

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sentación y en el contenido de la memoria adjunta.

19 ES

11	NUMERO	455.791
21	FECHA DE PRESENTACION	

10 A 1

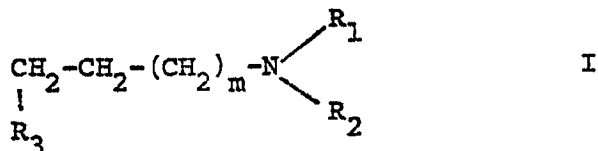
5 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO			
1706/76		12.2.76	SUIZA
3403/76		18.3.76	SUIZA
14468/76		17.11.76	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C04H/A61K		
64 TITULO DE LA INVENCION			
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TETRAHIDRO-EQUINOCANTINA B.			
71 SOLICITANTE (S)			
SANDOZ, A.G.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
Basilea, Suiza.			
72 INVENTOR (ES)			
Dr. Camilla Keller-Juslén., Max Kuhn			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE			
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET			

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de tetrahydro-quinolindina B.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I,



- 5 en donde m significa un número entero de 0 a 4, y
- $\text{R}_1$  es (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo con 1 a 12 átomos de carbono,
- (iii) cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono,
- 10 (iv) alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, que está monosustituído por cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono,
- (v) fenilo o fenilalquilo con 7 a 10 átomos de carbono en donde el anillo
- 15 fenílico de cada uno de los dos radicales no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a

4 átomos de carbono o por un halógeno con número atómico de 9 a 35 o hidroxilo, con la condición de que cuando el anillo es disustituído, entonces los sustituyentes son idénticos,

5

(vi) hidroxietilo,

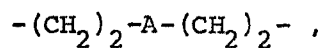
(vii) alcoxi etilo con 3 a 6 átomos de carbono

o (viii) furilmetilo o tetrahidrofurilmetilo, y

$R_2$  es hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o

10

$R_1$  y  $R_2$  juntas significan un grupo



en donde A es un enlace  $-CH_2-$ ,  $-O-$  ó

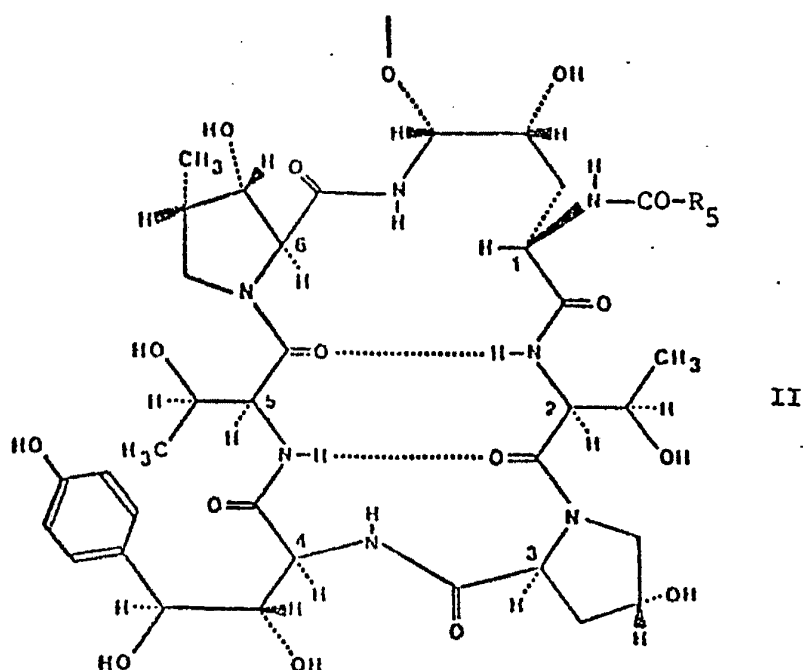
$-NR_4-$ , en donde  $R_4$  es hidrógeno o

15

alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, y

$R_3$  es un radical de fórmula II,

-----  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----



en donde  $R_5$  significa  $-(CH_2)_{16}-CH_3$ .

$m$  preferentemente es el número 0 ó 1.

$R_1$  convenientemente representa cicloalquilo, alquilo monosustituído por cicloalquilo, hidroxietilo o alcoxietilo y particularmente hidrógeno o alquilo.

$R_2$  preferentemente significa hidrógeno o metilo.

Cuando  $R_1$  significa alquilo, entonces éste convenientemente contiene de 1 a 9 átomos de carbono, preferentemente, sin embargo, de 1 a 6 átomos de carbono.

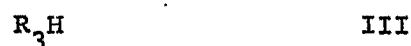
El grupo alquilo está ramificado convenientemente en la

posición  $\alpha$  o es un grupo alquilo de cadena lineal.

Todo otro fragmento alquilo en  $R_1$  y/o  $R_2$  contiene preferentemente 2 o particularmente 1 átomo de carbono. Cada fragmento cicloalquilo contiene preferentemente 3, 5 ó 6 átomos de carbono.

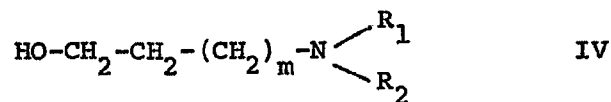
De acuerdo con la invención se obtienen los compuestos de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

a) se condensa un compuesto de fórmula III,



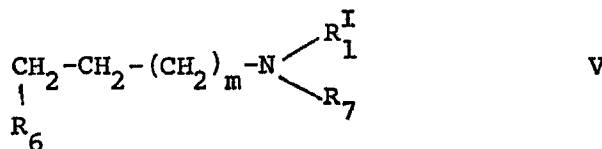
en donde  $R_3$  tiene el significado previamente indicado,

con un compuesto de fórmula IV,



en donde  $m$ ,  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados previamente indicados, o

b) se separa hidrogenolíticamente el grupo protector amino de un compuesto de fórmula V,



en donde  $m$  tiene el significado previamente indicado,

$R_1^I$  tiene el significado de  $R_1$  previamente indicado, con la condición de que no puede significar fenilo o fenilalquilo

5

$R_6$  es un radical de fórmula II con el significado previamente indicado y en donde

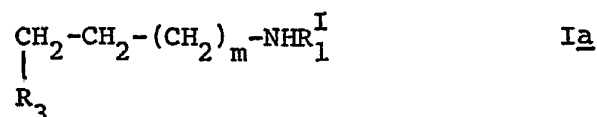
10

$R_5$  significa  $-(CH_2)_{16}-CH_3$  o

$-(CH_2)_7-CH^C=CH-CH_2-CH^C=CH-(CH_2)_4-CH_3$ , y

$R_7$  es un grupo capaz de ser escindido bajo condiciones hidrogenolíticas,

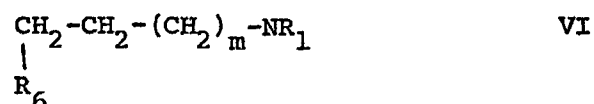
con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula  $Ia$ ,



en donde  $m$ ,  $R_1^I$  y  $R_3$  tienen los significados previamente indicados, o

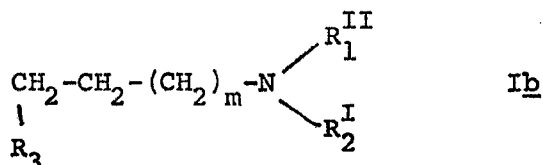
15

c) se alquila reductivamente un compuesto de fórmula VI,



en donde  $m$ ,  $R_1$  y  $R_6$  tienen los significados previamente indicados,

con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula  $Ib$ ,



en donde  $m$  y  $R_3$  tienen los significados previamente indicados, y

5

- o  $R_1^{\text{II}}$  tiene el significado de  $R_1$  previamente indicado pero no significa hidrógeno y posee un átomo de carbono  $\alpha$  con a lo menos un enlace de hidrógeno, y

10

$R_2^{\text{I}}$  es hidrógeno,

- o  $R_1^{\text{II}}$  tiene el significado de  $R_1$  previamente indicado y

$R_2^{\text{I}}$  es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, poseyendo el átomo de carbono  $\alpha$  a lo menos un enlace de hidrógeno.

15

El procedimiento a) puede llevarse a cabo en presencia de un ácido orgánico fuerte, por ej. ácido p-toluenosulfónico o metanosulfónico o un ácido mineral, por ej. ácido clorhídrico. Preferentemente se hallan presentes

20

8 a 20 moles de un aminoalcohol por mol de un compuesto

de fórmula III. Es preferible que se halle presente un disolvente polar aprótico, por ejemplo dimetilformamida.

El procedimiento b) puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos para una hidrogenólisis suave en presencia de un catalizador. Un catalizador adecuado es el paladio sobre carbón.  $R_7$  convenientemente es el grupo benciloxicarbonilo. La reacción se efectúa convenientemente en una mezcla de etanol/ácido acético.

El procedimiento c) puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la alquilación reductiva de una amina en presencia de una cetona o aldehído.

Puede tratarse de una hidrogenólisis en presencia de paladio sobre carbón u óxido de platino como catalizador. Es conveniente que se halle presente un disolvente inerte, como por ejemplo etanol/ácido acético o etanol. Para compuestos que contienen un sustituyente halógeno, es preferible emplear cianoborohidruro sódico, por ejemplo en metanol.

Puede asumirse que un compuesto de fórmula VI en donde  $R_1$  significa hidrógeno, puede convertirse directamente en un derivado dialquilo de fórmula Ib

en donde  $R_1^{II}$  y  $R_2^I$  tienen el mismo significado, mediante el uso de un exceso de una cetona adecuada o de un aldehído. Es particularmente adecuado producir los derivados dimetilo de este modo.

5                   Puede asumirse que el procedimiento de producción y de elaboración posterior tiene lugar convenientemente bajo condiciones suaves, por ejemplo bajo condiciones neutras o débilmente ácidas, con el fin de evitar de este modo una escisión del radical de

10 péptido tetrahidro-equinocandina B cíclico.

Los procedimientos de producción se llevan a cabo preferentemente a temperaturas de  $-10^\circ$  a  $50^\circ\text{C}$ , particularmente a temperaturas de  $0^\circ$  a  $20^\circ\text{C}$ .

Es conveniente aislar los compuestos de

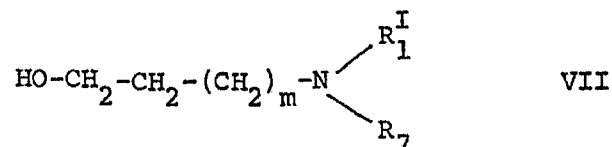
15 fórmula I en forma de su acetato, el que a continuación puede convertirse en forma de por sí conocida en la sal de un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, o en la base libre.

De las bases libres pueden producirse sales

20 de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa.

Los compuestos de fórmula V, empleados como material de partida, pueden producirse en forma análoga

al procedimiento a), mediante condensación de un compuesto de fórmula VII,



en donde  $m$ ,  $\text{R}_1^{\text{I}}$  y  $\text{R}_7$  tienen los significados previamente indicados,

5 con un compuesto de fórmula VIII,



en donde  $\text{R}_6$  tiene el significado previamente indicado.

La tetrahidro-equinocandina B (fórmula III) también es conocida bajo el nombre tetrahidro-SL 7810/F y se ha dado a conocer en la memoria de patente alemana para publicación 2 549 127.

10

En cuanto no se describa particularmente la producción de los compuestos de partida, éstos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con métodos de por sí conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

15

Los éteres aminoalquílicos de fórmula I y sus sales poseen propiedades farmacológicas interesantes y, por lo tanto, pueden ser usados como medicamentos.

Los compuestos son ligeramente activos o inactivos contra los representantes usuales de las cepas de bacterias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, exhiben un efecto antimicótico pronunciado, tanto contra levaduras como contra hifomicetos, incluyendo los provocadores de diversas micosis. Por lo tanto, los compuestos pueden usarse en el tratamiento de micosis superficiales o sistemáticas.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse como medicamentos ya sea solos o en formas medicinales adecuadas junto con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente inertes.

En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

Los productos finales se secan en un vacío a temperatura ambiente durante 15 horas, a menos que se hagan otras indicaciones.

-----  
-----  
-----  
-----  
-----

EJEMPLO 1: Eter (2-aminoetílico) de tetrahidro-  
equinocandina B

[procedimiento a)]

- a) 21,32 g de tetrahidro-equinocandina B se  
5 disuelven en 180 cc de dimetilformamida y se añade,  
con agitación, 39,0 g de clorhidrato de 2-amino-  
etanol y 33,2 cc de una solución anhidra de ClH en  
dimetilformamida (1,46 g de ClH gaseoso). La re-  
cepción se efectúa a temperatura ambiente con agita-  
10 ción. Después de 7 horas y media se neutraliza el  
ácido mediante la adición de 35 cc de solución de  
bicarbonato de sodio 1 normal y se concentra median-  
te evaporación en un vacío a 60°. El residuo se di-  
suelve en 100 cc de metanol a 30 a 35° y se coloca  
15 sobre una columna de 1,2 kg de Sephadex LH<sub>20</sub> en  
metanol y se eluye con metanol. El producto bruto  
de la filtración con gel se disuelve en cloroformo/  
metanol (1 : 1), se añaden 40 g de gel de sílice,  
se separa el disolvente en un vacío y se coloca el  
20 polvo sobre una columna. La elución con cloroformo/  
metanol/agua (80 : 17,5 : 2) + 0,5 % de ácido  
acético glacial proporciona acetato de éter (2-  
aminoetílico) de tetrahidro-equinocandina B.

- b) El acetato se disuelve en 20 cc de metanol y se añade por gotas y enfriando con hielo, 30cc de una solución etérea de ClH al 1% aprox. hasta que se obtiene una reacción débilmente ácida. Después de la adición de 400 cc de éter, se separa el precipitado resultante mediante filtración y después de lavar con éter se seca en un vacío a temperatura ambiente durante 15 horas, con lo cual se obtiene clorhidrato de éter (2-aminoetílico) de tetrahydro-equinocandina B en forma de polvo amorfo, incoloro. P.F. 200-203°.  $[\alpha]_D^{20} = -47,7^\circ$  (c = 1,128 en metanol).
- c) 120 g de acetato de éter (2-aminoetílico) de tetrahydro-equinocandina B se agitan en 250 cc de agua y 500 cc de cloroformo/isopropanol (7 : 3) durante una hora. A continuación se añaden 450 cc de solución de bicarbonato de sodio 1 normal y se separa la fase orgánica. Después de lavar la fase acuosa cuatro veces con 500 cc de cloroformo/isopropanol (7 : 3), se seca el extracto orgánico sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra mediante evaporación en un vacío. El residuo de la evaporación se disuelve en 300 cc de metanol y esta solución se añade, por gotas, a 3 litros de éter. El

precipitado resultante se separa mediante filtración y se seca en un vacío durante 15 horas, con lo cual se obtiene éter (2-aminoetílico) de tetrahydro-equinocandina B en forma de polvo amorfo, incoloro, con un P.F. de 213 - 216° (después de secar a temperatura ambiente en un alto vacío durante 15 horas).  
5  $[\alpha]_D^{20} = -45,1^\circ$  (c = 1,597 en metanol).

EJEMPLO 2: Eter [2-(1-pirrolidinil)etílico] de tetrahydro-equinocandina B  
10 [procedimiento a)]

A una solución de 11,5 g de N-(2-hidroxietil)-pirrolidina en 500 cc de dioxano se le añade 20,0 g de hidrato de ácido p-toluenosulfónico y 100 g de tamiz molecular Merck 4Å. Después de agitar a temperatura ambiente durante media hora, se separa el tamiz molecular mediante filtración y se añaden 10,63 g de tetrahydro-equinocandina B a la solución. Después de agitar durante 15 3 horas se neutraliza el exceso de ácido con 5 cc de una solución de bicarbonato de sodio 1 normal y se sigue elaborando en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, 20 con lo cual se obtiene clorhidrato de éter [2-(1-pirrolidinil)etílico] de tetrahydro-equinocandina B. Polvo amorfo, incoloro. P.F. 191 - 195°.

$[\alpha]_D^{20} = -48,7^\circ$  (c = 0,718 en metanol).

EJEMPLO 3: Eter (2-aminoetílico) de tetrahidro-  
equinocandina B  
[procedimiento b)]

- 5 a) Una suspensión de 400 mg de paladio/carbón  
(10 % de Pd) en 50 cc de etanol/ácido acético gla-  
cial (9 : 1) se prehidrogena durante una hora. A  
continuación se añade una solución de 4,0 g de deri-  
vado de éter mono-(2-N-benciloxicarbonilaminoetílico)  
10 de tetrahidro-equinocandina B en 50 cc de etanol/  
ácido acético glacial (9 : 1). Después de hidrogenar  
a 20° bajo presión atmosférica durante 5 horas, se  
separa el catalizador mediante filtración y el fil-  
trado claro se concentra mediante evaporación en un  
15 vacío, con lo cual se obtiene el compuesto del títu-  
lo en forma de acetato.
- b) 3,8 g del acetato se disuelven en 20 cc de  
metanol y la solución se enfría hasta 0°. A esta  
solución se le añaden 12 cc de una solución etérea  
20 de ClH que contiene 99 mg de ClH. A continuación se  
precipita el clorhidrato formado con 500 cc de éter  
y después de separar mediante filtración se lava

con éter. El clorhidrato de éter (2-aminoetílico) de tetrahidro-equinocandina B se obtiene en forma de polvo amorfo, incoloro. P.F. 200 - 203° después de secar en un alto vacío a temperatura ambiente durante 16 horas.

$$[\alpha]_D^{20} = -47,7^\circ \quad (c = 1,128 \text{ en metanol}).$$

El material de partida se produce como sigue:

10,8 g de tetrahidro-equinocandina B se suspenden en 100 cc de dioxano, se añaden 9,95 g de 2-(N-benciloxicarbonilamino)etanol y 300 mg de ácido p-toluenosulfónico y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se diluye la mezcla de la reacción con 100 cc de éter y el producto bruto se precipita con un litro de hexano. Este material, después de haber sido separado mediante filtración, se recoge en 500 cc de cloroformo/isopropanol (7 : 3) y se lava tres veces con 100 cc de agua cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra mediante evaporación en un vacío, con lo cual proporciona un residuo. La sustancia se impregna en gel de sílice y el polvo se coloca sobre una columna de gel de sílice. La elución se efectúa primero con cloroformo/metanol/agua (80 : 17,5 : 2), luego con

cloroformo/metanol/agua (80 : 11 : 1) y proporciona el material de partida.

EJEMPLO 4: Eter (2-aminoetílico) de tetrahidro-equinocandina B

5 Una suspensión de 100 mg de paladio/carbón (10 % de Pd) en 5 cc de etanol/ácido acético glacial (9 : 1) se prehidrogena durante una hora. A continuación se añade una solución de 1,080 g de éter (2-N-benciloxicarbonilaminoetílico) de equinocandina B al  
10 85 % aprox. [P.F. 172 - 176°;  $[\alpha]_D^{20} = -37,7^\circ$  (c = 0,705 en metanol)] en 5 cc de etanol/ácido acético glacial (9 : 1). Después de hidrogenar durante 7 horas a 20° bajo presión atmosférica se separa el catalizador mediante filtración y el filtrado claro se concentra mediante  
15 evaporación en un vacío. El producto de la reacción se impregna en 5 g de gel de sílice y el polvo se coloca sobre una columna de gel de sílice. La elución con cloroformo/metanol/agua (70 : 25 : 4) + 1% de ácido acético glacial proporciona acetato de éter (2-aminoetílico)  
20 de tetrahidro-equinocandina B. Este puede convertirse en en clorhidrato y en la base libre en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 b) y 1.c).

EJEMPLO 5: Eter (3-isopropilaminopropílico) de  
tetrahidro-equinocandina B  
[procedimiento c)]

Una suspensión de 600 mg de  $PtO_2$  en 60 cc  
5 de etanol se prehidrogena durante una hora. A continua-  
ción se añade una solución de 6,5 g de acetato de éter  
(3-aminopropílico) de tetrahidro-equinocandina B en  
60 cc de etanol y 20 cc de acetona y se hidrogena duran-  
te 6 horas a  $20^\circ$  bajo presión atmosférica. Luego se  
10 separa el catalizador mediante filtración y el filtrado  
claro se concentra mediante evaporación en un vacío.  
El producto bruto se impregna en gel de sílice y se  
coloca sobre una columna de gel de sílice. La elución  
con cloroformo/metanol/agua (80 : 17,5 : 2) + 0,5 % de  
15 ácido acético glacial proporciona acetato de éter (3-  
isopropilaminopropílico) de tetrahidro-equinocandina B.  
El compuesto se convierte en forma análoga a la descrita  
en el ejemplo 1 b) en el clorhidrato de éter (3-  
isopropilaminopropílico) de tetrahidro-equinocandina B  
20 en forma de polvo amorfo con un P.F. de  $191 - 194^\circ$ ;  
 $[\alpha]_D^{20} = -44,1^\circ$  (c = 0,645 en metanol).

EJEMPLO 6: Eter (2-dimetilaminoetílico) de  
tetrahidro-equinocandina B  
[procedimiento c)]


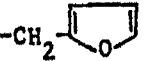

500 mg de paladio sobre carbón activo (10 %  
5 de Pd) se prehidrogenan en 50 cc de alcohol/ácido  
acético glacial (9 : 1) durante una hora. A continua-  
ción se añade una solución de 5,0 g de éter (2-amino-  
etílico) de tetrahidro-equinocandina B en forma de  
sal de ácido acético en 50 cc de alcohol/ácido acético  
10 glacial (9 : 1) y 17,2 cc de solución de formaldehído  
(35 % por peso de formaldehído) y se hidrogena durante  
18 horas a 20° bajo presión atmosférica. Luego se sepa-  
ra el catalizador mediante filtración y el filtrado  
claro se concentra mediante evaporación en un vacío.  
15 El residuo se impregna en 10 g de gel de sílice y se  
coloca sobre una columna de gel de sílice. La elución  
con cloroformo/metanol/agua (65 : 30 : 5) + 0,5 % de  
ácido acético glacial proporciona el compuesto del títu-  
lo en forma de la sal de ácido acético. El acetato se  
20 convierte en el clorhidrato amorfo en forma análoga a  
la descrita en el ejemplo 3 b). P.F. 197 - 202°;  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -46,2° (c = 0,85 en metanol).

EJEMPLO 7: Eter [2-(o-clorobencilamino)etílico] de tetrahidro-equinocandina B

315 mg de cianoborohidruro de sodio se añaden a una solución de 5,85 g de acetato de éter (2-amino-  
 5 etílico) de tetrahidro-equinocandina B y 1,4 g de o-clorobenzaldehído en 125 cc de metanol. La mezcla se agita durante 2 horas y luego se evapora en un vacío a temperatura ambiente. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice y se sigue elaborando en forma  
 10 análoga a la descrita en el ejemplo 5, con lo cual se obtiene el compuesto del título en forma del clorhidrato amorfo. P.F. 180 - 183°;  $[\alpha]_D^{20} = -47,3^\circ$  (c = 0,70 en metanol).

Se obtienen además los compuestos de fórmula  
 15 I siguientes:

Ej. No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	P.F. <sup>1)</sup>	$[\alpha]_D^{20}$ (c en CH <sub>3</sub> OH)
8 <sup>2)</sup>	H	H	1	202 - 204 °	- 42,2 (0,74)
9 <sup>2)</sup>	H	H	2	202 - 206 °	- 41,9 (0,70)
10 <sup>3)</sup>	CH <sub>3</sub>	H	0	191 - 194 °	- 41,8 (0,63)
11 <sup>3)</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0	187 - 191 °	- 46,3 (0,90)

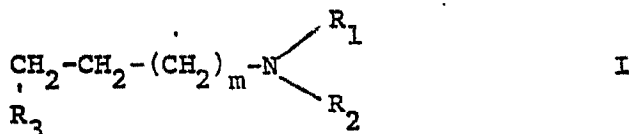
Ej. No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	P.F. 1)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c en CH <sub>3</sub> OH)
12 <sup>3)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0	189 - 192 °	- 46,8 (1,18)
13 <sup>3)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	191 - 194 °	- 44,1 (0,65)
14 <sup>3)</sup>	-CH(CH <sub>3</sub> )-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0	196 - 200 °	- 47,6 (1,34)
15 <sup>3)</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	0	192 - 194 °	- 44,3 (0,80)
16 <sup>3)</sup>	-CH <sub>2</sub> -  -OCH <sub>3</sub>	H	0	183 - 186 °	- 44,8 (1,12)
17 <sup>3)</sup>	-CH <sub>2</sub> - 	H	0	184 - 188 °	- 46,6 (0,67)
18 <sup>3)</sup>		H	0	190 - 192 °	- 45,3 (1,82)
19 <sup>4)</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0	197 - 202 °	- 46,2 (0,85)
20 <sup>4)</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	0	188 - 192 °	- 44,6 (0,79)
21 <sup>4)</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	187 - 191 °	- 45,0 (0,84)

- 1) Clorhidrato
- 2) Producido en forma análoga a los ejemplos 1 a 4.
- 3) Producido en forma análoga a los ejemplos 1 a 6.
- 4) Producido en forma análoga a los ejemplos 1, 2, 5, 6.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES:-

1.- Procedimiento para preparar derivados de tetrahi  
dro-squinocandina B, de fórmula I,



en donde m significa un número entero de 0 a 4, y

R<sub>1</sub> es (i) hidrógeno,

5

(ii) alquilo con 1 a 12 átomos de carbono,

(iii) cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono,

(iv) alquilo con 1 a 3 átomos de carbono,  
que está monosustituído por ciclo-  
alquilo con 3 a 7 átomos de carbono,

10

(v) fenilo o fenilalquilo con 7 a 10 átomos  
de carbono en donde el anillo fenílico  
de cada uno de los dos radicales no  
está sustituido o está monosustituído  
o disustituído por alquilo con 1 a 4  
átomos de carbono, por alcoxi con 1 a  
4 átomos de carbono o por un halógeno  
con número atómico de 9 a 35 o hidroxil,  
con la condición de que cuando el

15

anillo es disbustituído, entonces los  
 sustituyentes son idénticos,

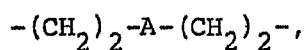
(vi) hidroxietilo,

(vii) alcoxietilo con 3 a 6 átomos de carbono

o (viii) furilmetilo o tetrahidrofurilmetilo, y

$R_2$  es hidrógeno o alquilo con 1 a 4 áto-  
 mos de carbono, o

$R_1$  y  $R_2$  juntas significan un grupo

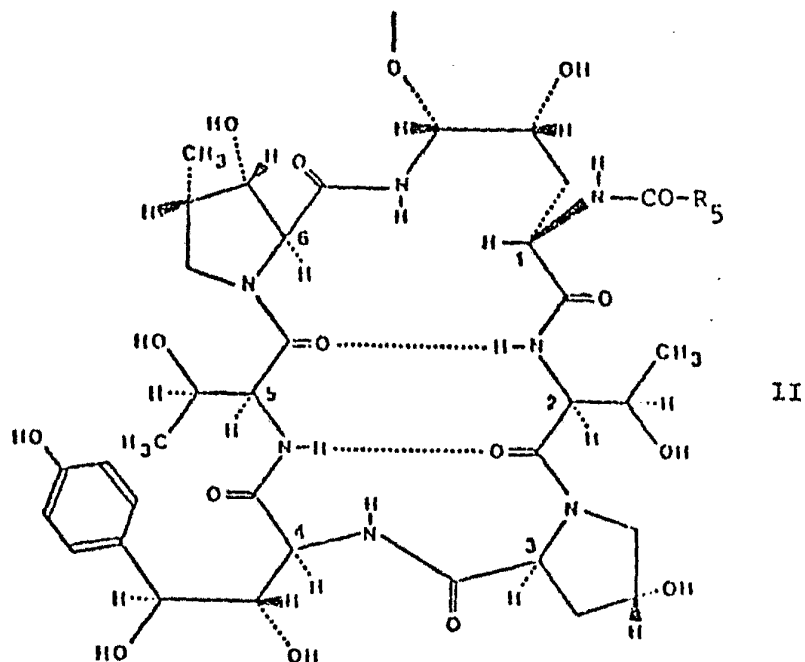


10 en donde A es un enlace  $-CH_2-$ ,  $-O-$  ó

$-NR_4-$ , en donde  $R_4$  es hidrógeno o

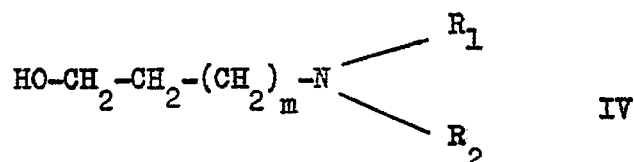
alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, y

$R_3$  es un radical de fórmula II,



en donde  $R_5$  significa  $-(CH_2)_{16}-CH_3$ , y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula III,

5  $R_3H$  III  
 en donde  $R_3$  tiene el significado previamente indicado, con un compuesto de fórmula IV,



en donde  $m$ ,  $R_1$ , y  $R_2$  tienen los significados previamente indicados.

10 2.- Procedimiento para preparar derivados de tetrahidro-equinocandina B, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 MAYO 1978

SANDOZ, A.G.

J. EF. SANDOZ Y BARRON  
 Sr. R. SANDOZ

