



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A 1
	21	454.113	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		9-12-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
145930/75 146345/75	9-12-75 10-12-75	Japón Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3',4'-DIDESOXIKANAMICINA B O SUS SALES DE ADICION DE ACIDOS

71 SOLICITANTE (S)
ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 14-23,3-chome, Kami-Osaki, Shinagawa-ku, Tokyo, Japón

75 INVENTOR (ES)
Hamao Umezawa; Sumio Umezawa; Shigeo Seki; Shunzo Fukatsu y Shun-taro Yasuda.

72 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

15

Se descubren nuevas vías para la síntesis de 3',4'-didesoxikanamicina B, que es eficaz para inhibir a los organismos resistentes a la kanamicina, a partir de kanamicina B y a través de un nuevo compuesto intermedio, entre las cuales un procedimiento fundamental comprende una nueva reacción con un xantato de un derivado 3',4'-epoxi de kanamicina B protegida en el grupo amino y en el grupo hidroxilo, para formar el correspondiente derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno, seguido de separación de los grupos protectores de aminos y de hidroxilos y de hidrogenación de la 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B resultante. Un derivado 3',4'-episulfuro correspondiente al derivado 3',4'-epoxi, que se forma como segundo producto en la reacción del derivado 3',4'-epoxi con el xantato, también se utiliza como producto intermedio para la preparación de 3',4'-didesoxikanamicina B.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevas vías para la síntesis de 3',4'-didesoxikanamicina B que es antibacteriana contra diversas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y especialmente eficaz en la inhibición de los organismos resistentes a la kanamicina tales como Staphylococci resistentes a la kanamicina y Escherichia coli resistentes a la kanamicina.

25

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

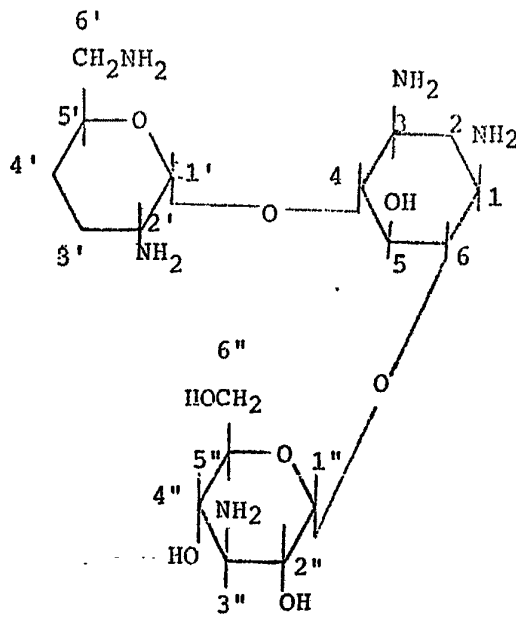
La 3',4'-didesoxikanamicina B de estructura:

30

1

5

10



15

20

25

30

ha sido preparada hasta ahora por un método que consiste en proteger los cinco grupos amino y la totalidad o parte de los grupos hidroxilo distintos de los grupos 3'- y 4'-hidroxilo de la kanamicina B por un método convencional, sulfonilar los grupos 3'- y 4'-hidroxilo para formar un derivado que contiene grupos éster 3'- y 4'-disulfónico, separar los grupos éster 3'- y 4'-disulfónico por métodos conocidos para dar un compuesto 3',4'-insaturado, reducir este último y separar los grupos protectores residuales.

El método conocido requiere nueve etapas desde la kanamicina B hasta la 3',4'-didesoxikanamicina B (véase la memoria de la patente británica n° 1.349.302). Además, en este método es necesario emplear yoduro sódico y cinc en polvo en grandes cantidades en la etapa de separación de los grupos éster 3'- y 4'-disulfónico, implicando así cuestiones de recursos de yodo y de contaminación ambiental resultantes de la eliminación de los subproductos. Por lo tanto, el desarrollo de un método nuevo y más ventajoso para la síntesis de

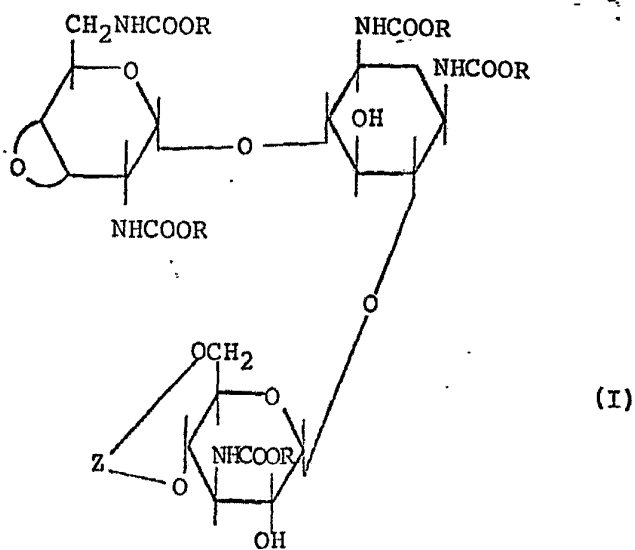
1 3',4'-didesoxikanamicina B ha constituido una intensa necesidad desde el punto de vista industrial.

COMPENDIO DE LA INVENCION

5 El objeto fundamental de esta invención es proporcionar algunas nuevas vías para la síntesis de 3',4'-didesoxi kanamicina B que sobre la técnica anterior presentan la ventaja de que no utilizan un bromuro o yoduro de metal alcalino ni cinc en polyo sino otros reactivos menos costosos. Todos los nuevos procedimientos parten de la kanamicina B como en la técnica anterior pero recorren una nueva vía de reacción.

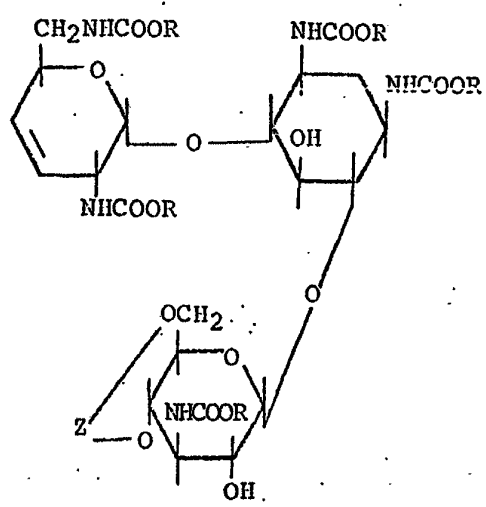
10 De acuerdo con un primer aspecto de esta invención, por lo tanto, se proporciona un procedimiento para la preparación de 3',4'-didesoxikanamicina B o sus sales de adición de ácido, que consiste en:

15 (1) tratar con un xantato un derivado 3',4'-epoxi de una kanamicina B protegida en el grupo amino y en el grupo hidroxilo, de fórmula:

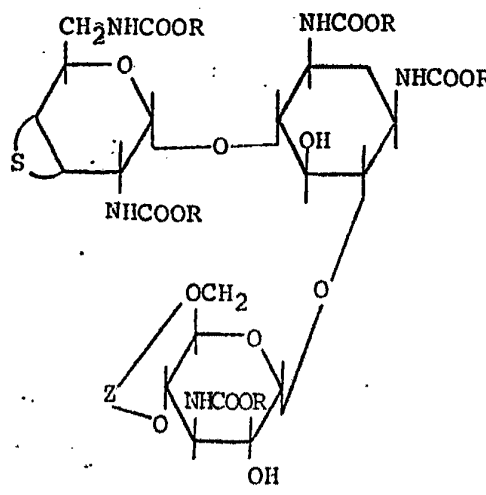


1
5
10
15
20
25
30

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo, Z representa un grupo alquilideno, arilideno, ciclohexilideno o tetrahidropiranilideno y el grupo 3',4'-epoxi se encuentra en la posición α o β , para formar con ello un derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicinā B de fórmula:



donde R y Z tienen el significado antes descrito, junto con un derivado 3',4'-episulfuro-kanamicinā B de fórmula:

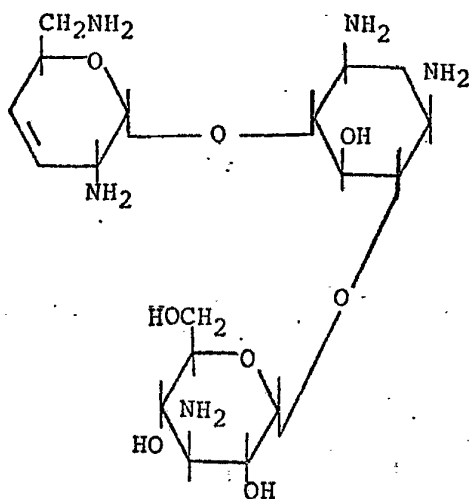


1 donde R y Z tienen el significado anterior y el grupo 3',4'-
episulfuro se encuentra en posición α o β ;

(2) aislar el derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanami-
cina B de la mezcla de reacción;

5 (3) separar los grupos -COOR protectores del amino y
el grupo Z protector del hidroxilo del derivado 3',4'-dide-
soxi-3'-eno así aislado, por un método convencional, para
formar 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de fórmula:

10



15

20

y (4) hidrogenar el compuesto así formado por un mé-
todo convencional para formar 3',4'-didesoxikanamicina B y,
si se desea, convertir el compuesto así formado en una sal
de adición de ácido del mismo.

25

La etapa (1) del primer procedimiento de esta inven-
ción, que es el tratamiento de un derivado 3',4'-epoxi de
fórmula (I), en forma α o β , con un xantato, puede ser efec-
tuada en un disolvente orgánico, preferiblemente a una tempe-
ratura de 50-100°C. El disolvente orgánico puede ser prefe-
riblemente un alcohol inferior como metanol y etanol. El xan-

30

1 tato a utilizar para este tratamiento puede ser de fórmula
R'OCSSMe, donde R' es un grupo alquilo inferior, Me es un
metal alcalino como sodio o potasio. En general, esta reac-
ción forma un derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno de fórmula (II)
5 como primer producto, en mezcla con un derivado 3',4'-epi-
sulfuro de fórmula (III) como segundo producto, después de
lavar la mezcla de reacción con agua, recuperar el disolven-
te por destilación y concentrar el residuo a sequedad.

10 El mecanismo de reacción entre el derivado 3',4'-epo-
xi de fórmula (I) y el xantato no ha sido dilucidado toda-
vía claramente pero una posibilidad presumible es que la con-
versión del derivado 3',4'-epoxi en el correspondiente deri-
vado 3',4'-didesoxi-3'-eno de fórmula (II) transcurre a tra-
vés del correspondiente derivado 3',4'-episulfuro de fórmu-
15 la (III).

El aislamiento del primero y segundo productos de la
etapa (1) entre sí, es decir, la etapa (2) del primer pro-
cedimiento, puede ser efectuado preferiblemente por cromato-
grafía, por ejemplo cromatografía en capa fina de gel de
20 sílice en la forma habitual, por ejemplo empleando una mez-
cla (v.g. 1:1 en volumen) de tetracloruro de carbono y ace-
tona como desarrollador.

25 La etapa (3) del primer procedimiento de esta inven-
ción para la separación de los grupos -COOR protectores del
amino y del grupo Z protector del hidroxilo puede llevarse
a cabo en la forma habitual. Por ejemplo, puede efectuarse
primero la separación del grupo Z protector del hidroxilo
mediante hidrólisis suave con un ácido clorhídrico diluido
o un ácido acético acuoso y después pueden separarse los gru-
30 pos protectores del amino por hidrólisis con hidróxido bári-

1 co o por hidrogenolisis en presencia de un catalizador de
paladio. La etapa (4) del primer procedimiento, que es la
etapa de hidrogenación, puede realizarse de forma conocida.
Así, puede aplicarse a la etapa (4) una reducción catalíti-
5 ca con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogena-
ción conocido que contiene un metal del grupo del platino
como platino o paladio. También puede utilizarse para este
fin el catalizador níquel Raney.

10 El primer procedimiento de esta invención presenta
sobre el procedimiento de la técnica anterior antes descri-
to las siguientes ventajas:

- puede conseguirse la formación de la insaturación 3',4'
sin depender de la reacción que implica el uso de un bro-
muro o yoduro alcalino y cinc en polvo;
- 15 - como compuesto intermedio final que ha de ser convertido
en el producto deseado, 3',4'-didesoxikanamicina B, en la
última etapa, puede obtenerse 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanami-
cina B, es decir, el compuesto de fórmula (IV), exento de
cualquier grupo protector;
- 20 - en la última etapa, la hidrogenación catalítica puede rea-
lizarse con relativa sencillez, con muchas menos impurezas
derivadas de los reactivos utilizados, de manera que la pu-
rificación del producto final es menos intensa que en el
procedimiento de la técnica anterior, donde la operación
25 de separar los grupos protectores del amino y del hidroxilo
se realiza después de la etapa de hidrogenación.

30 Sin embargo, se observará que el orden de las etapas
(3) y (4) del primer procedimiento de esta invención puede
ser invertido si se desea, para seguir el orden conocido adop-
tado por el procedimiento de la técnica anterior.

1 El producto final, 3',4'-didesoxikanamicina B en
forma de base libre, puede ser convertido si se desea en
una sal de adición de ácido derivada de un ácido orgánico o
inorgánico. Por ejemplo, puede obtenerse sulfato de 3',4'-
5 didesoxikanamicina por adición de ácido sulfúrico diluido
a una solución acuosa de la base libre para ajustar el pH
a 6,8, tratamiento de la solución con carbón decolorante,
filtración de la solución y liofilización del filtrado.

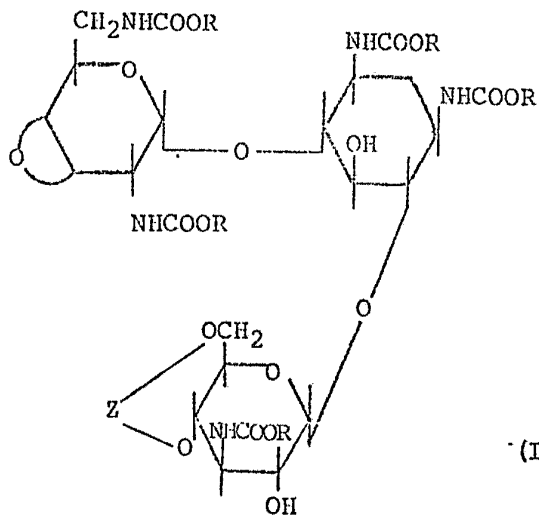
10 Además hemos encontrado que el derivado 3',4'-epi-
sulfuro de fórmula (III) que se forma como segundo producto
en la etapa (1) del primer procedimiento de esta invención,
también es útil como intermediario para la preparación de
3',4'-didesoxikanamicina B. Nuestro descubrimiento en este
15 aspecto es que hay dos vías para la conversión del derivado
3',4'-episulfuro de fórmula (III) en un intermediario cono-
cido útil para la preparación de 3',4'-didesoxikanamicina B;
la primera vía consiste en tratar el derivado 3',4'-episul-
furo con un ácido para formar 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanami-
cina B de fórmula (IV) y la segunda vía consiste en tratar
20 el derivado 3',4'-episulfuro con hidrazina o níquel Raney pe-
ra formar un derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de
fórmula (II).

25 De acuerdo con un segundo aspecto de esta invención,
por lo tanto, proporcionamos un procedimiento para la pre-
paración de 3',4'-didesoxikanamicina B o sus sales de adi-
ción de ácido, que consiste en:

(1) tratar con un xantato un derivado 3',4'-epoxi de
una kanamicina B protegida en los grupos amino y en los grupos
30 hidroxilo de fórmula:

1

5

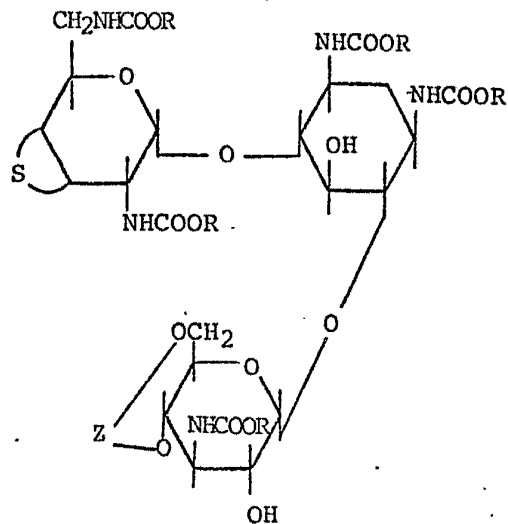


10

15

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo, Z representa un grupo alquilideno, arilideno, ciclohexilideno o tetrahidropiranylideno y el grupo 3',4'-epoxi se encuentra en la posición α o β , para formar así un derivado 3',4'-episulfuro-kanamicina B de fórmula:

20

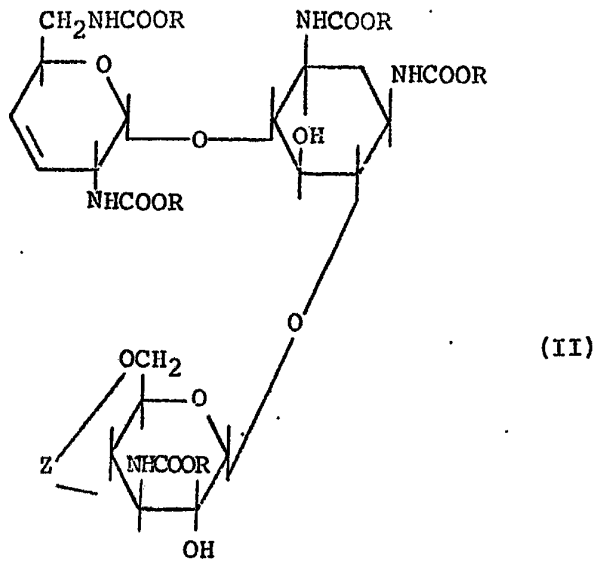


25

30

1 donde R y Z tienen el significado dado anteriormente y el
grupo 3',4'-episulfuro se encuentra en posición α o β , jun-
to con un derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de
fórmula:

5



10

15

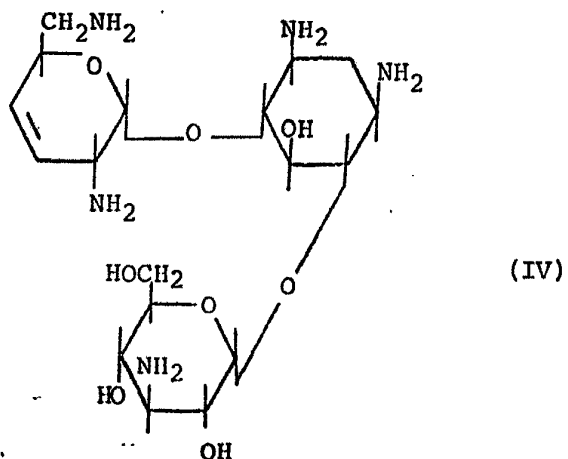
donde R y Z tienen el significado dado anteriormente;

(2) aislar el derivado 3',4'-episulfuro-kanamicina B de la mezcla de reacción;

20

(3) tratar el derivado 3',4'-episulfuro así aislado con un ácido para formar 3',4'-dideoxy-3'-eno-kanamicina B de fórmula:

25



30

1 y (4) hidrogenar el compuesto así formado de manera convencional para formar 3',4'-didesoxikanamicina B y, si se desea, convertir el compuesto así formado en una sal de adición de ácido del mismo.

5 Las etapas (1), (2) y (4) del segundo procedimiento de esta invención corresponden a las etapas (1), (2) y (4) del primer procedimiento antes descrito, respectivamente.

10 La etapa (3) del segundo procedimiento, es decir, el tratamiento del derivado 3',4'-episulfuro de fórmula (III) con un ácido puede llevarse a cabo preferiblemente en un alcohol inferior como metanol y etanol, utilizando un ácido halohídrico como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico concentrados. En general, sin embargo, puede utilizarse para este tratamiento un ácido mineral no oxidante, por ejemplo ácido sulfúrico. Preferiblemente el tratamiento puede llevarse a cabo a una temperatura de 0 a 30°C.

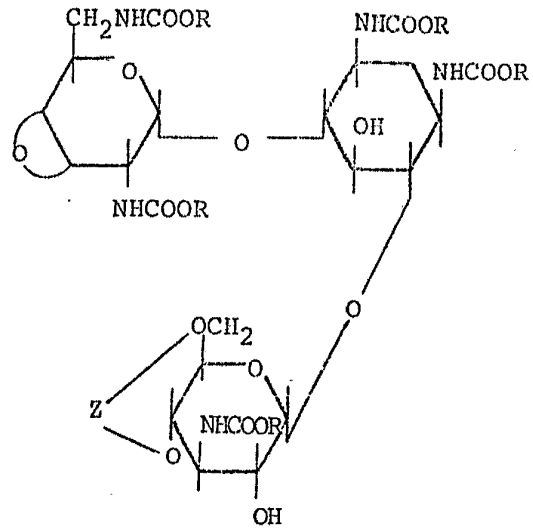
15 De acuerdo con un tercer aspecto de esta invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de 3',4'-didesoxikanamicina B o sus sales de adición de ácido, que consiste en:

20 (1) tratar con un xantato un derivado 3',4'-epoxi de una kanamicina B protegida en los grupos amino y en los grupos hidroxilo de fórmula:

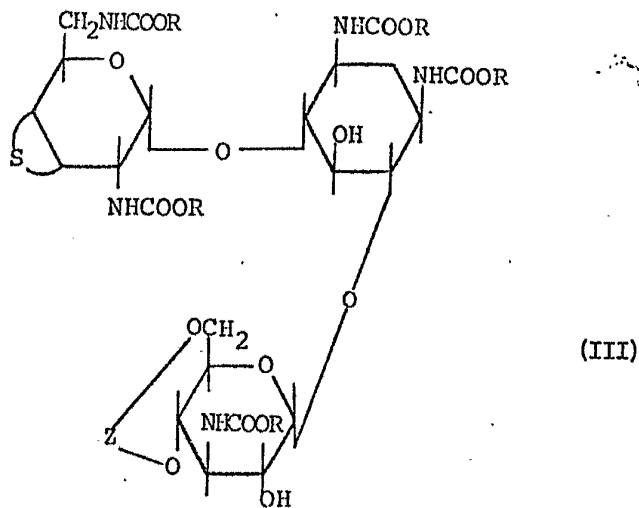
25

30

1
5
10
15
20
25
30

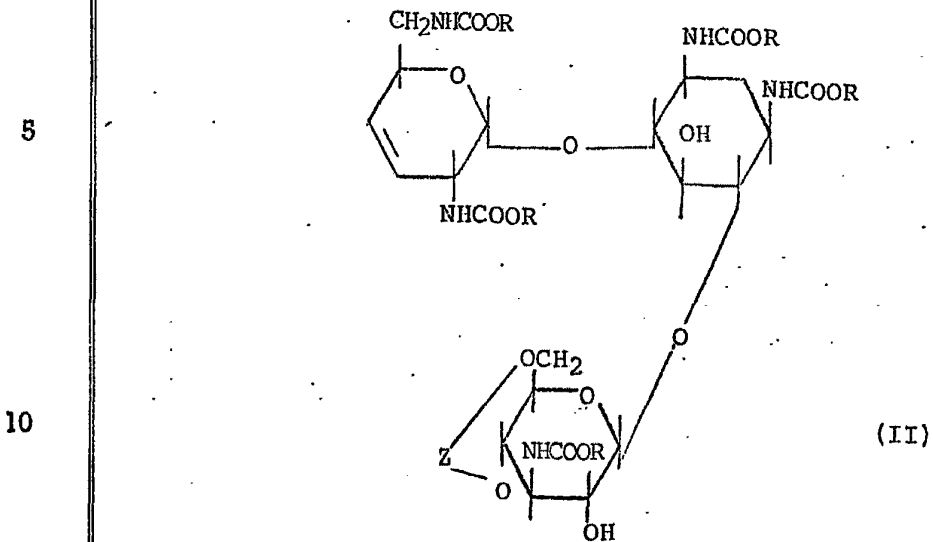


donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo y Z representa un grupo alquilideno, arilideno, ciclohexilideno o tetrahidropiranilideno, para formar así un derivado 3',4'-episulfuro-kanamicina B de fórmula:



donde R y Z tienen el significado dado anteriormente y el grupo 3',4'-episulfuro se encuentra en posición α o β , junto con

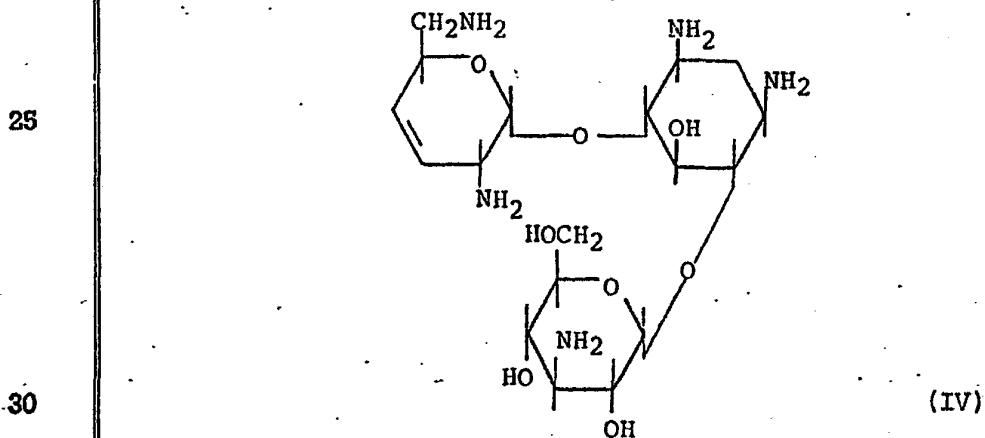
1 un derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de fórmula:



15 donde R y Z tienen el significado anterior;

(2) tratar la mezcla de reacción de la etapa (1) con hidrazina o níquel Raney para convertir el derivado 3',4'-episulfuro de fórmula (III) en una nueva cantidad de derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de fórmula (II);

20 (3) separar los grupos COOR protectores del amino y el grupo Z protector del hidroxilo del derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno así formado, por un método convencional, para formar 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de fórmula:



1 y (4) hidrogenar el compuesto así formado, de manera convencional, para formar 3',4'-didesoxikanamicina B y, si se desea, convertir el compuesto así formado en una sal de adición de ácido del mismo.

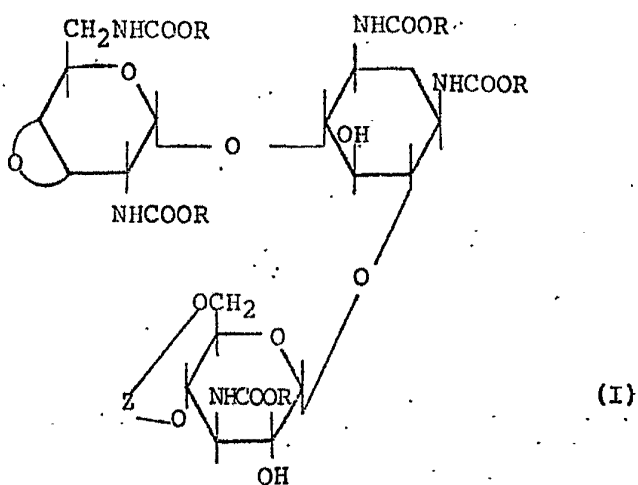
5 Las etapas (1), (3) y (4) del tercer procedimiento de esta invención corresponden a las etapas (1), (3) y (4) del primer procedimiento antes descrito, respectivamente.

10 En la etapa (2) del tercer procedimiento, el tratamiento con hidrazina puede efectuarse preferiblemente en un alcohol inferior, como metanol y etanol, empleando hidrazina, especialmente en forma de hidrato $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, a la temperatura ambiente, habitualmente 15-25°C. La cantidad de hidrazina a utilizar puede ser preferiblemente alrededor de 10-30 moles por mol del compuesto de fórmula (III). El tratamiento con níquel Raney (si se adopta para la etapa (2), puede realizarse preferiblemente disolviendo el compuesto de fórmula (III) en un alcohol inferior, por ejemplo metanol, añadiendo níquel Raney a la solución en cantidad apropiada, por ejemplo una cantidad triple de la cantidad de compuesto de fórmula (III), calculado en peso, y manteniendo la mezcla bajo agitación a la temperatura ambiente, habitualmente 15-25°C, durante 1 a 3 horas.

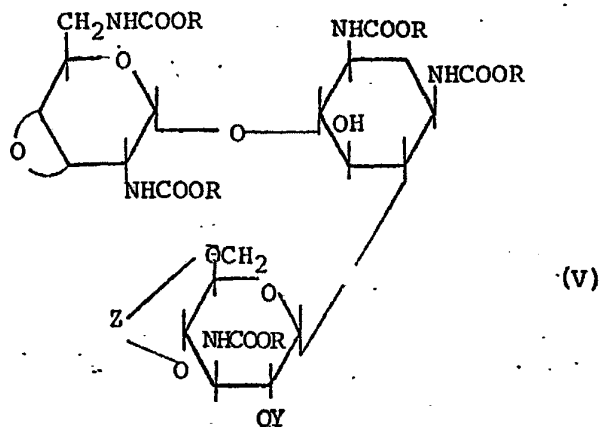
15 20 25 30 En el tercer aspecto de esta invención, también es aplicable la etapa (2), si se desea, al derivado 3',4'-episulfuro de fórmula (III) que ha sido aislado del derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno de fórmula (II) pero habitualmente es ventajoso aplicar la etapa (2) directamente a la mezcla de reacción procedente de la etapa (1), que contiene los compuestos de fórmulas (II) y (III), especialmente en operaciones a gran escala.

1 Además hemos encontrado que los derivados 3',4'-dideoxi-3'-eno de fórmula (IV) pueden ser producidos a partir
de los derivados 3',4'-epoxi de fórmula (I) a través de otra
vía que implica cuatro etapas, con un gran rendimiento global.
5 Esta vía comprende las etapas de:

(1) tratar un derivado 3',4'-epoxi de fórmula:

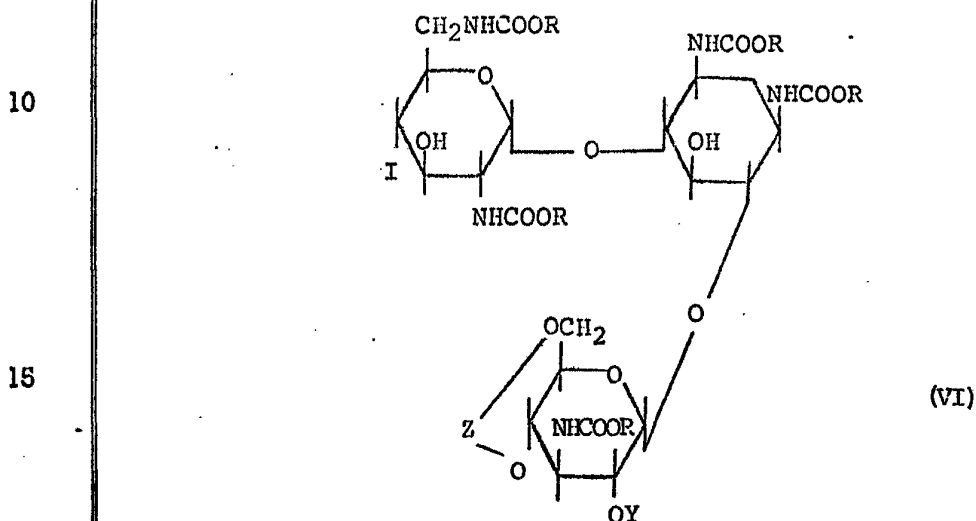


20 donde R y Z tienen el significado dado anteriormente, con un agente acilante, por ejemplo cloruro de benzilo, por un método convencional, para acilar el grupo 2"-hidroxilo, dando un compuesto de fórmula:



1 donde R y Z tienen el significado dado anteriormente e Y re-
presenta un grupo acilo;

5 (2) tratar el compuesto de fórmula (V) así obtenido
con un yoduro metálico alcalino o alcalino-térreo, por ejem-
plo yoduro sódico, preferiblemente en presencia de acetato
sódico y ácido acético glacial, para dar un compuesto de
fórmula:



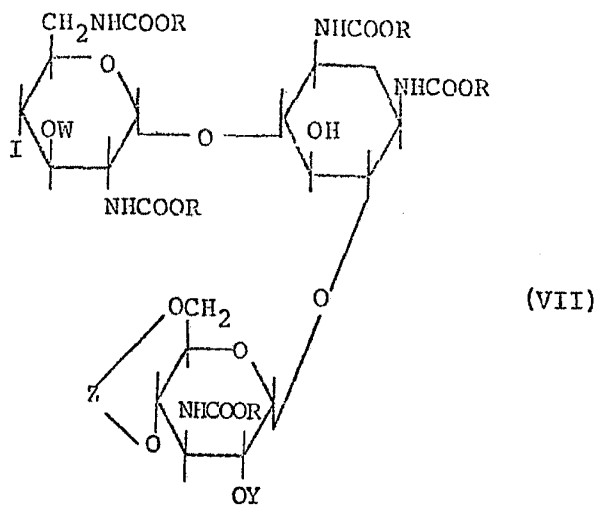
20 donde R, Z e Y tienen el significado dado anteriormente;

25 (3) someter el compuesto de fórmula (VI) así obteni-
do a 3'-O-sulfonilación con un agente sulfonilante como clo-
ruro de mesilo, cloruro de tosilo y cloruro de bencilsulfoni-
lo, de forma conocida, preferiblemente en piridina a una tem-
peratura inferior a 10°C, para formar el compuesto de fór-
mula:

1

5

10



donde R, Z e Y tienen el significado dado anteriormente y W
representa un grupo mesilo, tosilo o bencilsulfonilo;

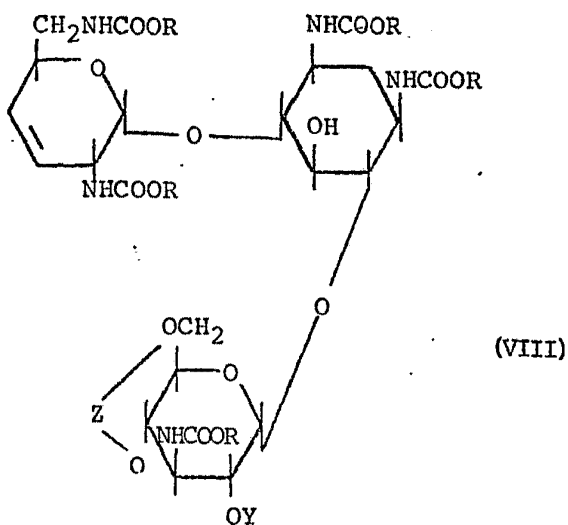
15

(4) calentar la mezcla de reacción de la etapa (3)
anterior, preferiblemente a una temperatura de 80-100°C, pa-
ra convertir el compuesto de fórmula (VII) en el compuesto
de fórmula:

20

25

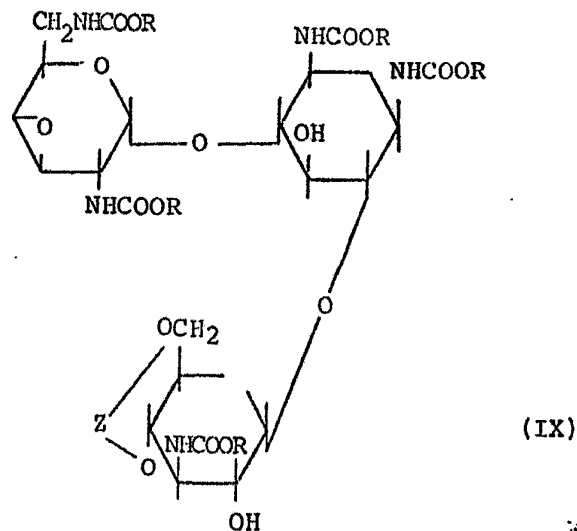
30



1 donde R, Z e Y tienen el significado dado anteriormente y

5 (5) tratar el compuesto de fórmula (VIII) así obtenido con un alcoholato de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo metóxido sódico, de forma conocida, para dar el derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno de fórmula (II).

El compuesto penta-amino-prottegido, 4",6"-hidroxilo-prottegido, 3',4'-β-epoxi-derivado de la kanamicina B representado por la fórmula:



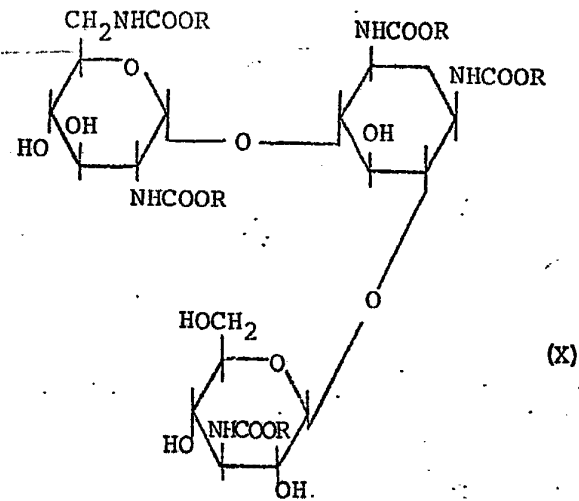
25 donde R y Z son los definidos anteriormente, que ha de ser utilizado como compuesto de partida del primer al tercer procedimiento de acuerdo con esta invención, es un compuesto nuevo y constituye otro aspecto de la invención.

El nuevo derivado 3',4'-β-epoxi de la kanamicina B de fórmula (IX) puede obtenerse a partir de la kanamicina B a través de varias etapas de reacción que se explican más adelante.

30 En primer lugar, la kanamicina B se somete a una etapa de protección del grupo amino de forma conocida. Así, la ka-

1
5
10
15
20
25
30

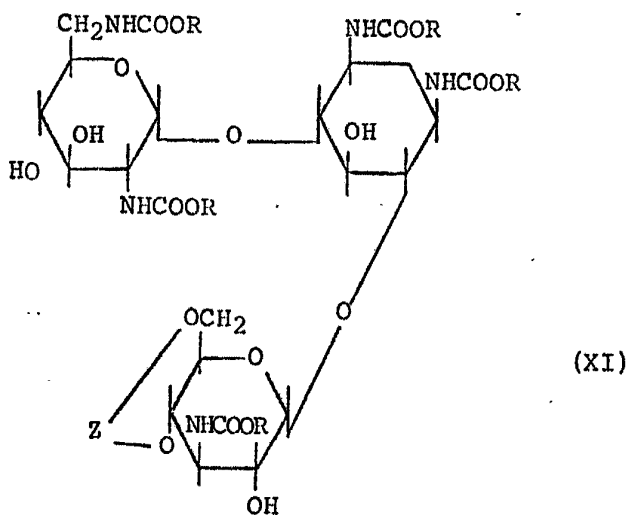
namicina B se hace reaccionar con un cloroformiato de fórmula RCOCl , donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo, tal como fenilo, para proteger los cinco grupos amino de la kanamicina B en forma de grupo uretano-NHCOOR, por el método descrito en la patente japonesa publicada 7595/75, dando kanamicina B penta-N-protegida de fórmula:



donde R tiene el significado dado anteriormente.

La siguiente etapa es la protección del 4",6"-hidroxilo, que también se realiza por un método conocido. Así, el compuesto de fórmula (X) puede reaccionar con un agente protector del hidroxilo, conocido, seleccionado entre un agente de alquilidenación, un agente de arilidenación, un agente de ciclohexilidenación y un agente de tetrahidropiranilidenación. Son ejemplos típicos de estos agentes protectores del hidroxilo el acetaldehído, 2',2'-dimetoxipropano, anisaldehído, benzaldehído, dimetilacetal, tolualdehído, 1,1-dimetoxiciclohexano y 1,1-dimetoxitetrahidrofurano. La reacción

1 puede efectuarse preferiblemente en un disolvente orgánico
polar, v.g. dimetilformamida, en presencia de una cantidad
catalítica de ácido p-toluensulfónico a la temperatura
ambiente, por ejemplo 15-25°C, durante 15-20 horas. Esto
5 produce la introducción selectiva del grupo protector del
hidroxilo en las posiciones 4",6", dando así un derivado
4",6"-O-prottegido de fórmula:

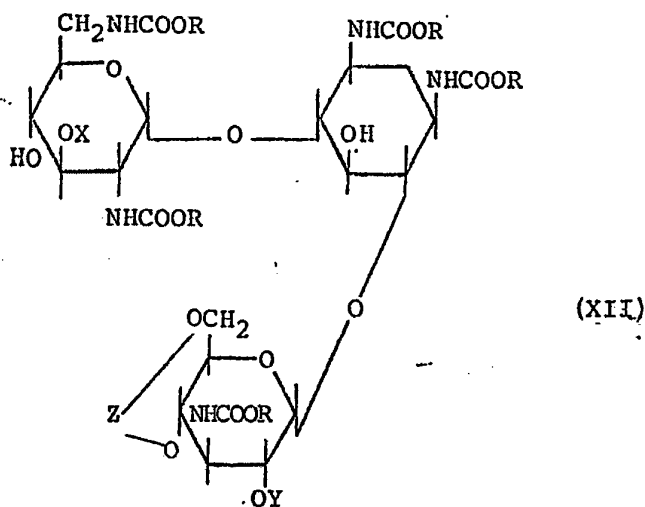


20 donde R tiene el significado dado anteriormente y Z repre-
senta un grupo alquilideno, arilideno, ciclohexilideno o
tetrahidropiranylideno. En esta reacción selectiva, es con-
veniente que la temperatura se mantenga por debajo de 30°C
porque también puede producirse el ataque del agente protec-
tor del hidroxilo sobre los grupos 3'- y 4'-hidroxilo a tem-
peraturas más altas.

25 El compuesto de fórmula (XI) se somete después a una
reacción de acilación para la protección selectiva de los
grupos 2"- y 3'-hidroxilo con un grupo protector del hidro-
xilo del tipo acílico. La etapa de acilación puede realizar-
30

1 se habitualmente disolviendo el compuesto de fórmula (XI) en
piridina, agregando un agente acilante como un cloruro de
acilo a temperatura baja, preferiblemente por debajo de 5°C
y manteniendo la mezcla bajo agitación durante varias horas.

5 El agente acilante preferido puede ser un cloruro de
un ácido alcanoico de 2 a 4 átomos de carbono, tal como clo-
ruro de acetilo o un cloruro de aroilo como cloruro de ben-
zoilo. Se prefiere el uso de cloruro de benzoilo. Empleando
10 una temperatura inferior a 5°C para la etapa de acilación
no son afectados los grupos 4'- y 5 -hidroxilo cuya reactivi-
dad es relativamente pequeña. Así puede producirse el de-
rivado 2",3'-diacílico de fórmula:

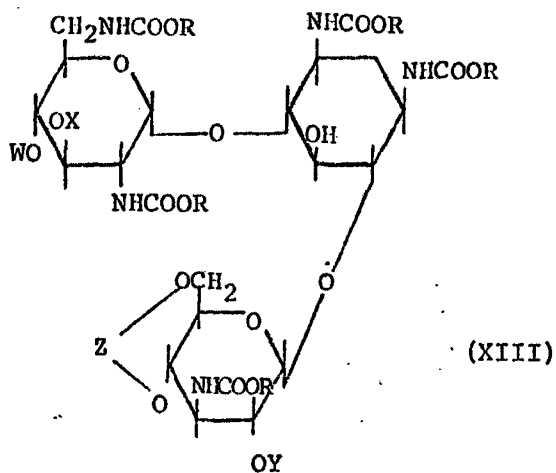


25 donde R y Z tienen el significado dado anteriormente y X e
Y representan cada uno de ellos un grupo acilo, por ejemplo
alcanoilo, especialmente alcanoilo inferior como acetilo o
un grupo aroilo como benzoilo.

30 En la etapa de acilación, si se desea, puede obtener-
se para los mismos fines un derivado 2"-monoacilado, es de-

1 cir, un compuesto de fórmula (XII) pero donde X representa
 un átomo de hidrógeno, efectuando la reacción de acilación
 en condiciones más suaves. Así, en el caso de utilizar clo-
 ruro de benzóilo como agente acilante, puede obtenerse una
5 proporción mayoritaria del derivado 2"-monobenzóilico en
 condiciones tales que el cloruro de benzóilo se agregue a
 una temperatura inferior a 0°C, lentamente y en pequeñas
 porciones. Por otra parte, puede obtenerse por lo menos una
 proporción mayoritaria del derivado 2",3'-dibenzóilico cuan-
10 do el cloruro de benzóilo se agrega de una sola vez, a una
 temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente,
 preferiblemente entre 0°C y 5°C. Si se obtiene una mezcla
 de derivados 2"-monoacilados y 2",3'-diacilados, el aisla-
 miento de los respectivos derivados puede realizarse median-
15 te una técnica de separación cromatográfica de forma cono-
 cida, por ejemplo por cromatografía en capa fina de gel de
 sílice, empleando una mezcla 2:1 en volumen de cloroformo y
 metanol como desarrollador.

 El compuesto de fórmula (XII) se somete después a
20 4'-O-sulfonilación para formar el derivado 4'-O-sulfonila-
 do de fórmula:



1 donde R, Z, X e Y tienen el significado dado anteriormente
y W representa un grupo mesilo, tosilo o bencilsulfonilo.
Esta etapa puede realizarse preferiblemente por reacción
5 del compuesto de fórmula (XII) con cloruro de mesilo, clo-
ruro de tosilo o cloruro de bencilsulfonilo en piridina. La
4'-O-sulfonilación puede efectuarse a una temperatura de
hasta 50°C. El agente sulfonilante preferido es el cloruro
de mesilo.

10 El derivado 4'-O-sulfonilado de fórmula (XIII) así
obtenido se convierte después en el derivado 3',4'-β-epoxi
de fórmula (IX) antes mencionado, como producto principal,
tratándolo con un alcoholato metálico. La reacción de epo-
xidación puede efectuarse preferiblemente disolviendo el
15 compuesto de fórmula (XIII) en un disolvente, por ejemplo
agua, un alcohol inferior como metanol o etanol, diglima,
sulforano, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido, agregando a
la solución un alcoholato metálico, habitualmente un alcohol-
lato de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como alcoholato
20 sódico, potásico o de litio, especialmente un alcóxido
inferior, por ejemplo metóxido sódico o etóxido sódico y
manteniendo la mezcla a la temperatura ambiente, habitual-
mente 15-25°C, adecuadamente durante 1 a 3 horas. Durante
la reacción de epoxidación se separa el grupo Y protector
del hidroxilo en la posición 2", debido a las condiciones
25 alcalinas; así se regenera el grupo 2"-OH libre en el de-
rivado 3',4'-β-epoxidado de fórmula (IX).

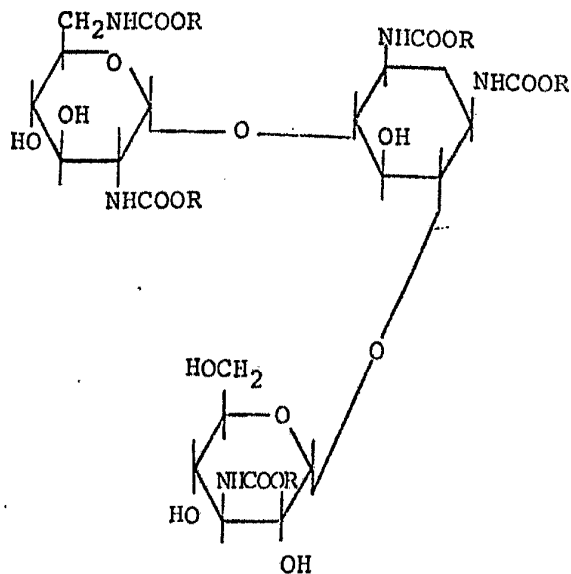
30 El derivado 3',4'-α-epoxi correspondiente al deri-
vado 3',4'-β-epoxi de fórmula (IX) puede obtenerse a partir
del derivado 3'-O-tosílico correspondiente al derivado 4'-
O-sulfonilado de fórmula (XIII), es decir, el compuesto de

1 fórmula (XIII) donde W es hidrógeno y X es un grupo tosilo,
de la misma forma que en la etapa de 3',4'-epoxidación antes
descrita, es decir, por tratamiento con un alcoholato metá-
lico alcalino como metóxido sódico, del que se encuentran
5 detalles en DT-OS n° 2.555.479.

A continuación damos un esquema de reacción que des-
cribe la preparación de 3',4'-didesoxikanamicina B a partir
de kanamicina B a través de un nuevo intermediario, el deri-
vado 3',4'-β-epoxi de fórmula (IX), que se trata de acuerdo
10 con los procedimientos de esta invención.

Kanamicina B

Protección de cinco grupos NH₂
con grupos -COOR



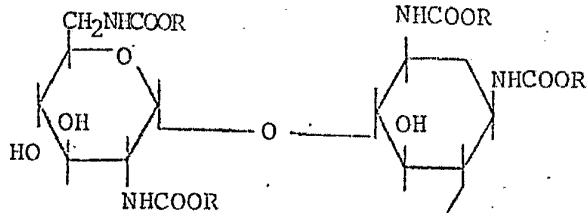
30

1

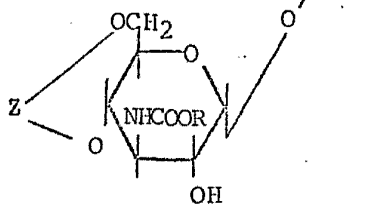
Protección de los grupos 4"- y 6"-OH con grupos Z



5



10

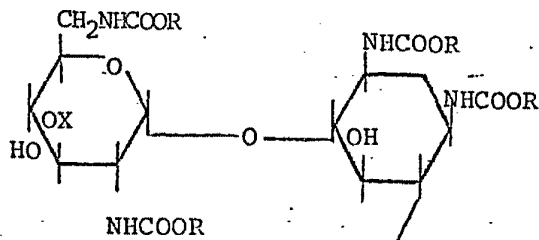


15

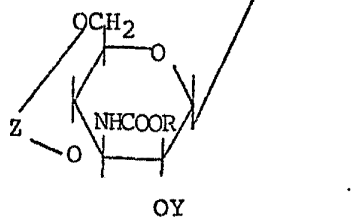
Protección de los grupos 2"- y 3"-OH con grupos acilo Y y X respectivamente



20



25

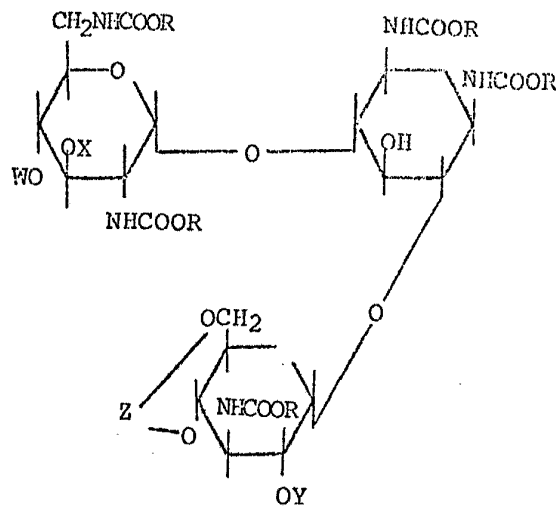


30

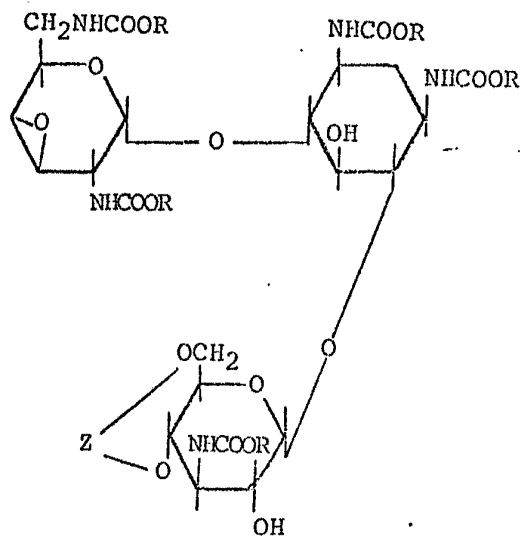


1
5
10
15
20
25
30

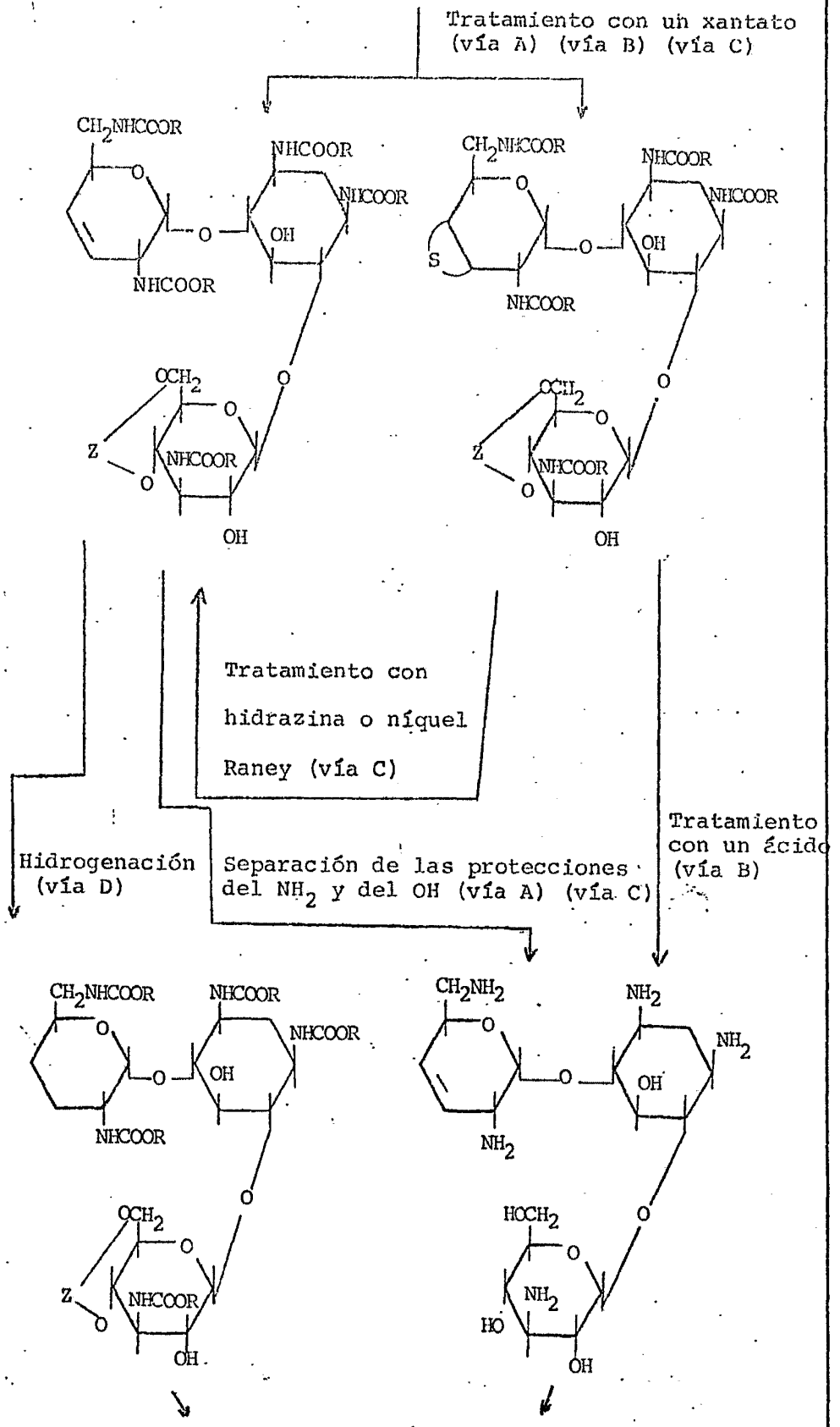
4'-O-sulfonilación (introducción del grupo W)



3',4'-epoxidación con un alcoholato



1
5
10
15
20
25
30

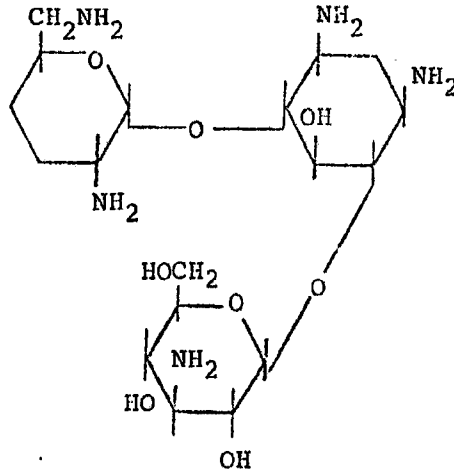


1

Separación de las protecciones del NH₂ y del OH (vía D)

Hidrogenación (vía A)
(vía B) (vía C)

5



10

15

Vía A = El primer procedimiento de esta invención

Vía B = El segundo procedimiento de esta invención

Vía C = El tercer procedimiento de esta invención

Vía D = Alternativa del primer o tercer procedimiento de esta invención.

20

REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

Esta invención es ilustrada además mediante los ejemplos que incluyen las etapas globales a partir de la kanamicina B que conducen al producto final 3',4'-didesoxikanamicina B a través de varias vías de acuerdo con esta invención.

25

EJEMPLO 1

(1) Preparación de penta-N-etoxicarbonilkanamicina B

La penta-N-etoxicarbonilkanamicina B se prepara a partir de la kanamicina B en forma de base libre, por el método descrito en el Ejemplo 1 de la patente británica n°1.349.302.

30

(2) Preparación de 2",3'-di-O-benzoil-penta-N-etoxicarbonil-

1 4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B

5 Se suspenden 10 g de penta-N-etoxicarbonilkanamicina B en 70 ml de dimetilformamida, añadiendo ácido p-toluensulfónico hasta que el pH de la suspensión desciende por debajo de 3,0 y después se añaden 10 ml de ciclohexanodimetilcetal. La mezcla se mantiene a 25°C con agitación durante 18 horas. La terminación de la reacción se confirma por cromatografía en capa fina empleando gel de sílice (preparado por Merck) como fase estacionaria y cloroformo-metanol (10:1 en volumen) como desarrollador y la mezcla de reacción resultante se neutraliza con trietilamina. El líquido neutralizado se concentra a vacío para obtener 25 ml de un líquido residual que después se disuelve en 150 ml de piridina. Después de enfriar la solución a una temperatura de 0-5°C, se añaden a la misma 15 3,9 ml de cloruro de benzoílo y la mezcla se mantiene durante 3 horas para producir la reacción. Se confirma que la reacción ha terminado por cromatografía en capa fina. Se añaden 5 ml de agua a la mezcla resultante y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentra y 20 se vierte en 200 ml de agua para formar un precipitado que se recupera por filtración. Rendimiento: 12,7 g (95 %). Después de purificar por cromatografía convencional en gel de sílice, el compuesto del título tiene las siguientes propiedades físicas: $[\alpha]_D^{25} +76,6$ (c = 1, piridina), p.f. 233-235°C.

25 Análisis elemental para $C_{53}H_{73}N_5O_{22}$:

 Encontrado: C, 55,98; H, 6,44; N, 5,60

 Calculado : C, 56,22; H, 6,51; N, 6,19 %.

1 (3) Preparación de 2",3'-di-O-benzoil-penta-N-etoxicarbonil-
 4",6"-O-ciclohexiliden-4'-O-mesilkanamicina B

5 Se disuelven 5 g de 2",3'-di-O-benzoil-penta-N-eto-
 xicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B en 100 ml de
 piridina a la que se añaden 1,4 ml de cloruro de mesilo y
 la mezcla se mantiene a 40°C con agitación durante hora y
 media. Después la mezcla se enfría a la temperatura ambien-
 te, se añaden 5 ml de agua a la misma para descomponer el
10 exceso de cloruro de mesilo y se concentra la mezcla. Al con-
 centrado se añaden 200 ml de agua para precipitar el compues-
 to del título que se recupera por filtración. Rendimiento:
 5,0 g (94 %), $[\alpha]_D^{25} +103,6^\circ$ (c = 1,0, piridina), p.f. 176-
 179°C.

15 Análisis elemental para $C_{54}H_{75}N_5O_{24}S$:

 Encontrado: C, 53,28; H, 6,25; N, 5,41; S, 2,95

 Calculado : C, 53,59; H, 6,25; N, 5,79; S, 2,65 %

 (4) Preparación de 3',4'-β-epoxi-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-
 O-ciclohexiliden-kanamicina B

20 Se disuelven 5 g de 2",3'-di-O-benzoil-penta-N-eto-
 xicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-4'-mesil-kanamicina B en
 100 ml de metanol al que se añaden 2,2 g de metilato sódico.
 La mezcla se mantiene a la temperatura ambiente con agita-
 ción durante 2 horas. Una vez confirmada la terminación de
25 la reacción por cromatografía en capa fina empleando gel de
 sílice como fase estacionaria y tetracloruro de carbono-ace-
 tona (1:1 en volumen) como desarrollador, la mezcla de reac-
 ción se enfría con hielo, se neutraliza con 1,25 ml de ácido
 clorhídrico concentrado y se concentra. Al concentrado neu-
30 tralizado se agregan 100 ml de agua para precipitar el com-
 puesto del título que se recupera por filtración. Rendimien-

1 to: 3,5 g (95 %), $[\alpha]_D^{25} = 37,8^\circ$ (c = 1,0, piridina), p.f. 254-258°C (descomposición con formación de espuma).

Análisis elemental para $C_{39}H_{63}N_5O_{19}$:

Encontrado: C, 51,86; H, 6,89; N, 7,58; O, 33,67

5 Calculado : C, 51,69; H, 7,02; N, 7,73; O, 33,55 %

(5) Preparación de 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B

10 Se suspenden 800 mg de 3',4'- β -epoxi-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B en 40 ml de n-butanol al que se añaden después 1,7 g de n-butilxantato potásico y la reacción se lleva a cabo a 80°C durante 4 horas. Una vez confirmada la terminación de la reacción por cromatografía en capa fina de gel de sílice empleando tetracloruro de carbono-acetona (1:1 en volumen) como desarrollador, 15 la mezcla se enfría y se lava dos veces con 40 ml cada vez de agua y la capa butanólica resultante se concentra a sequedad. Rendimiento: 900 mg. Por cromatografía en capa fina de gel de sílice se confirma que se trata de una mezcla de 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-ciclohexiliden-kanamicina B y 3',4'-episulfuro-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B en una proporción de 1:1 aproximadamente. 20

25 . La mezcla se somete a cromatografía en capa fina de gel de sílice empleando tetracloruro de carbono-acetona (5:1 en volumen) como desarrollador, para dar 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-ciclohexiliden-kanamicina B con un $[\alpha]_D^{26}$ de $+24,7^\circ$ (c = 1,0, metanol) y 3',4'-episulfuro-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B con un $[\alpha]_D^{25}$ de $+10,8^\circ$ (c = 1,0, H₂O) y un punto de fusión 30 de 250-260°C (con descomposición), independientemente.

1

Análisis elemental del último compuesto:

Encontrado: C, 50,41; H, 6,95; N, 7,45; S, 3,48

Calculado para $C_{39}H_{63}N_5O_{18}S$:

C, 50,79; H, 6,90; N, 7,60; S, 3,48 %.

5

(6) Preparación de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B

Se disuelven 475 mg de 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B en 5 ml de metanol al que se añade una cantidad de HCl 1N suficiente para ajustar el pH de la solución a 2,0. La solución se calienta a 50°C durante 30 minutos y, después de añadir 5 ml de agua y a continuación 1,4 g de octahidrato de hidróxido bórico, se calienta de nuevo para destilar el metanol y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 8 horas y después se enfría.

10

15

Se hace pasar dióxido de carbono gaseoso a través de la mezcla enfriada y el carbonato bórico así formado se separa por filtración. Por purificación a través de una columna de Amberlite CG-50 (forma NH_4^+), se obtiene el compuesto del título. Rendimiento: 560 mg (26 %).

20

Análisis elemental para $C_{18}H_{35}N_5O_8$:

Encontrado: C, 47,85; H, 7,95; N, 15,40

Calculado : C, 48,11; H, 7,80; N, 15,59 %

(7) Preparación de 3',4'-didesoxikanamicina B

Se disuelven 120 mg de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B en 4 ml de agua a la que se añaden 0,2 ml de níquel Raney. Se pasa hidrógeno a través de la solución durante 2 horas; en condiciones atmosféricas de temperatura y presión. Después el catalizador usado se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad. Rendimiento: 108 mg (95 %).

25

30

EJEMPLO 2

(1) Preparación de penta-N-t-butoxicarbonil-kanamicina B

Se agregan 10 g de kanamicina B a una mezcla de 34 ml de agua, 24 ml de trietilamina y 48 ml de dimetilformamida. Después se añaden a la mezcla 40 g de S-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)tiol-carbonato de t-butilo, a la temperatura ambiente y la mezcla se agita a esa temperatura durante 18 horas. Por adición de 150 ml de agua a la mezcla se forman cristales que se recuperan por filtración y se lavan bien con una solución acuosa saturada de acetato de etilo. Rendimiento: 20 g (100 %), p.f. 229-234°C (descomposición con formación de espuma).

Análisis elemental para $C_{43}H_{77}N_5O_{20}$:

Encontrado: C, 52,61; H, 7,86; N, 6,93

Calculado : C, 52,47; H, 7,90; N, 7,12 %.

(2) Preparación de 3',4'-β-epoxi-penta-N-t-butoxicarbonil-4'',6''-O-ciclohexiliden-kanamicina B

Se tratan 10 g de penta-N-t-butoxikanamicina B en la forma descrita en el Ejemplo 1 (2), (3) y (4) anterior, dando el compuesto del título. Rendimiento: 80 % $[\alpha]_D^{23} +27^\circ$ (c = 1,0, piridina), p.f. 232-234°C (descomposición con formación de espuma).

(3) Preparación de 3',4'-episulfuro-penta-N-t-butoxicarbonil-4'',6''-O-ciclohexiliden-kanamicina B

Se suspenden 10 g de 3',4'-β-epoxi-penta-N-t-butoxicarbonil-4'',6''-O-ciclohexiliden-kanamicina B en 100 ml de n-butanol al que se añaden 9,5 g de n-butilxantato potásico y la reacción se lleva a cabo a 90°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se enfría la mezcla y se lava dos veces con 100 ml cada vez de agua y la capa butanólica sepa-

1 rada se concentra a sequedad, dando una mezcla que contiene
3',4'-episulfuro-penta-N-t-butoxicarbonil-4",6"-ciclohexi-
liden-kanamicina B y 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-t-butoxi-
carbonil-4",6"-ciclohexiliden-kanamicina B. Rendimiento:
5 11 g. El producto crudo se somete a cromatografía en gel de
sílice empleando cloroformo-metanol (50:1 en volumen) como
desarrollador, para aislar 3',4'-episulfuro-penta-N-t-butoxi-
carbonil-4",6"-ciclohexiliden-kanamicina B. Rendimiento: 3,9
g (35 %), $[\alpha]_D^{25} +23^\circ$ (c = 1,0, piridina), p.f. 235-238°C
10 (descomposición con formación de espuma).

Análisis elemental para $C_{44}H_{83}N_5O_{18}S$:

Encontrado: C, 55,10; H, 7,94; N, 6,31; S, 3,30

Calculado : C, 55,39; H, 7,89; N, 6,59; S, 3,02 %.

15 (4) Preparación de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina 5

Se disuelven 1,15 g de 3',4'- α -episulfuro-penta-N-
t-butoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B en 12 ml
de metanol al que se añaden 3 ml de ácido clorhídrico concen-
trado y la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente
20 durante 3 horas.

La mezcla de reacción se concentra a sequedad, el re-
siduo resultante se disuelve en 18 ml de agua y el pH de la
solución se ajusta a 6,5 por adición de 2,5 ml de solución de
hidróxido sódico 1N. La solución se pasa por una columna de
25 20 ml de Amberlite CG-50 (forma NH_4^+). La columna adsorbida
se lava con agua y después con amoníaco acuoso 0,1N y poste-
riormente se eluye con amoníaco acuoso 0,3N. Por concentra-
ción del eluato se obtiene el compuesto del título, rendi-
miento: 194 mg.

30

1 (5) Preparación de 3',4'-didesoxikanamicina B

Se disuelven 120 mg de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B en 4 ml de agua a la que se añaden 0,2 ml de níquel Raney y se hace pasar hidrógeno a través de la mezcla durante 2 horas, en condiciones atmosféricas de presión y temperatura. Después se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra a sequedad, dando el compuesto del título. Rendimiento: 108 mg (90 %).

EJEMPLO 3

10 Preparación de 3',4'-episulfuro-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-

O-ciclohexiliden-kanamicina B

Se disuelven 100 mg de 3',4'- α -epoxi-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B, que se ha preparado por el método descrito en el Ejemplo 1 de la patente alemana 2.555.479, en 5 ml de piridina a la que se añaden 100 mg de etilxantato potásico y la mezcla se calienta a reflujo durante hora y media y después se concentra a sequedad. Se añade una mezcla 2:3 en volumen de agua y cloroformo al residuo sólido y la capa clorofórmica se separa, se lava tres veces con 20 ml cada vez de agua y se concentra a sequedad, dando 70 mg de un producto crudo que contiene 3',4'-episulfuro-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B y 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B.

25 El aislamiento de los compuestos respectivos se realiza por cromatografía en capa fina en la forma descrita en el Ejemplo 1 (5) anterior.

EJEMPLO 4

30 (1) Preparación de 3',4'-desoxi-3'-eno-penta-N-etoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B

1 Se disuelven 470 mg de 3',4'-episulfuro-penta-N-eto-
xicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B, preparada en
la forma descrita en el Ejemplo 1 (5) (o en el Ejemplo 3 (1)),
en 2 ml de metanol al que se añaden 0,22 ml de hidrato de
5 hidrazina y la mezcla se deja en reposo a la temperatura
ambiente durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se
concentra a sequedad y se trata con 20 ml de agua para formar
un precipitado que se recupera por filtración. Rendimiento:
362 mg (80 %), $[\alpha]_D^{26} = 24,7^\circ$ (c = 1,0, metanol).

10 Análisis elemental para $C_{39}H_{65}N_5O_{18}$:

 Encontrado: C, 52,31; H, 7,53; N, 7,49

 Calculado : C, 52,50; H, 7,36; N, 7,85 %.

(2) Preparación de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B

15 Se disuelven 475 mg de 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-
N-etoxicarbonil-4",6"-ciclohexiliden-kanamicina B en 5 ml de
metanol y se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1 (6),
dando el compuesto del título.

(3) Preparación de 3',4'-didesoxikanamicina B

20 Se trata la 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de
forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 (7), dando el
compuesto del título.

EJEMPLO 5

(1) Preparación de 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-t-butoxi-
4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B

25 Se disuelven 585 mg de 3',4'-episulfuro-penta-N-t-bu-
toxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B, preparada
como en el Ejemplo 2 (3), en 7 ml de metanol al que se añaden
500 mg de níquel Raney (R-100) y la mezcla se agita a la tem-
peratura ambiente (20°C) durante 2 horas. Después el níquel
30 Raney se separa por filtración y el filtrado se concentra a

1 seguridad dando el compuesto del título. Rendimiento: 450 mg (80 %).

(2) Preparación de 3',4'-didesoxikanamicina B

5 Se tratan 450 mg de 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-t-butoxi-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B como se ha descrito en el Ejemplo 1 (6) y (7), dando el compuesto del título. Rendimiento: 90 %.

EJEMPLO 6

10 (1) Preparación de 3',4'-β-epoxi-penta-N-t-butoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-2"-O-benzoil-kanamicina B

15 Se disuelven 2,0 g de 3',4'-β-epoxi-penta-N-t-butoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B en 40 ml de piridina seca a la que se añaden 0,8 ml de cloruro de benzoilo enfriando con hielo y la mezcla se deja en reposo para que reaccione a 5°C durante 30 minutos. Después se añaden 2 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentra para dar un jarabe que después se vierte en 20 ml de agua para formar un precipitado. El precipitado se recupera por filtración y se seca para dar el compuesto del título. Rendimiento: 2,16 g (98,3 %).

20 (2) Preparación de 4'-desoxi-4'-yodo-penta-N-t-butoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-2"-O-benzoil-kanamicina B

25 Se disuelven 2,1 g de 3',4'-β-epoxi-penta-N-t-butoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-2"-O-benzoil-kanamicina B en 60 ml de acetona a la que se añaden 1,4 g de yoduro sódico, 80 mg de acetato sódico y 1,4 ml de ácido acético glacial y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante unas 8 horas.

30 Una vez completada la reacción, la mezcla se enfría para depositar cristales que se recuperan por filtración. Ren-

1 dimiento: 2,25 g (94 %), p.f. 171-176°C (con descomposi-
ción).

Análisis elemental para $C_{43}H_{76}N_5O_{19}I$:

Encontrado: C, 52,81; H, 7,11; N, 5,31; I, 10,39 %

5 Calculado : C, 52,62; H, 6,94; N, 5,48; I, 9,93 %.

(3) Preparación de 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-t-butoxicar-
bonil-4",6"-O-ciclohexiliden-2"-O-benzoil-kanamicina B

Se disuelven 452 mg de 4'-desoxi-4'-yodo-penta-N-t-
butoxicarbonil-4",6"-O-ciclohexiliden-2"-O-benzoil-kanamici-
10 na B en 9 ml de piridina seca a la que se añaden 305 mg de
cloruro de bencilsulfonilo, enfriando a 0-5°C, durante unos
30 minutos.

Una vez completada la reacción, se añaden 0,18 ml de
metanol a la mezcla de reacción que después se calienta a
15 90°C durante 50 minutos y se enfría a la temperatura ambien-
te. La mezcla se concentra hasta formar un jarabe al que se
añaden 10 ml de agua para depositar cristales. Los cristales
se recuperan por filtración y se lavan con agua para obtener
el compuesto del título en forma de torta húmeda.

20 La identificación del compuesto así obtenido se rea-
liza por cromatografía en capa fina de gel de sílice, emplean-
do tetracloruro de carbono-acetona (4:1 en volumen) como de-
sarrollador.

25 (4) Preparación de 3',4'-didesoxi-3'-eno-penta-N-t-butoxicar-
bonil-4",6"-O-ciclohexiliden-kanamicina B

La torta húmeda del compuesto obtenido en la etapa
(3) anterior se disuelve en 20 ml de metanol al que se añade
metilato sódico para ajustar el pH a 9,0-10,0 y la mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se neutra-
liza con HCl 1N y se concentra hasta formar un jarabe. Por
30

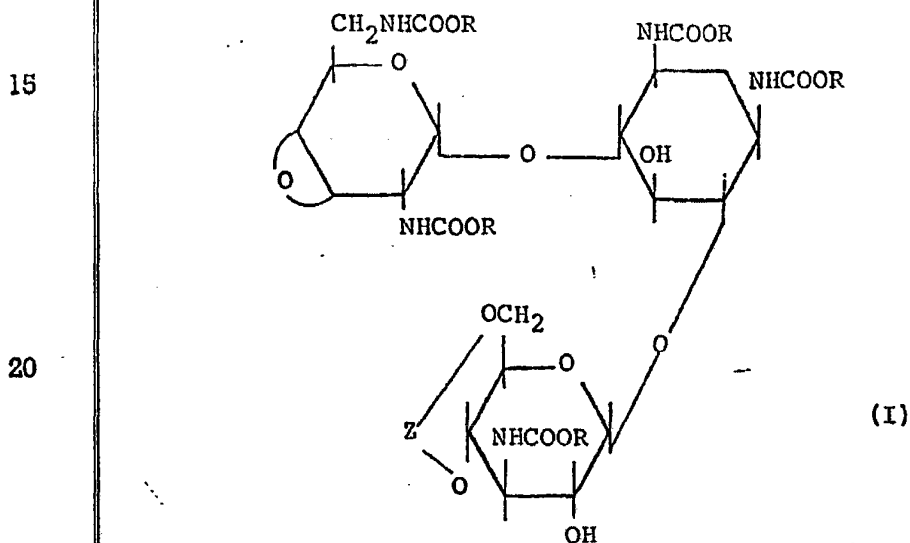
1 adición de agua al jarabe se forma un precipitado que se re-
cupera por filtración, se lava con agua y se seca para dar
el compuesto del título. Rendimiento: 360 mg (100 %).

5 En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de 3',
4' -didesoxikanamicina B o sus sales de adición de ácidos,
que consiste en:

10 a).- hacer reaccionar un xantato con un derivado
de 3', 4'-epoxide una kanamicina B protegida en los grupos
amino y en los grupos hidroxilo, de fórmula :



25 donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
o arilo, Z representa un grupo alquilideno, arilideno, ci-
clohexilideno o tetrahidropiranylideno y el grupo 3', 4'
-epoxi está en la posición α o β , para formar así un derivado
de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de fórmula:

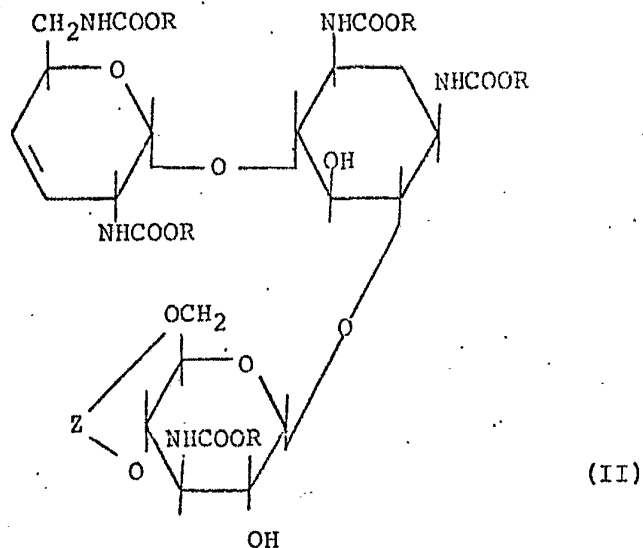
30



1

5

10

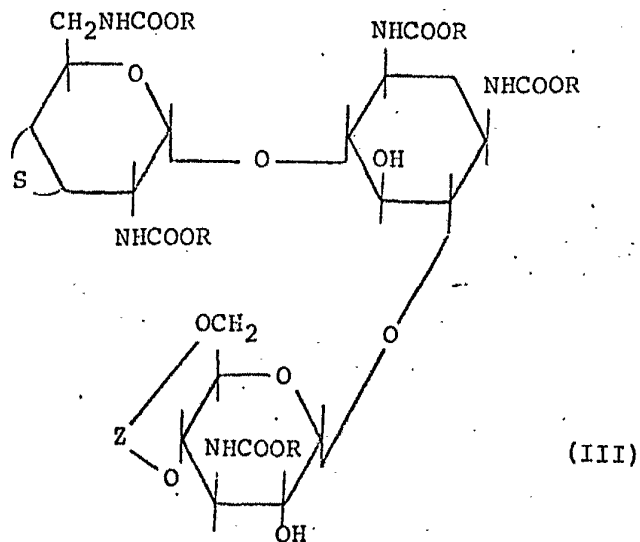


donde R y Z tienen el significado antes indicado, junto con un derivado de 3'4'-episulfuro-kanamicina B de fórmula:

15

20

25



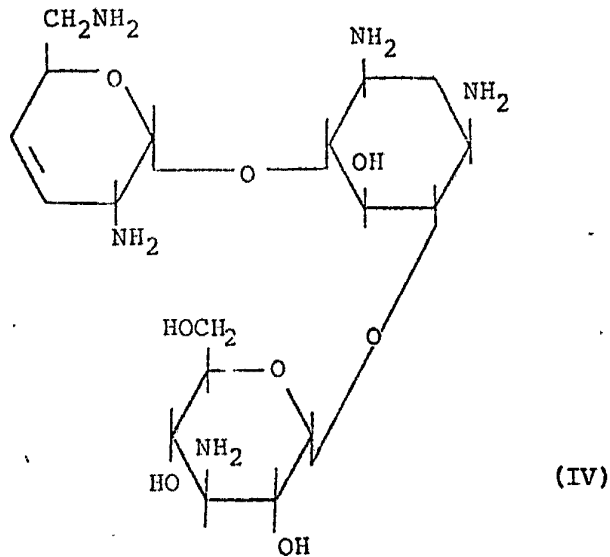
donde R y Z tienen el significado dado anteriormente y el grupo 3',4'-episulfuro se encuentra en las posiciones α o β ;

b).- aislar el derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B y el derivado 3',4'-episulfuro-kanamicina B de la mezcla de reacción procedente de la etapa anterior;

30

1 en cualquier orden,

5 c).- hacer reaccionar el derivado 3',4'-episulfuro-kanamicina B, aislado en la etapa anterior, con un ácido para formar 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de fórmula:



15

20 d).- separar los grupos-COOR protectores de los grupos amino y el grupo Z protector de los hidroxilos del derivado 3',4'-dideoxi-3'-eno, aislado en la etapa b). para formar 3',4'-dideoxi-3'-eno-kanamicina B de la fórmula (IV) anteriormente indicada, y

20

25 e).- hidrogenar el compuesto de fórmula (IV) procedente de las etapas c) y d) para formar 3',4'-dideoxi-kanamicina B y, si se desea, convertir el compuesto así formado en una sal de adición de ácido del mismo, con la condición de que, opcionalmente, se puede hidrogenar antes de la separación de los grupos protectores -COOR y Z.

25

30 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la etapa de separación de los grupos protectores de los aminos e hidroxilos va precedida por la etapa de hidrogenación.

30

1 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el xantato es un xantato de metal alcalino.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la reacción con el xantato se lleva a cabo en un di-
solvente orgánico.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 4,
donde el disolvente es un alcohol inferior.

10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la reacción con el xantato se lleva a cabo a una tem-
peratura de 50-100°C.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el aislamiento del derivado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-
-kanamicina B es efectuado por separación cromatográfica.

15 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el tratamiento del derivado de 3',4'-episulfuro con un
ácido se efectúa en un alcohol inferior, a una temperatura
de 0-30°C.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 8.
donde el ácido es un ácido mineral no oxidante.

20 10.- Un procedimiento según la reivindicación 9,
donde el ácido mineral no oxidante es un ácido halohídrico.

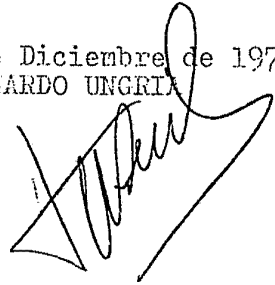
25 11.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3',4'-DIDESOXIKANA-
MICINA B O SUS SALES DE ADICION DE ACIDOS.

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 9 de Diciembre de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30

