desoxineamina (58 mg) que fué preparado
 como en el ejemplo 19 dado más adelante y que tiene la fórmula
 la:



en diclorometano anhidro (1 ml) y se condensó con bromuro de
 25. tri-O-benzoil-D-xilofuranosilo (70 mg) del mismo modo que en
 el ejemplo 1 (a). La mezcla de reacción fué tratada posterior-
 mente del mismo modo que en el ejemplo 1 (a), dando el com-
 puesto del título.

Rendimiento 17 mg; $[\alpha]_D^{20} + 16^\circ$ (c 0,5; cloroformo).

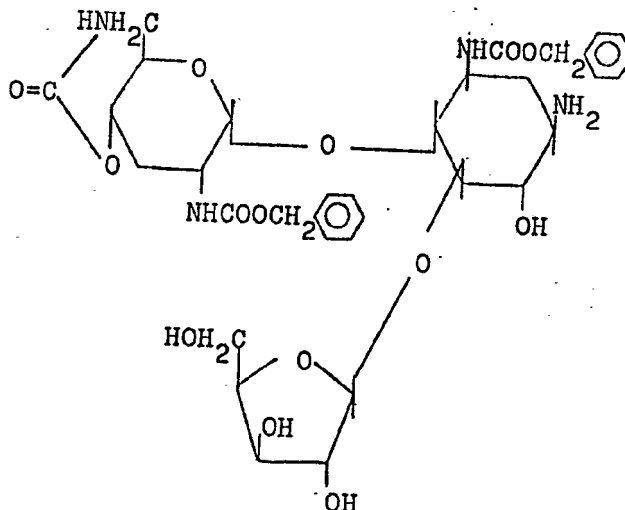
30. Análisis elemental:

Calculado para $C_{56}H_{54}N_4O_{19}$: C 61,87; H 5,01; N 5,15%

Hallado : C 62,07; H 5,13; N 5,12%

(b) Preparación de 4',6'-carbamato de 3,2'-di-N-bencilo xicarbonil-3'-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilneamina de la fór-

5. mula:



10.

15. El compuesto obtenido en el paso (a) que precede - (15 mg) fué disuelto en dioxano (2 ml), a lo que se añadió en tonces lentamente solución de hidróxido de bario 0,05 N a - 50°C. Se paró la reacción en el punto en que la mezcla de reac- ción se había vuelto de manera estable ligeramente alcalina,
20. y se neutralizó la mezcla de reacción con gas de dióxido de carbono. El precipitado así depositado fué filtrado y el fil- trado fué concentrado hasta la sequedad, dejando una materia sólida. El sólido fué disuelto en dioxano acuoso (agua:dioxa- no 1:5) y la solución fué filtrada y posteriormente destilada
25. para retirar el disolvente. Rendimiento 11 mg.

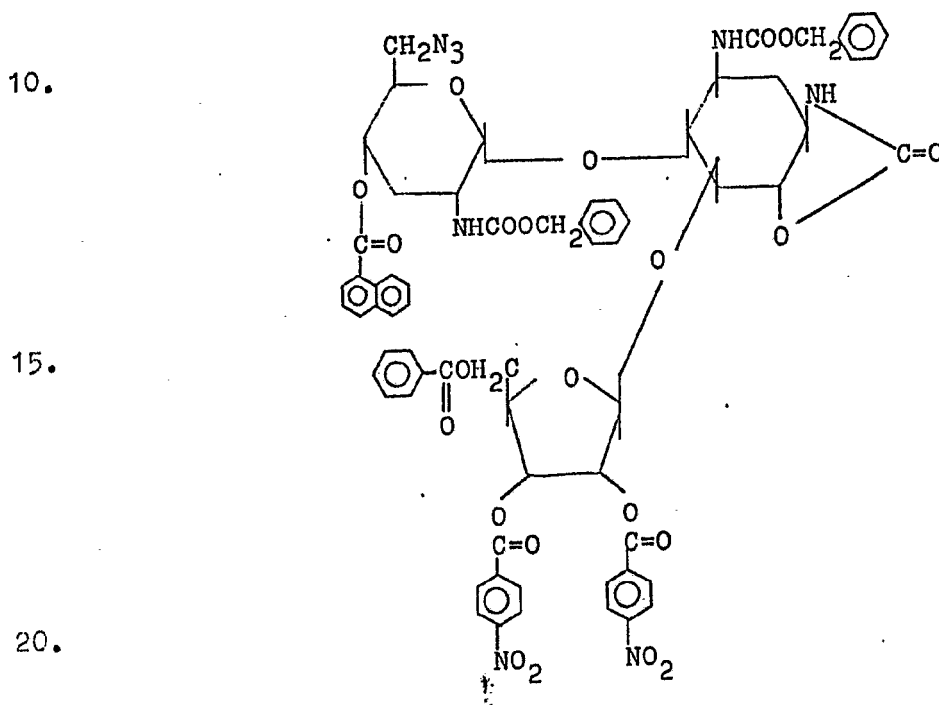
(c) Preparación del compuesto final, 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxibutiril)-3'-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilneamina

- El compuesto obtenido en el paso (b) que precede - (10 mg) fué tratado con ácido (S)-2-hidroxibutirilamino-30. tórico (10 mg) para condensar este último con el grupo 1-amino

del primero del mismo modo que en el ejemplo 5 (b). Luego, se siguió los procedimientos del ejemplo 5 (c) y (d) para dar el compuesto del título. Rendimiento 3,5 mg.

Ejemplo 8

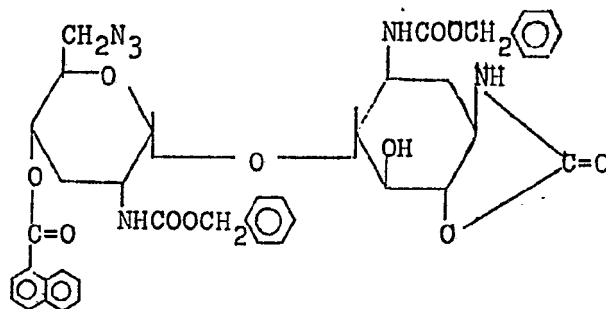
5. (a) Preparación de 1,6-carbamato de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3',6'-didesoxi-4'-O-(α -naftoil)-5-O-(2,3,5-tri-O-p-nitrobenzoil- β -D-ribofuranosil)paromamina de la fórmula:



- Se suspendió 1,6-carbamato de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3',6'-dideoxi-4'-O-(α -naftoil)paromamina (103 mg) que fué preparado como en el ejemplo 15 dado más adelante y que tiene la fórmula:
- 25.

... / ...

5.



10. en diclorometano anhidro (2 ml), al que se añadió sulfato de calcio anhidro (600 mg), cianuro mercurico (350 mg) y luego bromuro de 2,3,5-tri-O-(p-nitrobenzoil)-D-ribofuranosilo (330 mg), y la mezcla fué agitada vigorosamente durante la noche. Las materias insolubles fueron separadas por filtración y lavadas perfectamente con diclorometano. El filtrado fué combinado con dicho líquido de lavado y la mezcla fué lavada con solución de carbonato de hidrógeno sódico saturado y luego con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y destilada para retirar el disolvente. El residuo fué purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando cloroformo-acetato de etilo (3:1 en peso) como revelador. El eluado fué recogido en fracciones de 2 ml y las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando el compuesto del título.

15.

20.

Rendimiento 119 mg; $[\alpha]_D^{22} + 25^\circ$ (c 1, cloroformo)

25. Análisis elemental:

Calculado para $C_{66}H_{57}N_9O_{24}$: C 58,28; H 4,22; N 9,27%

Hallado : C 58,04; H 4,32; N 8,99%

(b) Preparación de 6'-azido-3,2'-di-O-benciloxicarbonil-3',6'-didesoxi-5-O- β -D-ribofuranosilparomamina

30.

El compuesto obtenido en el paso (a) que precede -

(462 mg) fué disuelto en dioxano (20 ml) y tratado con solución de hidróxido de bario 0,1 N (20 ml) del mismo modo que en el ejemplo 1 (e), dando el compuesto del título.

Rendimiento 245 mg.

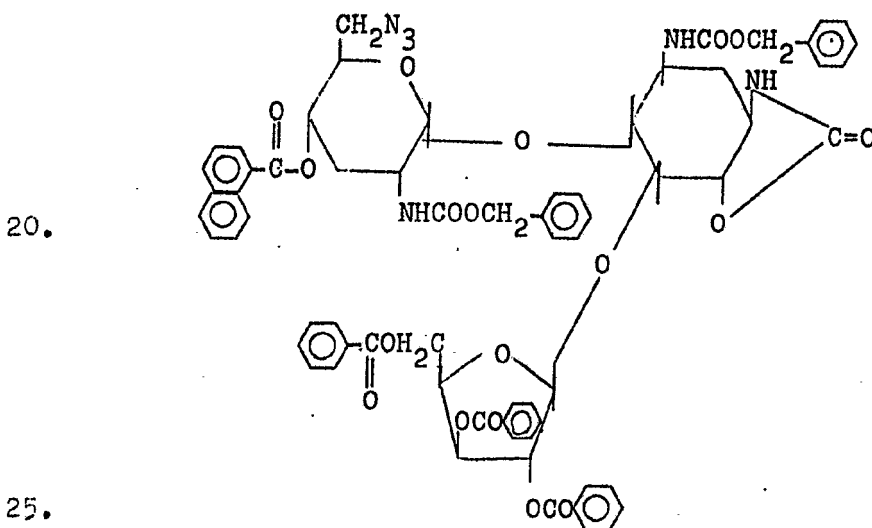
5. (c) Preparación de 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxi-butiril)-3'-desoxi-5-O- β -D-ribofuranosilneamina (es decir 3'-desoxi-butirosina B)

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 1 (f) y (g), se convirtió el compuesto obtenido en el paso (b) que precede en el compuesto del título.

Ejemplo 9

- (a) Preparación de 1,6-carbamato de 6'-azido-5-O-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-3,2'-N-benciloxicarbonil-3',6'-didesoxi-4'-O- α -naftoilparomamina de la fórmula:

15.



Se trató tetra-O-benzoil-D-xilofuranosa (170 mg) por el método descrito en la literatura [J.J. Fox, J.F. Codington, N.C. Yung, L. Kaplan y J.O. Lampen: Journal of the American

30.

Chemical Society, 80, 5155 (1958) 7, dando el correspondiente bromuro de azúcar.

- Se suspendió 1,6-carbamato de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxycarbonil-3',6'-didesoxi-4'-O-(α -naftoil) paromamina
5. (78 mg), que fué preparado como en el ejemplo 15 dado más adelante, en diclorometano anhidro (1 mL), a lo que se añadió - sulfato de calcio anhidro (400 mg), cianuro mercurico (170 mg) y luego el bromuro de azúcar preparado como se indica más arriba (0,3 ml) bajo la forma de una solución de diclorometano y la
10. mezcla fué agitada vigorosamente durante la noche.

- Las materias insolubles fueron separadas por filtración y lavadas perfectamente con diclorometano. El filtrado fué combinado con dicho líquido de lavado y la mezcla fué lavada con solución de carbonato de hidrógeno sódico saturado y luego con
15. agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y destilada para retirar el disolvente. El residuo fué purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando cloroformo-acetato de etilo (2:1 en volumen) como revelador. El eluado fué recogido en fracciones de 3 ml y las fracciones que contenían el compuesto
20. desecado fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando el compuesto del título.

Rendimiento 75 mg; $[\alpha]_D^{20} + 18,5^\circ$ (c 1, cloroformo).

Análisis elemental:

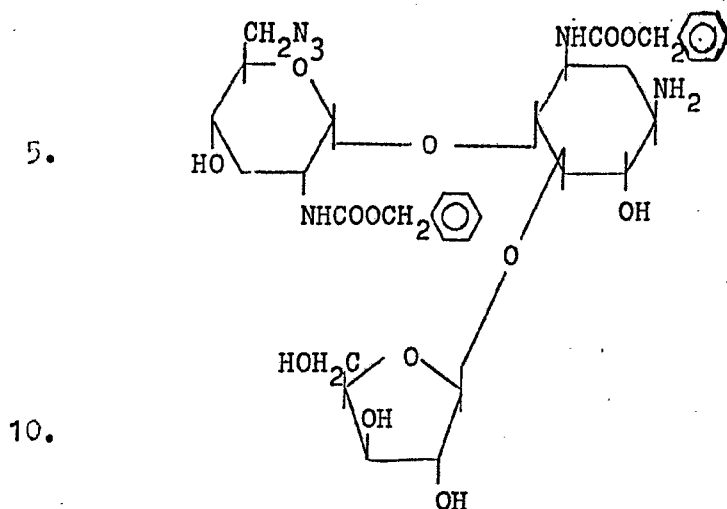
Calculado para $C_{66}H_{60}N_6O_{18}$: C 64,70; H 4,94; N 6,86%

25. Hallado : C 64,93; H 4,81; N 6,66%

(b) Preparación de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxycarbonil-3',6'-didesoxi-5-O- β -D-xilofuranosilparomamina de la fórmula:

30.

. . . / . . .



- El compuesto obtenido en el paso (a) que precede -
15. (60 mg) fué disuelto en dioxano (3 ml), a lo que se añadió -
lentamente solución de hidróxido de bario 0,1 N (3,3 ml) du--
rante 3 horas a 60°C bajo agitación. Se sopló dióxido de car--
bono dentro de la mezcla de reacción con lo que se produjo la
precipitación. El precipitado así depositado fué separado por
20. filtración y el filtrado fué concentrado hasta la sequedad. -
El residuo sólido fué disuelto en dioxano y la solución fué -
filtrada. El filtrado fué concentrado hasta la sequedad, dan--
do el compuesto del título.

Rendimiento 39,8 mg. Espectro IR: 2100; 1700 cm^{-1}

25. (c) Preparación de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil
-1-N-((S)-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxitiril)-3',6'-di
desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilparomamina

- El compuesto obtenido en el paso (b) que precede -
- (50 mg) fué disuelto en tetrahidrofurano (0,8 ml) y sometido
30. a 1-N-acilación y posteriormente fué tratado del mismo modo -

que en el ejemplo 1 (f), dando el compuesto del título.

Rendimiento 19 mg.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{45}H_{57}N_7O_{17}$: C 55,84; H 5,94; N 10,13%

5. Hallado : C 55,93; H 5,70; N 9,80%

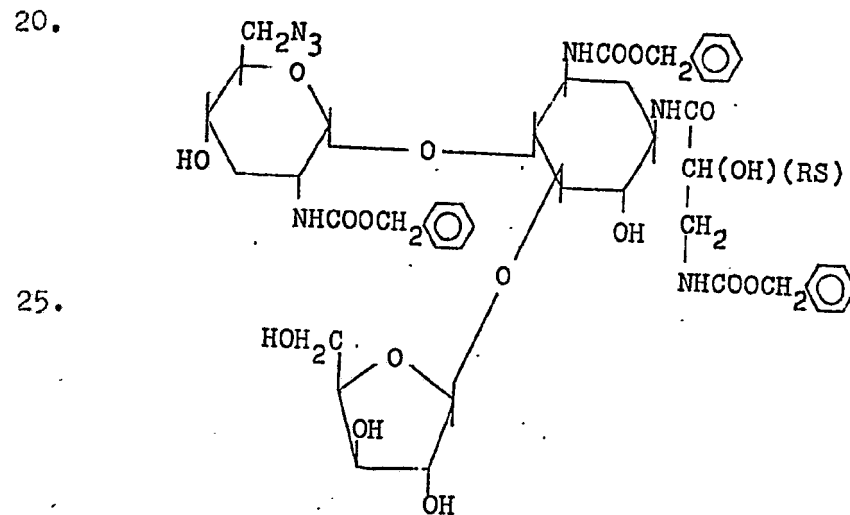
(d) Preparación del compuesto final, 1-N-((S)-4-amino-2-hidroxi-butiril)-3'-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilneamina (3'-desoxiburitosina A).

Compuesto obtenido en el paso (c) que precede (35 - 10. mg) fué disuelto en dioxano (0,6 ml) y la solución fué tratada del mismo modo que en el ejemplo 1 (g), dando el compuesto del título.

Rendimiento 10 mg; $[\alpha]_D^{20} + 23^\circ$ (c 1, agua).

Ejemplo 10

15. (a) Preparación de 6'-azido-3,2'-N-benciloxicarbonil-1-N-(RS)-3-benciloxicarbonilamino-2-hidroxi-propionil)3',6'-dideoxi-5-O- α -D-xilofuranosilparomamina de la fórmula:



Se disolvió 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxycarbonil-3',
6'-didesoxi-5-O- β -D-xilofuranosilparomamina (50 mg), prepara-
da como en el ejemplo 9 (b), en tetrahidrofurano (0,8 ml), a
lo que se añadió entonces éster de N-hidroxisuccinimida de áci
do (RS)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxiopropiónico (30 mg) -
y trietilamina (10 mg), y la mezcla fué dejada en reposo para
la reacción a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla
de reacción fué tratada posteriormente del mismo modo que en
el ejemplo 1 (f), dando el compuesto del título bajo forma só-
lida. Rendimiento 26 mg; $[\alpha]_D^{22} + 15^\circ$ (c 0,2, cloroformo).

(b) Preparación del compuesto final, 1-N-((RS)-3-amino-2-
-hidroxipropionil)-3-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilneamina

El compuesto obtenido en el paso (a) que precede (32
mg) fué disuelto en dioxano (0,6 ml) y la solución fué tratada
del mismo modo que en el ejemplo 1 (g), dando el compuesto del
título.

Rendimiento 9,6 mg; $[\alpha]_D^{20} + 25,5^\circ$ (c 1, agua)

Ejemplo 11

(a) Preparación de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxycarbonil-
1-N-((S)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxiopropionil)-3',6'-di
desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilparomamina

Se disolvió 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxycarbonil-3',
6'-didesoxi-5-O- β -D-xilofuranosilparomamina (50 mg), preparada
como en el ejemplo 9 (b), en tetrahidrofurano (0,8 ml), a lo
que se añadió éster de N-hidroxisuccinimida de ácido (S)-3-ben-
cilloxycarbonilamino-2-hidroxiopropiónico (30 mg) y trietilamina,
y la mezcla fué dejada en reposo para la reacción a temperatura
ambiente durante una hora. La mezcla de reacción fué tratada pos-
teriormente del mismo modo que en el ejemplo 1 (f), dando el
compuesto del título bajo forma sólida. Rendimiento 25 mg;

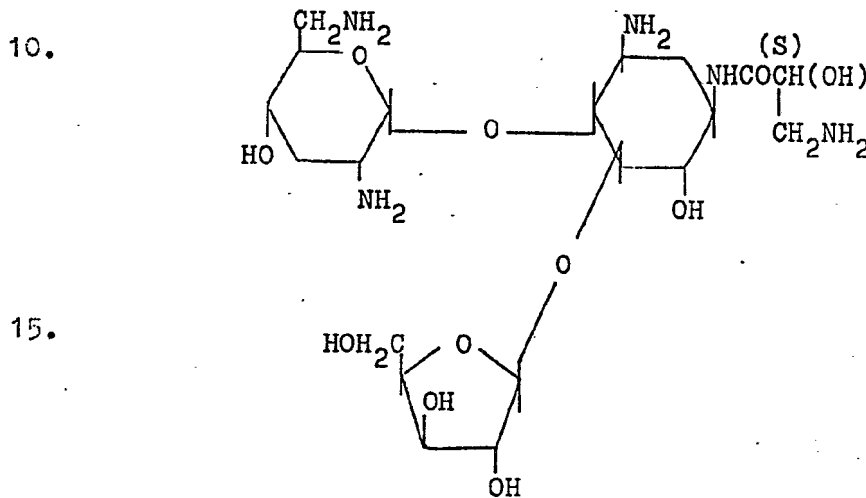
$[\alpha]_D^{20} + 13^\circ$ (c 0,2; cloroformo).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{44}H_{55}N_7O_{17}$: C 55,40; H 5,81; N 10,28%

Hallado : C 55,36; H 5,72; N 10,38%

5. (b) Preparación del compuesto final, 1-N-((S)-3-amino-2-hidroxiopropionil)-3'-desoxi-5-O- β -D-xilofuranosilmeamina de la fórmula:



20.

El compuesto obtenido en el paso (a) que precede -
(32 mg) fué disuelto en dioxano (0,6 ml) y la solución fué -
tratada del mismo modo que en el ejemplo 1 (g), dando el com-
puesto del título bajo forma sólida. Rendimiento 9,8 mg; -

25. $[\alpha]_D^{20} + 21^\circ$ (c 1, agua).

Análisis elemental:

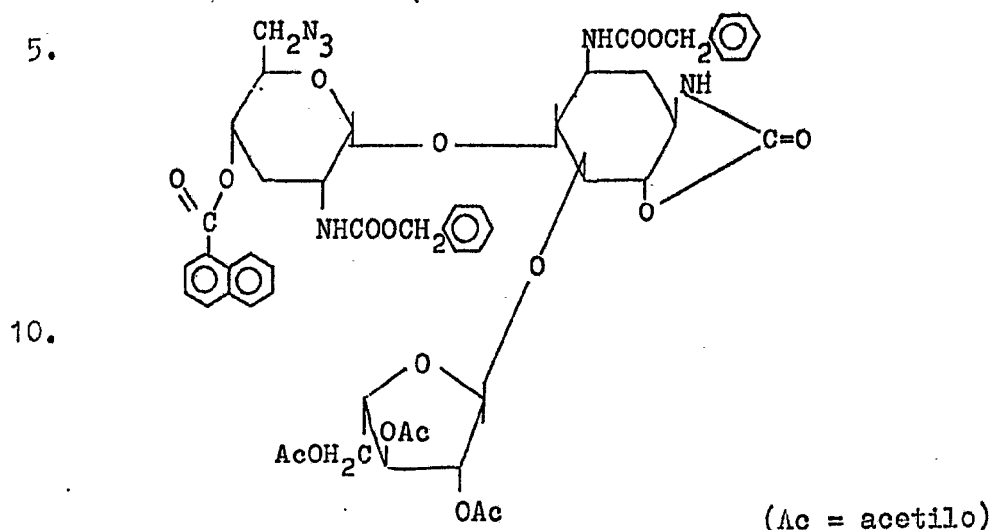
Calculado para $C_{20}H_{39}N_5O_{11} \cdot H_2CO_3$: C 42,92; H 7,03; N 11,92%

Hallado : C 43,08; H 6,93; N 11,71%

Ejemplo 12

30. (a) Preparación de 1,6-carbamato de 5-O-(2,3,5-tri-O-

acetil- α -L-arabinofuranosil)-6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3',6'-dideoxi-4'-O- α -naftoilparomaminá de la fórmula:



15.

Se trató tri-O-benzoil- α -L-arabinofuranosida de metilo (502 mg) que fué preparada por un método conocido [R. - Barker y H.G. Flecher, Jr.: Journal of Organic Chemistry, 26, 4605' (1961)] con metóxido de sodio en metanol (5 ml) para

20. dar α -L-arabinofuranosida de metilo. El compuesto obtenido (130 mg) fué tratado con anhídrido acético (0,3 ml) en piridina (3 ml) para dar tri-O-acetil- α -L-arabinofuranosida de metilo. El compuesto obtenido (108 mg) fué disuelto en ácido acético (1 ml), a lo que se añadió posteriormente anhídrido acético (0,05 ml) y ácido acético saturado con bromuro de hidrógeno (0,25 ml) y la mezcla fué dejada en reposo a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fué concentrada entonces bajo una presión reducida para dar un jarabe del bromuro de azúcar correspondiente.

30.

El jarabe fué disuelto en diclorometano anhidro, a

- lo que se añadió sulfato cálcico anhidro (170 mg), 1,6-carbamato de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3',6'-didesoxi-4'-O-(α -naftoil) paromamina (104 mg) y luego cianuro mercurico (173 mg), y la mezcla fué agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fué filtrada y el filtrado fué lavado con solución de carbonato de hidrógeno sódico acuoso y luego con agua, secado sobre sulfato sódico anhidro y concentrado para dar un producto sólido que contenía el compuesto deseado. El sólido fué purificado por cromatografía de columna de gel de sílice usando cloroformo-etanol (50:1 en volúmen) como revelador. El eluado fué recogido en fracciones de 5 ml y las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando el compuesto del título.
15. Rendimiento 98 mg; $[\alpha]_D^{20} + 26^{\circ}$ (c 1, cloroformo).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{51}H_{54}N_6O_{18}$: C 58,95; H 5,24; N 8,09%

Hallado : C 58,87; H 5,31; N 7,82%

- (b) Preparación de 5-O- α -L-arabinofuranosil-6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3',6'-didesoxiparomamina
- 20.

El compuesto obtenido en el paso (a) que precede (60 mg) fué disuelto en dioxano (30 ml) y la solución fué tratada del mismo modo que en el ejemplo 1 (a), dando el compuesto del título.

25. Rendimiento 37 mg.

(c) Preparación de 5-O- α -L-arabinofuranosil-6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-1-N-((S)-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxitiril)-3',6'-didesoxi-paromamina.

- El compuesto obtenido en el paso (b) que precede (50 mg) fué disuelto en tetrahidrofurano (0,8 ml) y la solu-
- 30.

ción reaccionó con éster de N-hidroxisuccinimida de ácido -
 (S)-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxibutírico (30 mg) y fué
 tratada posteriormente del mismo modo que en el ejemplo 1 (f)
 dando el compuesto del título. Rendimiento 17 mg; $[\alpha]_D^{20} + 20^\circ$

5. (c 1, cloroformo).

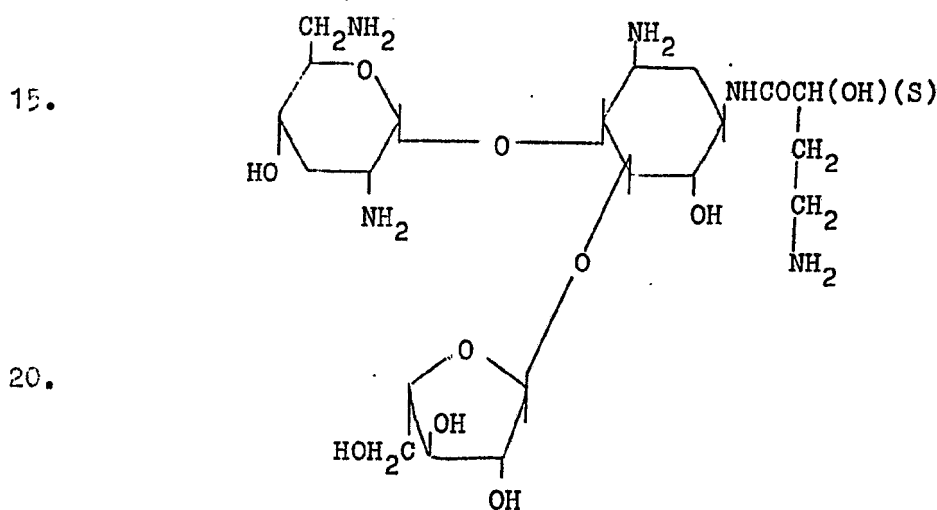
Análisis elemental:

Calculado para $C_{45}H_{57}N_7O_{17}$: C 55,84; H 5,94; N 10,13%

Hallado : C 55,71; H 5,75; N 10,06%

(d) Preparación del compuesto final, 1-N-((S)-4-amino-2-

10. -hidroxibutiril)-5-O- α -L-arabinofuranosil-3'-desoxineamina -
 de la fórmula:



25. El compuesto obtenido en el paso (c) que precede -
 (35 mg) fué disuelto en dioxano (0,6 ml) y la solución fué -
 tratada del mismo modo que en el ejemplo 1 (g), dando el com-
 puesto del título.

Rendimiento 88 mg; $[\alpha]_D^{20} + 29^\circ$ (c 1, agua)

30. Análisis elemental:

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

Hallado : C 44,30; H 7,11; N 11,33%

Ejemplo 13

- (a) Preparación de tri-N-benciloxycarbonil-3'-desoxiparomamina

5. Se disolvió en agua (26 ml) 3'-desoxiparomamina - (5,32 gr.), a lo que se añadió carbonato sódico (5,4 gr.) y luego metanol (85 ml) bajo agitación. A la mezcla resultante que contenía el precipitado se añadió cloroformato de bencilo (10. $ClCOOCH_2C_6H_5$) (7,08 gr) gota a gota bajo agitación. Después de un período de tiempo de 2 horas, se filtró la mezcla de reacción y la torta del filtro fué lavada con agua y éter etílico y secada para dar el compuesto del título. Rendimiento 9,0 gr; $n_D^{22} = 1,4722 + 43^\circ$ (c 0,5; dioxano).

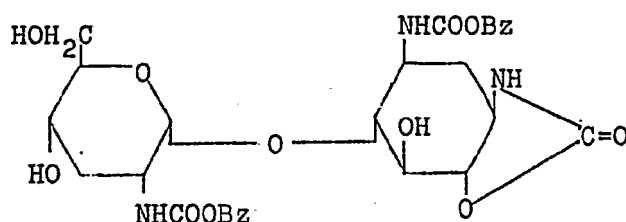
15. Análisis elemental:

Calculado para $C_{36}H_{43}N_3O_{12}$: C 60,92; H 6,11; N 5,92%

Hallado : C 60,70; H 6,06; N 5,63%

- (b) Preparación de 1,6-carbamato de 3,2'-di-N-benciloxycarbonil-3'-desoxiparomamina de la fórmula:

20.



25.

(Bz = bencilo)

- El compuesto obtenido en el paso (a) que precede - (10 gr) fué disuelto en dimetilformamida anhidra (250 ml), a lo que se añadió hidruro sódico oleoso al 50% (2 gr) y la mezcla fué agitada durante 2,5 horas bajo enfriamiento con hielo.
- 30.

Después de la adición de ácido acético (4 ml), la mezcla de reacción fué concentrada y el concentrado fue vertido en agua de hielo. El precipitado así depositado fue separado por filtración, lavado con agua y secado, dando el compuesto

5. del título. Rendimiento 6,6 gr.

(c) Preparación de 1,6-carbamato de 4',6'-O-bencilideno-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3'-desoxiparomamina

El compuesto obtenido en el paso (b) que precede (1,2 gr) fue disuelto en dimetilformamida anhidra (25 ml), a lo que se añadió ácido p-toluenosulfónico (70 mg) y dimetilacetal de benzaldehído (3 gr), y la mezcla fué calentada a 50° C bajo 30 mm. de Hg durante 1 hora. La solución fué concentrada sustancialmente bajo una presión reducida y el concentrado fue disuelto en una gran cantidad de cloroformo. La solución de cloroformo fue lavada con una solución de carbonato de hidrógeno sódico y luego con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada hasta la sequedad dando el compuesto del título. Rendimiento 1,16 gr; $[\alpha]_D^{20} + 32^\circ$ (c 1, dioxano); Espectro IR: 1760 cm^{-1} (carbamato cíclico).

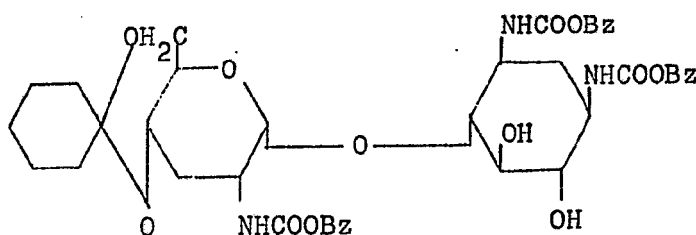
20. Análisis elemental:

Calculado para $C_{36}H_{39}N_3O_{11}$: C 62,69; H 5,70; N 6,09%

Hallado : C 62,47; H 5,68; N 6,12%

Ejemplo 14

(a) Preparación de tri-N-benciloxicarbonil-4',6'-O-ciclohexilideno-3'-desoxiparomamina de la fórmula:



30.

Se disolvió tri-N-benciloxicarbonil-3'-desoxiparomamina (2,5 gr) en dimetilformamida (40 ml), a lo que se añadió ácido p-toluenosulfónico (100 mg) y 1,1-dimetoxiciclohexano (4ml), y la mezcla fué calentada a 50°C durante 1 hora.

5. La solución de reacción fue concentrada sustancialmente bajo una presión reducida, y al concentrado se añadió ácido acético acuoso al 60% (50 ml) y la mezcla fué calentada a 30°C durante 1 hora más. Luego, se añadió carbonato de hidrógeno sódico (200 mg) a la mezcla y esta última fué concentrada hasta la sequedad. El residuo fué disuelto en cloroformo y la solución fué lavada con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada bajo una presión reducida hasta la sequedad, dando el compuesto del título. Rendimiento 2,7 gr; $[\alpha]_D^{18} + 31^\circ$ (c 1, cloroformo).

15. (b) Preparación de 1,6-carbamato de 3,2'-di-benciloxicarbonil-4',6'-O-ciclohexilideno-3'-desoxiparomamina.

El compuesto obtenido en el paso (a) que precede (1,52 gr) fué disuelto en dimetilformamida anhidra (25 ml), a lo que se añadió hidruro sódico oleoso a 50% (250 mg) y la mezcla fué agitada durante 3 horas bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción fué tratada posteriormente del mismo modo que en el ejemplo 1 (b), dando el compuesto del título. Rendimiento 1,09; $[\alpha]_D^{20} + 52^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis elemental:

25. Calculado para $C_{35}H_{43}N_3O_{11}$: C 61,66; H 6,36; N 6,16%
Hallado : C 61,38; H 6,41; N 6,08%

Ejemplo 15

(a) Preparación de tri-N-benciloxicarbonil-3'-desoxi-6'-O-tosilparomamina.

30. Se disolvió tri-N-benciloxicarbonil-3'-desoxiparoma-

- mina (9,78 gr) en piridina anhidra (200 ml), a lo que se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (3,5 gr) y la mezcla fué dejada en reposo a -10°C durante la noche. Después de la adición de una pequeña cantidad de agua, se concentró la solución de reacción. El jarabe resultante fué disuelto en cloroformo y la solución fue lavada con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada hasta la sequedad, dando el compuesto del título. Rendimiento 8,8 gr; punto de fusión $185-186^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 33^{\circ}$ (c 1, dioxano).
5. de reacción. El jarabe resultante fué disuelto en cloroformo y la solución fue lavada con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada hasta la sequedad, dando el compuesto del título. Rendimiento 8,8 gr; punto de fusión $185-186^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 33^{\circ}$ (c 1, dioxano).
10. Análisis elemental:
- Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{S}$: C 59,78; H 5,72; N 4,86; S 3,71%
Hallado : C 59,89; H 5,70; N 4,87; S 3,72%
- (b) Preparación de tri-N-benciloxycarbonil-3'-desoxi-6'-O-metilparomamina.
15. Se trató tri-N-benciloxycarbonil-3'-desoxiparomamina con cloruro de mesilo de una manera similar al ejemplo 15 (a), dando el compuesto del título. Rendimiento 62%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 35^{\circ}$ (c 1, dioxano)
- (c) Preparación de 6'-azido-tri-N-benciloxycarbonil-3',
20. 6'-didesoxiparomamina
- El compuesto obtenido en el paso (a) que precede - (5,46 gr) fué disuelto en dimetilformamida (100 ml), a lo que se añadió azida de sodio (4,2 gr) y la mezcla fué agitada a -60°C durante 7 horas. La solución resultante fué filtrada y el
25. filtrado fué concentrado. Posteriormente, se añadió al concentrado una cantidad de tolueno y se repitió la operación de concentración para retirar la dimetilformamida. El residuo fué disuelto en dioxano y la solución fué filtrada y concentrada hasta la sequedad, dando el compuesto del título. Rendimiento
30. 4,23 gr; punto de fusión $206-209^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 90^{\circ}$ (c 0,5, dioxano)

no);

Espectro IR 2100 cm^{-1} (grupo N_3)

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{11}$: C 58,85; H 5,76; N 11,44%

5. Hallado : C 58,87; H 5,78; N 11,20%

(d) Se obtuvo el mismo compuesto que el preparado por el paso (c) que precede por tratamiento del compuesto obtenido en el paso (b) que precede del mismo modo que en el paso (c) que precede. Rendimiento 93%.

10. (e) Preparación de 1,6-carbamato de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3',6'-didesoxiparomamina.

El compuesto obtenido en el paso (c) que precede - (1,1 gr) fué disuelto en dimetilformamida anhidra (22 ml), a lo que se añadió hidruro sódico oleoso al 50% (240 mg) y la -
15. mezcla fué agitada durante 2,5 horas bajo enfriamiento con hielo. Después de la adición de ácido acético (0,35 ml), la mezcla de reacción fue vertida en agua de hielo. El precipitado así depositado fue separado por filtración y lavado con agua y secado. El sólido resultante fue disuelto en dioxano, a lo -
20. que se añadió posteriormente n-hexano, por medio de lo cual se depositó el compuesto del título en forma de precipitado que fue recuperado. Rendimiento 0,75 gr; $[\alpha]_D^{20} + 73^\circ$ (c 1, dioxano); Espectro IR 2100 (N_3), 1750 (carbamato cíclico), 1700 - (carbonilo de uretano), 1520 (amida II).

25. Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_{10}$: C 55,59; H 5,47; N 13,41%

Hallado : C 55,67; H 5,50; N 12,91%

(f) Preparación de 1,6-carbamato de 6'-azido-3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3',6'-didesoxi-4'-O-(α -naftoil)paromamina

30. El compuesto obtenido en el paso (e) que precede -

- (1,03 gr) fue disuelto en piridina anhidra (20 ml) y la solución fue enfriada por hielo-sal común. Se añadió cloruro de α -naftolilo /370 mg/ a la solución enfriada y la mezcla fue dejada en reposo durante la noche a -10°C . Después de la adición de agua (0,05 ml), se concentró la solución de reacción en un jarabe. El jarabe fue disuelto en cloroformo y la solución fue lavada con agua, secada y concentrada hasta la sequedad. El residuo sólido fue purificado por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando benceno-acetato de etilo (1:1 en volúmen) como revelador, dando el compuesto del título.
5. Rendimiento 826 mg; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 98^{\circ}$ (c 1, dioxano)
10. Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_{11}$: C 61,53; H 5,17; N 10,76%

Hallado : C 61,42; H 5,24; N 10,49%

15. Ejemplo 16

Preparación de 1,6-carbamato de 3,2',-6'-tri-N-benciloxicarbanil-3'-desoxi-4'-O- α -naftoilneamina.

- El compuesto obtenido en el ejemplo 15 (f) (320 mg) fue disuelto en agua-dioxano (1:9 en volúmen; 10 ml) y la solución fue sometida a reducción con sistema de paladio-hidrógeno de una manera convencional. La solución resultante fue filtrada, y al filtrado se añadió una pequeña cantidad de carbonato de hidrógeno sódico y cloroformato de bencilo ($\text{ClCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) -
20. (285 mg) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción fue concentrada hasta la sequedad y el residuo fue extraído con cloroformo. La solución de cloroformo fue lavada con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro y destilada para retirar el disolvente, dando el compuesto del título.
- 25:

30. Rendimiento 281 mg; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 83^{\circ}$ (c 1, cloroformo)

Análisis elemental:

Calculado para $C_{48}H_{48}N_4O_{13}$: C 64,85; H 5,44; N 6,30%

Hallado: C 65,13; H 5,32; N 6,08%

EJEMPLO 17

5. Preparación de 1,6-carbamato de 3'-desoxi-3,2',6'-tri-N-etoxicarbonil-4'-O- α -naftoilneamina.

Se repitió el procedimiento del ejemplo 16 con la excepción de que se usó cloroformato de etilo ($ClCOOC_2H_5$) en lugar de cloroformato de bencilo. Se obtuvo el compuesto del título.

Rendimiento 73%; $[\alpha]_D^{18} + 90^\circ$ (c 1, cloroformo)

Análisis elemental:

Calculado para $C_{33}H_{42}N_4O_{13}$: C 56,30; H 5,88; N 7,76%

Hallado: C 56,40; H 6,02; N 7,97%

15. EJEMPLO 18

Preparación de 1,6-carbamato de 3'-desoxi-4'-O- α -naftoil-3,2',6'-tri-N-fenoxicarbonilnesamina

- Se repitió el procedimiento del ejemplo 16 con la excepción de que se usó cloroformato de fenilo ($ClCOOC_6H_5$) en lugar de cloroformato de bencilo. Se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento 64%; $[\alpha]_D^{18} + 83^\circ$ (c 0,5, cloroformo).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{45}H_{42}N_4O_{13}$: C 63,82; H 5,00; N 6,62%

Hallado: C 63,96; H 4,81; N 6,43%

25. EJEMPLO 19

Preparación de 1,6;4',6'-dicarbamato de 3,2'-di-N-benciloxicarbonil-3'-desoxineamina.

- Se hizo reaccionar 3'-desoxineamina (6,2 gr) con cloroformato de bencilo (8,0 gr) de una manera similar al ejemplo 13 (a) para obtener tetra-N-benciloxicarbonil-3'-desoxineamina

(9,5 gr). Se disolvió este último producto (2,3 gr) en dimetilformamida (40 ml), a lo que se añadió posteriormente hidruro - sódico oleoso al 50% (300 mg) y se agitó la mezcla durante 2,5 horas bajo enfriamiento con hielo. Después de la adición de ácido acético (0,5 ml), se concentró la mezcla de reacción y el concentrado fue vertido en agua de hielo. El precipitado así depositado fue separado por filtración, lavado con agua y secado, dando el compuesto del título. Rendimiento 1,21 gr; $\alpha_D^{21} + 90^\circ$ (c 1, dimetilformamida).

10. Análisis elemental:

Calculado para $C_{30}H_{24}N_4O_{11}$: C 57,50; H 5,47; N 8,94%

Hallado : C 57,63; H 5,55; N 8,74%

EJEMPLO 20

Preparación de bromuro de 2,3,5-tri-O(p-nitrobenzoil)

15. -D-ribofuranosilo.

Se disolvió D-ribose (2,0 gr) en metanol (40 ml), a lo que se añadió solución de HCl metanólico 1N (4 ml) y la mezcla fue dejada en reposo a 50°C para producir β -D-ribofuranosida de metilo. El compuesto formado fue disuelto en piridina

20. (50 ml) y la solución fue sometida a la acción del cloruro de nitrobenzoilo 8,2 gr a temperatura ambiente. El disolvente fue separado por destilación y el residuo fue disuelto en cloroformo. La solución fue lavada con solución de carbonato de hidrógeno sódico saturado, secada sobre sulfato sódico anhidro y destilada para retirar de la misma el disolvente. La 2,3,5-tri-O-(p-nitrobenzoil)- β -D-ribofuranosida de metilo (4,2 gr) así obtenida fue disuelta en diclorometano anhidro (20 ml). A la solución se añadió ácido acético (20 ml) que había sido saturado con bromuro de hidrógeno bajo enfriamiento con hielo y la mezcla fue dejada en reposo en la oscuridad durante 1 hora. La so-

30.

lución de reacción fué concentrada bajo una presión reducida y el concentrado en forma de jarabe resultante fue disuelto en diclorometano. La solución fue lavada con una solución de carbonato de hidrógeno sódico, secada sobre sulfato sódico anhidro y destilada para retirar de la misma el disolvente. El residuo fué recristalizado a partir de benceno anhidro para obtener el compuesto del título. Rendimiento 3,4 gr.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{26}H_{18}N_3O_{13}Br$: C 47,29; H 2,75; N 6,36; Br 12,10%
 10. Hallado : C 47,07; H 2,44; N 6,17; Br 12,43%

EJEMPLO 21

Preparación de bromuro de 2,3-di-O-acetil-5-O-(p-toluenosulfonil)-D-xilofuranosilo.

Se disolvió 1,2-O-isopropilideno-5-O-(p-toluenosulfonil)- α -D-xilofuranosa (3,44 gr) que fué preparada por el método conocido indicado por R.A. Levene y A.L. Raymond en Journal of Biological Chemistry, 102, 317 (1933) en ácido acético (53 ml). A la solución se añadió anhídrido acético (6ml) y luego, bajo enfriamiento con hielo, ácido sulfúrico concentrado (3,2 ml), teniendo la precaución de mantener la temperatura sin rebasar los 15°C. La mezcla resultante fué dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche y vertida en agua de hielo y la mezcla acuosa fué extraída con cloroformo (50 ml x 3). Los extractos de cloroformo fueron combinados entre sí, lavados con una solución de sulfato de hidrógeno sódico y luego con agua, secados sobre sulfato sódico anhidro y destilados para retirar de los mismos el disolvente. La 1, 2, 3-tri-O-acetil-5-O-(p-toluenosulfonil)-D-xilofuranosa (4,2 gr) así obtenida fué disuelta en diclorometano (75 ml) y la solución fue mantenida a 30. 0°C y saturada con gas de bromuro de hidrógeno. La mezcla fué -

dejada en reposo a 0°C durante 3 horas, concentrada hasta la sequedad, dando el compuesto del título bajo la forma de un jarabe. Rendimiento 4,95 gr.

N O T A

5. La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "UN PROCESO PARA LA PRODUCCION DE UNA 1-N-(α -HIDROXI- ω -AMINOALCANOIL)-3'-DESOXI-5-O-PENTOFURANOSIL--NEAMINA", con Prioridad de la Demanda de Patente en JAPON nº 10. 98501/75 de fecha 15 de Agosto de 1.975, según las características esenciales de las siguientes:

15.

20.

25.

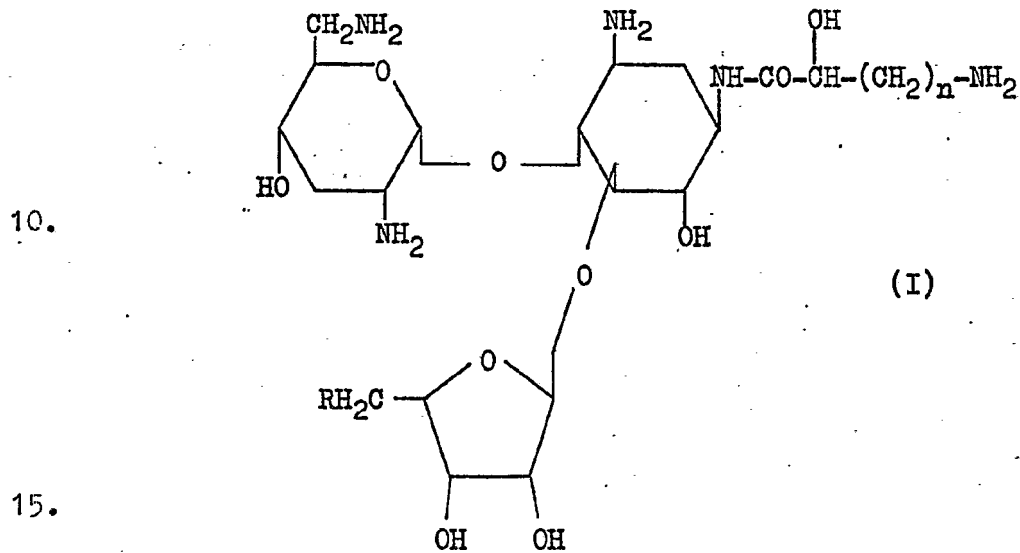
30.

.../...

REIVINDICACIONES

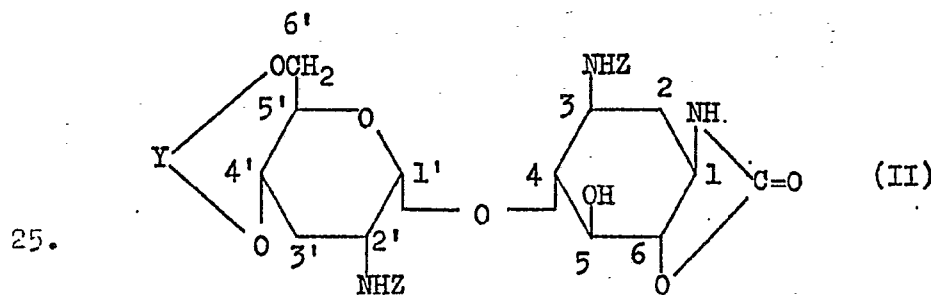
1.- Un proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi-W-aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula:

5.



en la que R es un grupo hidroxilo o un grupo amino, y n es un entero del 1 ó 2; que comprende los pasos consistentes en:

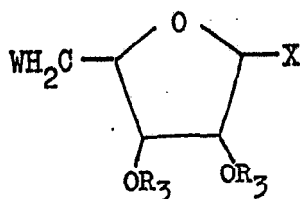
20. reaccionar un derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxi-paromanina de la fórmula general:



en la que Y es un grupo hidroxilo-protector divalente seleccionado entre un grupo alquilideno o arilideno de la fórmula



- donde R_1 y R_2 son independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o un grupo arilo; o Y es un grupo hidroxilo-protector divalente seleccionado entre un grupo cicloalquilideno, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo carbonilo y un grupo fenilbora; y Z es un grupo amino-protector seleccionado entre un grupo alcóxicarbonilo, un grupo arilóxicarbonilo, un grupo aralquilóxicarbonilo, un grupo alcenoilo, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo aralquilsulfonilo, con un compuesto pentofuranosilo de la fórmula general:

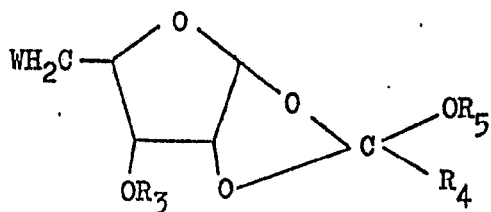


(III)

15.

- en la que R_3 es un grupo hidroxilo-protector seleccionado entre un grupo alcenoilo, un grupo aroilo, un grupo alcóxicarbonilo y un grupo aralcoxicarbonilo; X es un átomo de halógeno, un grupo alcenoilo o un grupo aroilo; W es un grupo de la fórmula $-OR_3$ donde R_3 es tal como ha sido definido más arriba, o W es un grupo sulfonilo de la fórmula $-OSO_2R'$ donde R' es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo, o W es un átomo de halógeno o un grupo azido; o con un compuesto orto-éster de pentofuranosilo de la fórmula general:

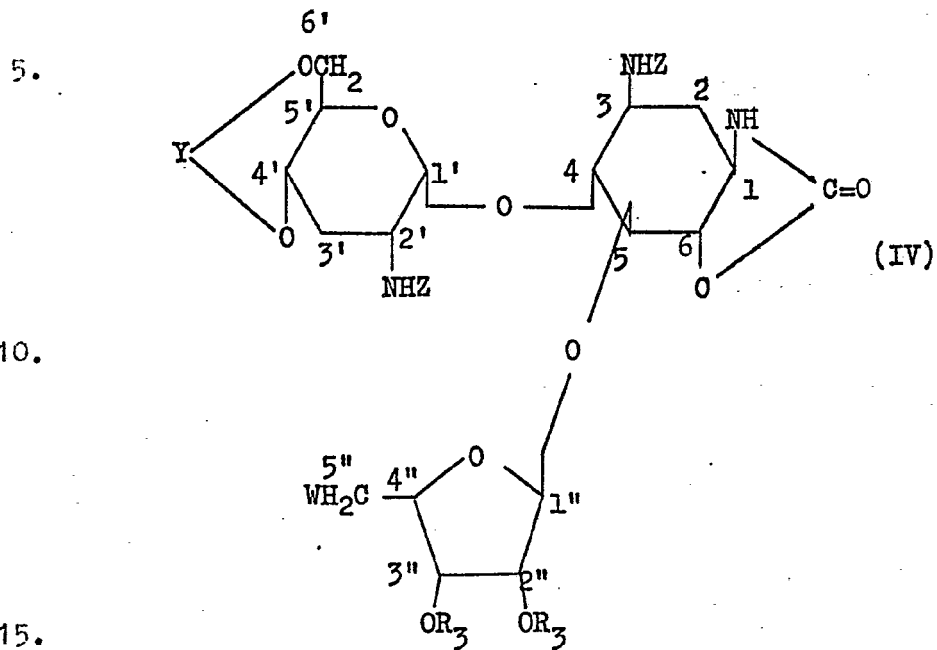
25.



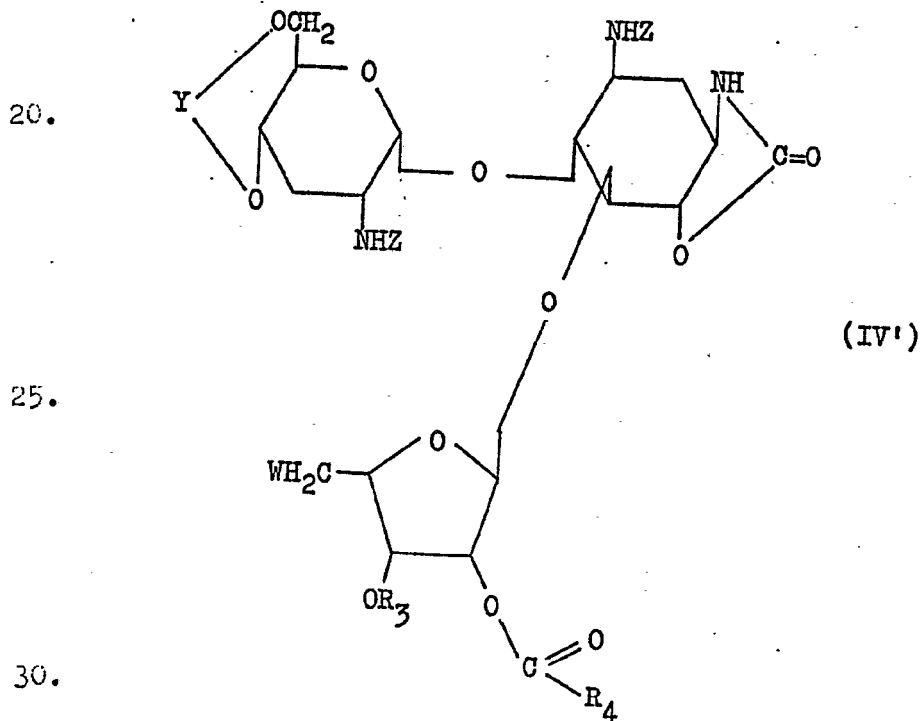
(III')

30.

en la que R_3 y W son tal como han sido definidos más arriba, R_4 es un grupo alquilo o un grupo arilo, y R_5 es un grupo alquilo, para producir un compuesto de la fórmula general:

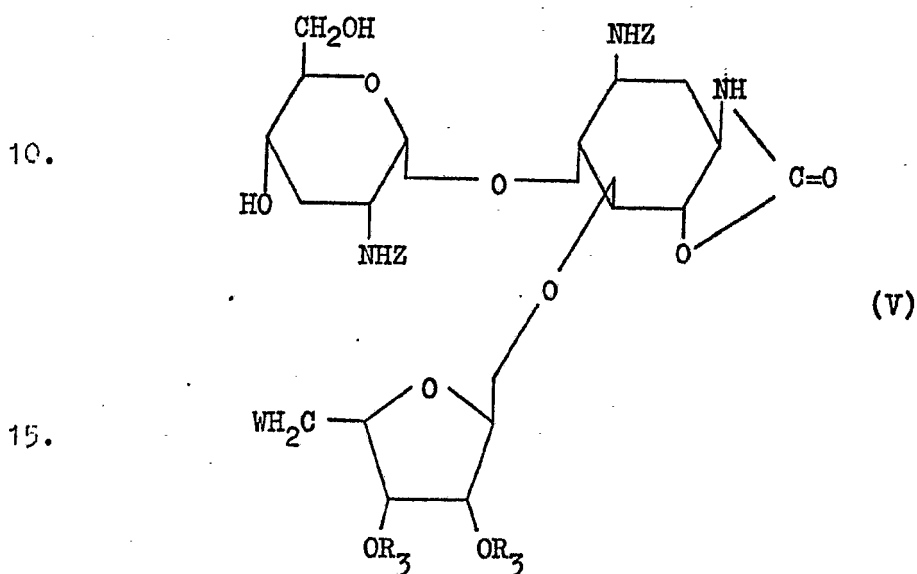


o de la fórmula

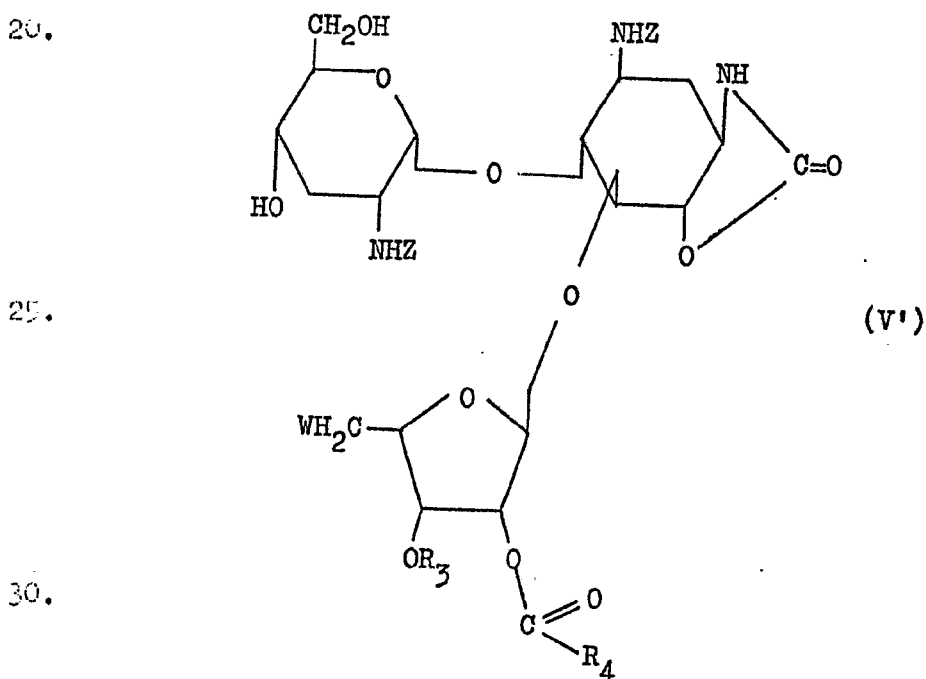


en las que R_3 , R_4 , Y, Z y W son tal como han sido definidas más arriba,

hidrolizar el compuesto de la fórmula (IV) o (IV') para retirar de los risnos preferencialmente el grupo hidroxilo-protector aivalente (-Y-) y para dar un compuesto de la fórmula general:



o de la fórmula:



en las que R_3 , R_4 , Z y W son tal como han sido definidos más arriba,

hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (V) o (V⁺) con un agente sulfonilante de la fórmula:



en la que R_5 es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo, y T es un átomo de halógeno, particularmente un átomo de cloro o bromo, o un grupo de la fórmula $-OSO_2R_6$ tiene el mismo significado definido más arriba para sulfonilar selecti-

10. vamente el grupo 6⁺-hidroxilo del compuesto de la fórmula (V) o (V⁺),

hacer reaccionar al producto de 6⁺-sulfonilación resultante con un agente azidante para reemplazar el grupo 5⁺-sulfoniloxi por el grupo 5⁺-azido, ocasionalmente con conversión

15. simultánea de un grupo 5⁺-sulfoniloxi o un grupo 5⁺-halógeno en el grupo 5⁺-azido en caso de que el grupo 5⁺-sulfoniloxi o 5⁺-halógeno esté presente como el grupo W en el producto de 6⁺-sulfonilación,

Hidrolizar al producto de 6⁺-azidación resultante (incluyendo el producto de 6⁺, 5⁺-di-azidación así formado ocasionalmente) bajo condiciones básicas para fisión del anillo 1,6-carbamato del mismo, con formación del grupo 1-amino libre y del grupo 6-hidroxilo libre y con retirada simultánea de una parte o la totalidad de los grupos hidroxilo-protectores restantes,

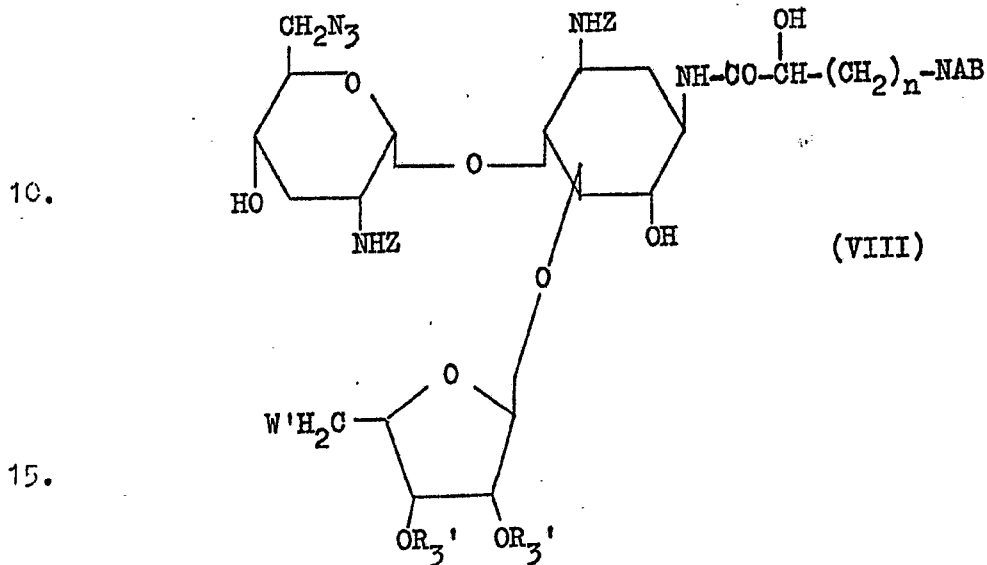
25. hacer reaccionar al producto de fisión del anillo resultante portador del grupo 1-amino libre con un ácido α -hidroxil-W-aminoalcanoico de la fórmula general:



en la que n es un entero de 1 ó 2, y A es un átomo de hidrógeno o un grupo amino-protector monovalente conocido y B es un átomo

30.

- de hidrógeno o un grupo amino-protector monovalente conocido, o A y B juntos forman un grupo amino-protector divalente conocido, o con un equivalente funcional de dicho ácido α -hidroxi-W-aminoalcanoico para producir un producto de 1-N-acilación de la fórmula general:

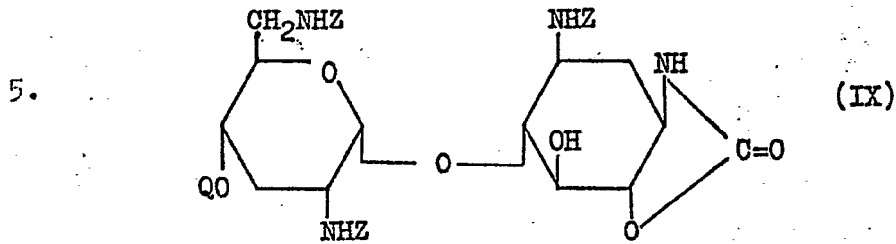


- en la que A, B, Z y n son tal como han sido definidos más arriba, R_3' es un átomo de hidrógeno o el grupo R_3 según ha sido de
20. finido más arriba, y W' es un grupo hidroxilo o un grupo azido, convertir por reducción el grupo 6'-azido y el grupo 5'-azido, si está presente, del producto de 1-N-acilación (VIII) en grupo (s) amino,

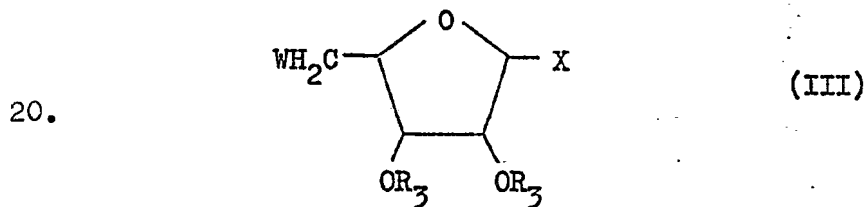
- y simultánea o posteriormente o de ambos modos retirar los grupos protectores residuales del producto de reducción
25. resultante para obtener el producto deseado de la fórmula (I).

- 2.- Un proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi-W-aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
30. los pasos consistentes en:

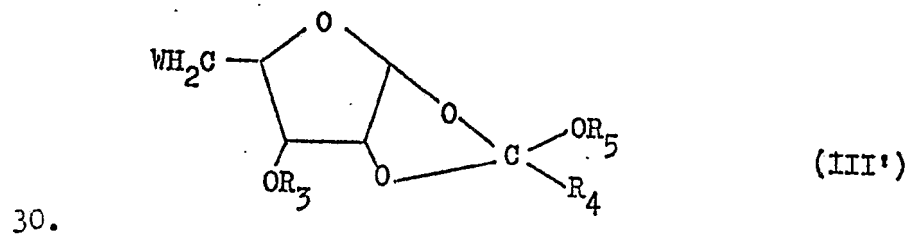
reaccionar un derivado 1,6-carbamato de 3'-desoxi-
neamina de la fórmula general:



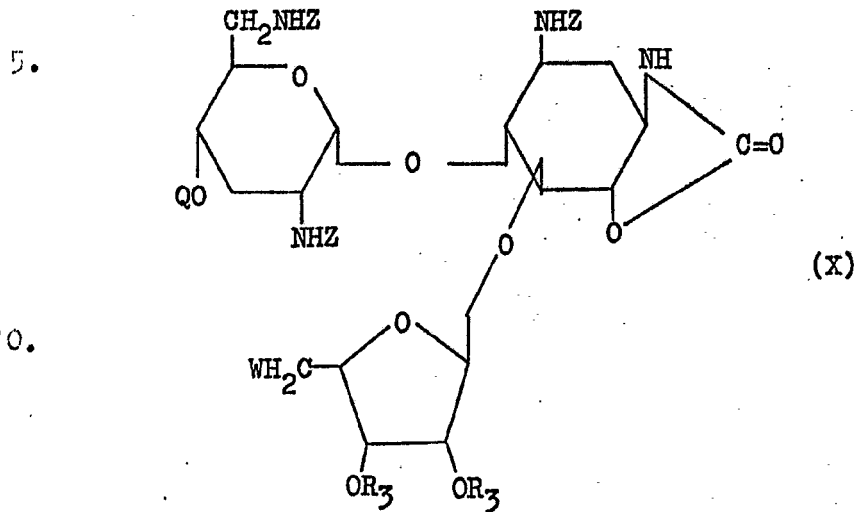
en la que Q es un grupo hidroxilo-protector monovalente selec
10. cionado entre un grupo alcanoilo, un grupo arilo, un grupo -
alcoxicarbonilo, o un grupo ariloxycarbonilo y un grupo aral-
coxicarbonilo, y Z es un grupo amino-protector seleccionado -
entre un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un
grupo aralcoxicarbonilo, un grupo alcanoilo, un grupo arilo,
15. un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo -
aralquilsulfonilo, con un compuesto pentofuranosilo de la fór-
mula general:



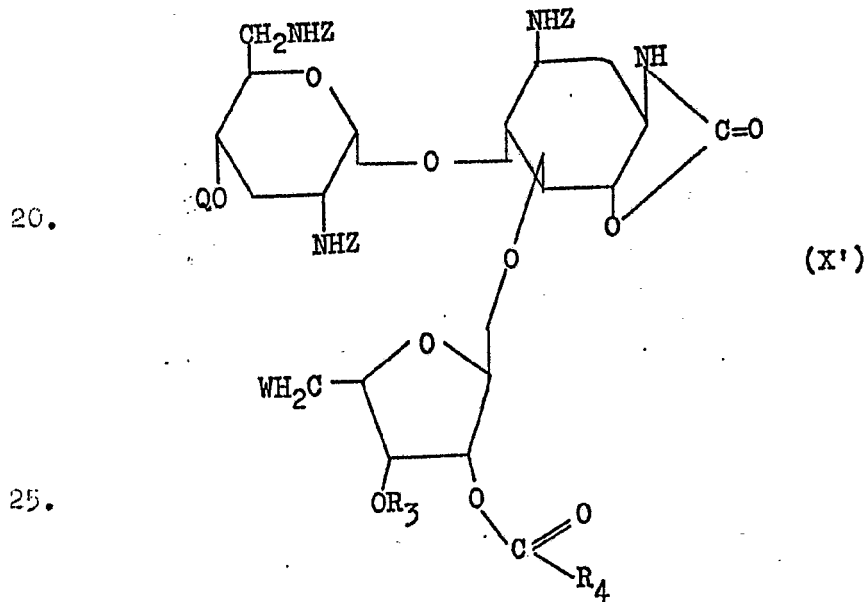
en la que R₃, X y W son tal como han sido definidos más arriba
o con un compuesto orto-éster de pentafuranosilo de la fórmula
25. general:



en la que R_3 , R_4 , R_5 y W son tal como han sido definidos anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula general:



15. o de la fórmula:

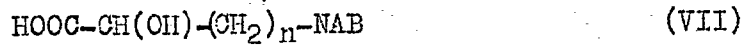


en las que R_3 , R_4 , Q , Z y W son tal como han sido definidos más arriba,

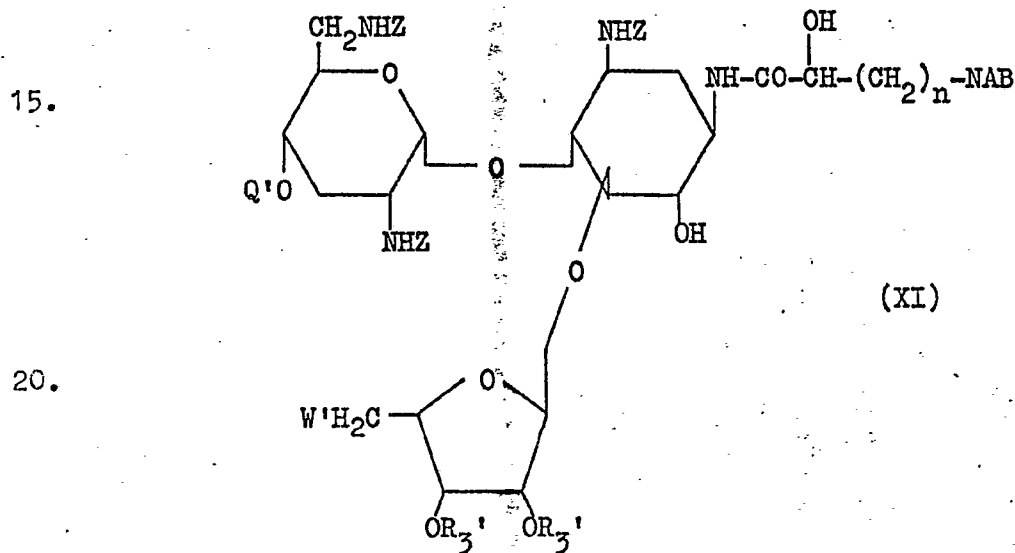
30. hidrolizar el compuesto de la fórmula (X) o (X') bajo

condiciones básicas para fisión del anillo 1,6-carbamato con liberación del grupo 1-amino libre y del grupo 6-hidroxilo libre y con retirada simultánea de una parte o la totalidad de los grupos hidroxilo-protectores,

5. hacer reaccionar al producto de fisión del anillo - resultante portador del grupo 1-amino libre con un ácido α - hidroxil-W-aminoalcanoico de la fórmula general:



10. en la que n , A y B son tal como han sido definidos más arriba o un equivalente funcional de dicho ácido α -hidroxil-W-aminoalcanoico para producir un producto de 1-N-acilación de la fórmula general:



25. en la que A, B, Z y n son tal como han sido definidos anteriormente, R_3' es un átomo de hidrógeno o el grupo R_3 tal como ha sido definido anteriormente, W' es un grupo hidroxilo o el grupo W tal como ha sido definido anteriormente, y Q' es un átomo de hidrógeno o el grupo Q tal como ha sido definido anteriormente,

30. hacer reaccionar al producto de 1-N-acilación (XI) -

con un agente azidante, en caso de que el producto de L-N-acilación (XI) contenga un grupo sulfoxilo o un grupo halógeno como el grupo W en la posición 5^o del mismo, por lo que el grupo 5^o-sulfoxilo o 5^o-halógeno es reemplazado por el grupo 5^o-azido, dando el producto de 5^o-azidación derivado del producto de L-N-acilación (XI),

reducir el producto de L-N-acilación (XI) en caso de que éste producto de L-N-acilación (XI) contenga el grupo azido como el grupo W en la posición 5^o del mismo, o el producto de 5^o-azidación antes mencionado, por medio de lo cual se convierte el grupo 5^o-azido en el grupo 5^o-amino,

y simultánea o posteriormente o de ambos modos retirar los grupos protectores residuales del producto de L-N-acilación (XI) donde W^{*} es un grupo hidroxilo o un grupo -OR₃, o del producto de reducción obtenido en el paso de reducción antes mencionado, para lograr el producto deseado de la fórmula (I).

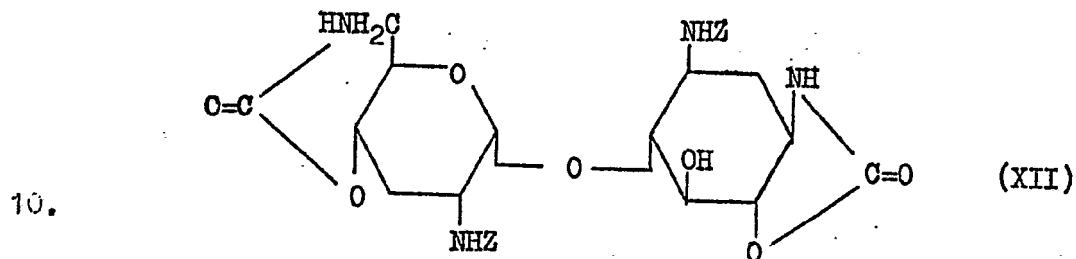
3.- Un proceso para la producción de una L-N-(α -hidroxi-(W-aminoalcanil)-3^o-desoxi-5-O-pentofurancil)neamina de la fórmula (I), según la reivindicación 2 que comprende además un paso adicional consistente en hacer reaccionar el compuesto (X) o (X^{*}) con un agente azidante, cuando el compuesto (X) o (X^{*}) contiene un grupo sulfoxilo o un grupo halógeno como el grupo W en la posición 5^o del mismo, por medio de lo cual el grupo 5^o-sulfoxilo o 5^o-halógeno es reemplazado por el grupo 5^o-azido, siendo conducido este paso adicional justamente antes del paso de hidrólisis del compuesto (X) o (X^{*}) bajo condiciones básicas para efectuar la fisión del anillo 1,6-carbamato.

4.- Un proceso para la producción de una L-N-(α -hidroxi-

droxi-W-aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden de los pasos consistentes en:

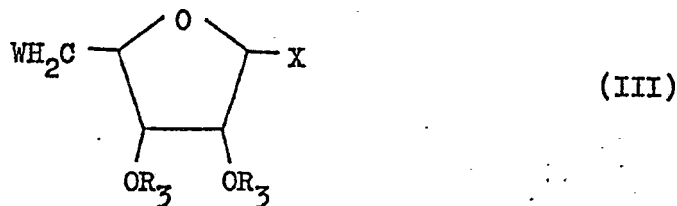
reaccionar un derivado 1,6; 4', 6'-di-carbamato de 3'

5. -desoxineamina de la fórmula general:

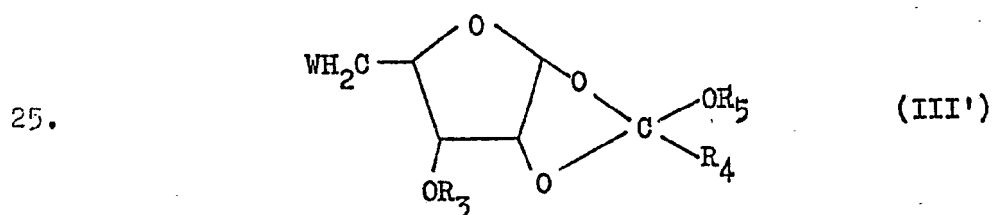


en la que Z es un grupo amino-protector tal como ha sido definido anteriormente, con un compuesto pentofuranosilo de la fórmula general:

15.

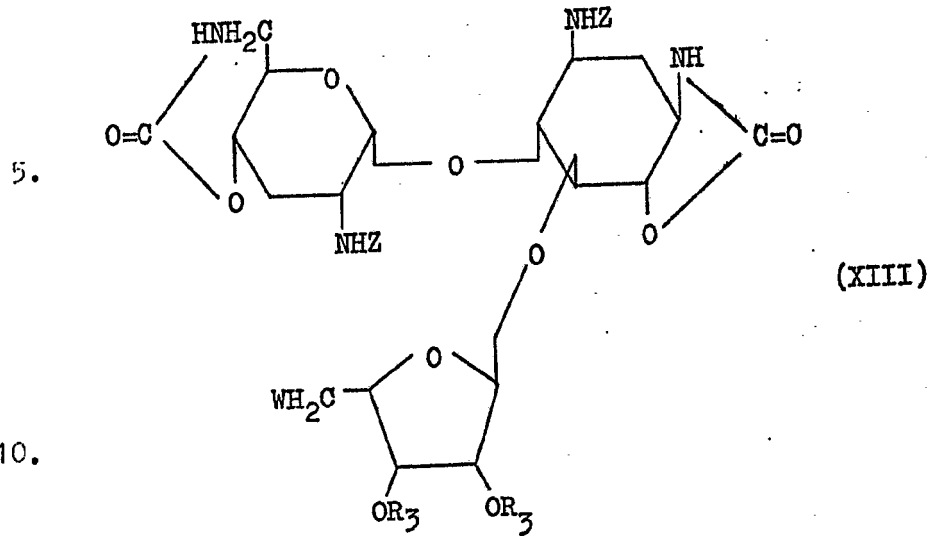


20. en la que R₃, X y W son tal como han sido definidos más arriba o con un compuesto orto-éster de pentofuranosilo de la fórmula general:

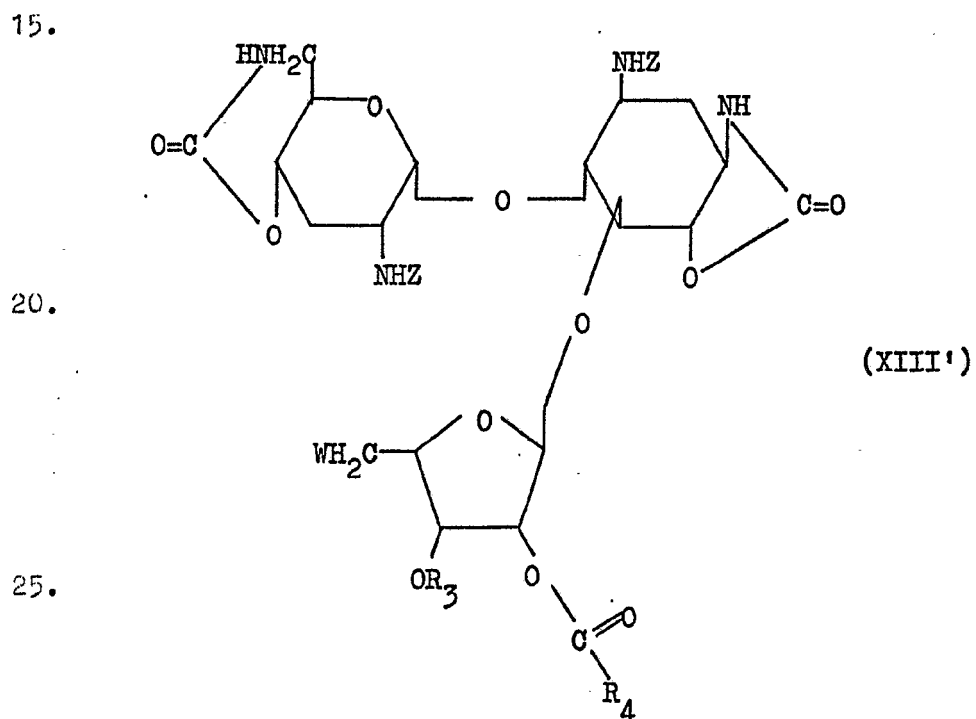


en la que R₃, R₄, R₅ y W son tal como han sido definidos anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula general:

30. . . . / . . .



o de la fórmula:

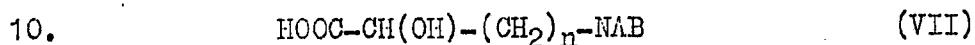


en las que R_3 , R_4 , Z y W son tal como han sido definidos más -
30. arriba,

hidrolisar el compuesto de la fórmula (XIII) o (XIII') bajo condiciones débilmente básicas para fisión preferencialmente el anillo 1,6-carbamato con liberación del grupo 1-amino libre y del grupo 6-hidroxilo libre y con retirada simultánea

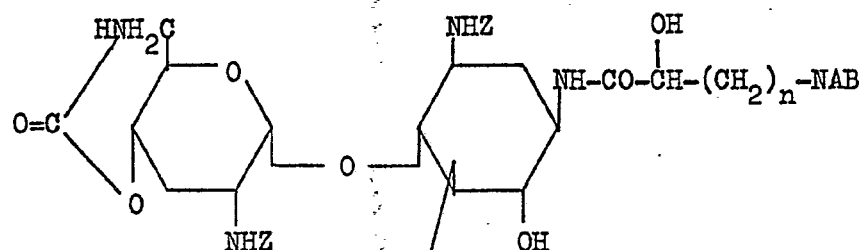
5. de una parte o la totalidad de los grupos hidroxilo-protectores,

hacer reaccionar al producto de fisión del anillo resultante portador del grupo 1-amino libre con un ácido α -hidroxil-W-aminoalcanoico de la fórmula general:



en la que n , A y B son tal como han sido definidos más arriba, o un equivalente funcional de dicho ácido α -hidroxil-W-aminoalcanoico para producir un producto de 1-N-acilación de la fórmula general:

15.



(XIV)

25.

en la que A, B, Z y n son tal como han sido definidos anteriormente, R_3' es un átomo de hidrógeno o el grupo R_3 tal como ha

30. sido definido anteriormente, y W' es un grupo hidroxilo o el -

grupo W tal como ha sido definido anteriormente,

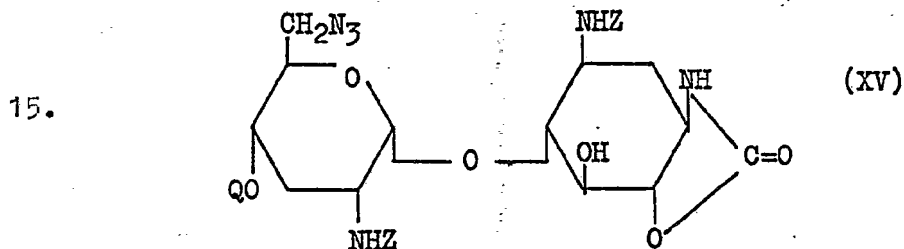
hacer reaccionar al producto de l-N-acilación (XIV) con un agente azidante, en el caso de que el producto de l-N-acilación (XIV) contenga un grupo sulfonyloxi o halógeno como

5. el grupo W en la posición 5" del mismo, por lo que el grupo -5"-sulfonyloxi o el grupo 5"-halógeno es reemplazado por el grupo 5"-azido, dando el producto de 5"-azidación derivado del producto de l-N-acilación (XIV),
 10. reducir el producto de l-N-acilación (XIV) en caso de que el producto de l-N-acilación (XIV) contenga el grupo -azido en la posición 5" del mismo, o el producto de 5"-azidación antes mencionado, por medio de lo cual el grupo 5"-azido se convierte en el grupo 5"-amino, dando el producto de 5"-aminación,
 15. hidrolizar el producto de l-N-acilación (XIV) donde W' es un grupo hidroxilo o un grupo -OR₃, o el producto de 5"-aminación antes mencionado, bajo condiciones básicas para fisiónar el anillo 4', 6'-carbamato del mismo, con liberación del grupo 4'-hidroxilo libre y del grupo 6'-amino libre,
 20. y simultáneamente o con posterioridad o de ambos modos retirar los grupos protectores residuales del producto de hidrólisis resultante del paso de hidrólisis que acaba de ser mencionado para obtener el producto deseado de la fórmula (I).
25. 5.- Un proceso para la producción de una l-N-(α -hidroxil-W-aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula (I), según la reivindicación 4, que comprende además un paso adicional consistente en hacer reaccionar al compuesto (XIII) o (XIII') con un agente azidante, en caso de que el compuesto (XIII) o (XIII') contenga un grupo sulfonyloxi o un grupo
30. halógeno en lugar del grupo W en la posición 5" del mismo,

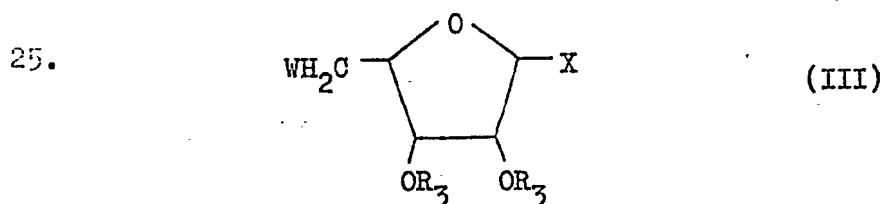
por medio de lo cual el grupo 5"-sulfoniloxi o el grupo 5"-halógeno es reemplazado por el grupo 5"-azido siendo conducido este paso adicional justamente antes del paso de hidrólisis del compuesto (XIII) o (XIII') bajo condiciones débilmente básicas para efectuar la fisión selectiva del anillo 1,6-carbamatato.

6.- Un proceso para la producción de una 1-N-(α -hidroxi-W-aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los pasos consistentes en:

reaccionar un derivado 1,6-carbamatato de 6'-azido-6'-desarino-3'-desoxineamina de la fórmula general:



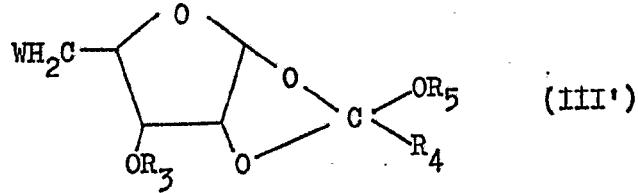
en la que Q es un grupo hidroxilo-protector tal como ha sido definido más arriba, y Z es un grupo amino-protector tal como ha sido definido más arriba, con un compuesto pentofuranosilo de la fórmula general:



en la que R₃, X y W son tal como han sido definidos más arriba o con un compuesto orto-éster de pentofuranosilo de la fórmula

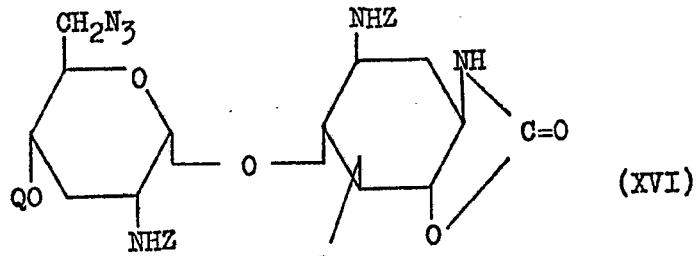
general:

5.

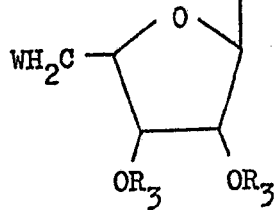


en la que R_3 , R_4 , R_5 y W son tal como han sido definidos anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula general:

10.



15.



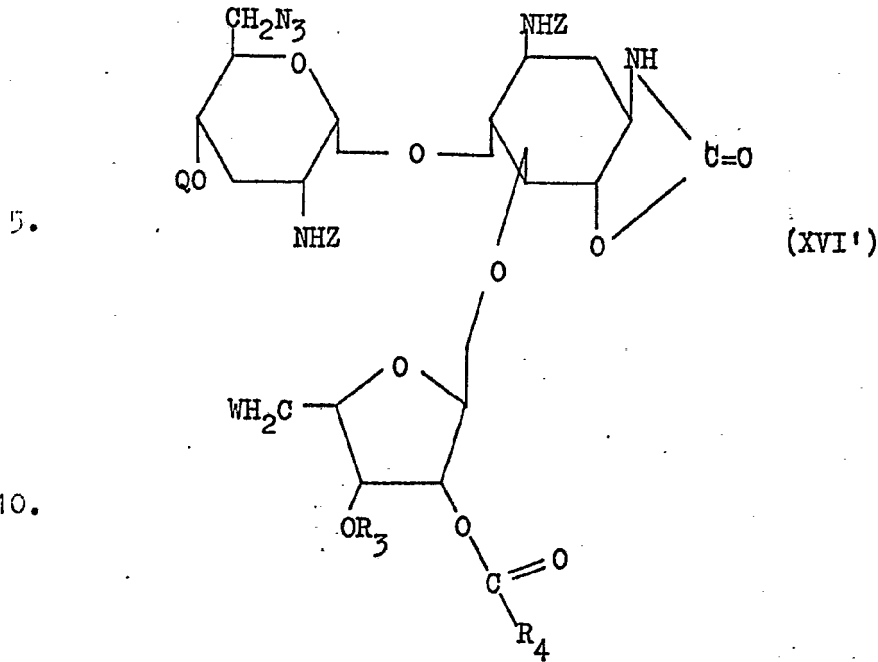
20.

o de la fórmula general:

25.

... / ...

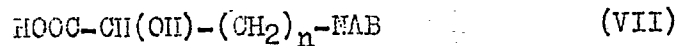
30.



15. en las que R_3 , R_4 , Z y W son tal como han sido definidos más arriba,

hidrolizar el compuesto de la fórmula (XVI) o (XVI') bajo condiciones básicas para fisurar el anillo 1,6-carbamato con liberación del grupo 1-amino libre y del grupo 6-hidroxilo libre y con retirada simultánea de una parte o la totalidad de los grupos hidroxilo-protectores,

hacer reaccionar al producto de fisión del anillo resultante portador del grupo 1-amino libre con un ácido α -hidroxi- ω -aminoalcanoico de la fórmula general:

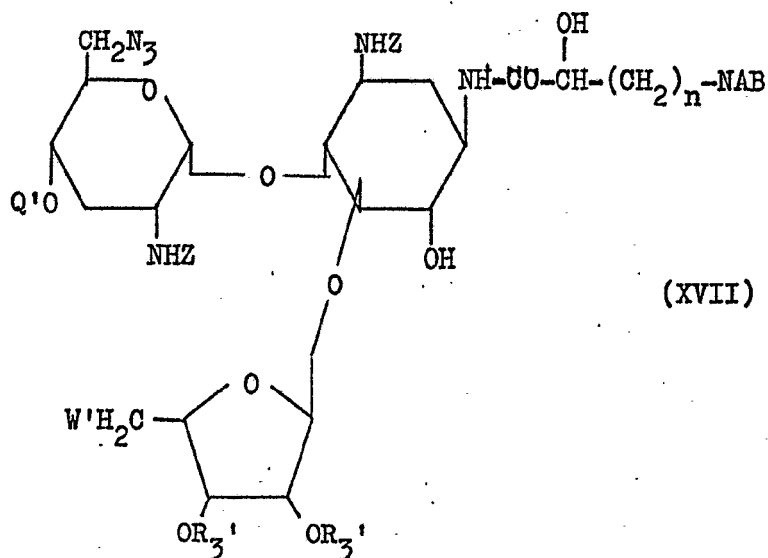


25. en la que n , A y E son tal como han sido definidos anteriormente, o un equivalente funcional de dicho ácido α -hidroxi- ω -aminoalcanoico para producir un producto de 1- H -acilación de la fórmula general:

30.

... / ...

POOR
QUALITY



en la que A, B, Z y n son tal como han sido definidos anteriormente, R_3' es un átomo de hidrógeno o el grupo R_3 tal como ha sido definido anteriormente, Q' es un átomo de hidrógeno o el grupo Q tal como ha sido definido anteriormente, y W' es un grupo hidroxilo o el grupo W tal como ha sido definido anteriormente,

hacer reaccionar al producto de l-N-acilación (XVII) con un agente azidante, en caso de que el producto de l-N-acilación (XVII) contenga un grupo sulfonyloxi o halógeno como el grupo W en la posición 5" del mismo, por lo que el grupo 5"-sulfonyloxi o 5"-halógeno es reemplazado por el grupo 5"-azido, dando el producto de 5"-azidación derivado del producto de l-N-acilación (XVII),

reducir el producto de l-N-acilación (XVII) o el producto de 5"-azidación antes mencionado, por lo que el grupo 6'-azido se convierte en el grupo 6'-amino, con reducción simultánea del grupo 5"-azido en el grupo 5"-amino si está presente el grupo 5"-azido, y simultánea o posteriormente o de ambos modos retirar los grupos protectores regionales del producto de reducción resultante para lograr el producto deseado de la fórmula (I).

30. 7.- Un proceso para la producción de una l-N-(α -hi

- droxi-W-aminoalcanoil)-3'-desoxi-5-O-pentofuranosilneamina de la fórmula (I) según la reivindicación 6, que comprende además un paso adicional consistente en hacer reaccionar el compuesto (XVI) o (XVI') con un agente azidante cuando el compuesto (XVI) o (XVI') contiene un grupo sulfoniloxi o un grupo halógeno como el grupo W en la posición 5'' del mismo, por lo que el grupo 5''-sulfoniloxi o 5''-halógeno es reemplazado por el grupo 5''-azido, siendo conducido este paso adicional justamente antes del paso de hidrólisis del compuesto (XVI) o (XVI') bajo condiciones básicas para efectuar la fisión del anillo 1,6-carbamato.

8a.- "UN PROCESO PARA LA PRODUCCION DE UNA 1-N-(α -HIDROXI-W-AMINOALCANOIL)-3'-DESOXI-5-O-PENTOFURANOSILNEAMINA".

- Según queda sustancialmente descrito en la presente
 15. Memoria que consta de ciento quince hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 JUL. 1977

ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI
 P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
 P. P.

Empleada: M.^a Dolores Jorquera