

6 NOV. 1978



Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

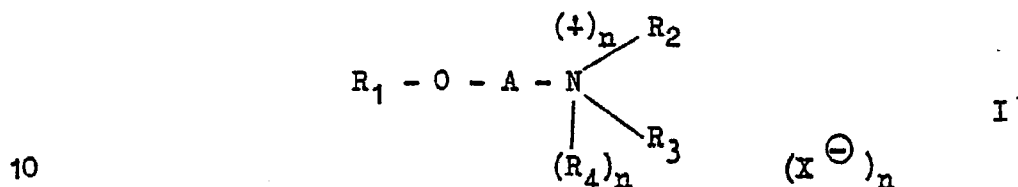
PATENTE DE INVENCION

462646

| | | | |
|---|--|---|-----------------------------------|
| (20) PRIORIDADES: (31) NUMERO 12247/76 de 28.9.76 12449/76 de 1.10.76 12450/76 de 1.10.76 12941/76 de 13.10.76 12942/76 de 13.10.76 13574/76 de 28.10.76 | | (32) FECHA 1615/77 de 10.2.77 1616/77 de 10.2.77 2060/77 de 18.2.77 | (33) PAIS S U I Z A |
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C / A61K | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA | |
| (64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ETERES MONOAMINOALQUILICOS DE PEPTIDOS | | | |
| (71) SOLICITANTE (S) SANDOZ, A.G. | | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE BASILEA, Suiza | | | |
| (72) INVENTOR (ES) Dr. CAMILLA KELLER-JUSLEN Y MAX KUHN | | | |
| (73) TITULAR (ES) | | | |
| (74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO | | | |

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar éteres monoaminoalquílicos de los péptidos, tetrahidro-SL 7810/F-II, S31794/F-I, aculeacina A y tetrahidroequinocandina B.

5 El procedimiento de la invención proporciona compuestos de fórmula I,



en donde n es 0, y

- 15 (i) A es alquileo de cadena lineal conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono,
R₁ es tal que R₁OH es tetrahidro-SL 7810/F-II, S 31794/F-I ó aculeacina A,
20 R₂ es hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono; alqueno o alquino de 3 a 6 átomos de carbono, teniendo el enlace múltiple situado en una posición que no sea la posición α, β ; cicloalquilo de 3

- 5 a 7 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono monosustituído por cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; fenilo o fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono en donde el anillo fenílico de los dos últimos radicales puede estar mono-
- 10 sustituido por, o disustituido independientemente por, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno con número atómico de 9 a 35 o hidroxilo; 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; 2-alcoxi etilo de 3 a 6 átomos de carbono; furilmetilo; tetrahidrofurilmetilo; tienilmetilo; piridilmetilo; 4-piperidinilo
- 15 o 4-alquil(C₁₋₄)piperidinilo y
- R₃ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o 2-alcoxi etilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- 20 ó R₂ y R₃, juntas, son -CH₂-CH₂-B-CH₂-CH₂-, en donde B es un enlace directo, metileno u oxígeno, o
- (ii) A es alquileno ramificado de 2 a 8 átomos de carbono,

R_1 es tal que R_1OH es tetrahidro-SL 7810/F-II,
S 31794/F-1, aculeacina A o tetrahidro-
equinocandina B, y

R_2 y R_3 , independientemente, son hidrógeno,
metilo o etilo, o

5

(iii) A es alquileo de cadena lineal conteniendo
de 2 a 8 átomos de carbono,

R_1 es tal que R_1OH es tetrahidroequinocandina
B,

10

R_2 es alqueno o alquino de 3 a 6 átomos
de carbono, teniendo el enlace múltiple
situado en una posición que no sea la posi-
ción α, β , y

R_3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo
o 2-alcoxietilo de 3 a 6 átomos de carbono,

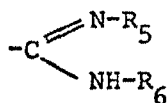
15

o (iv) A es alquileo de cadena lineal o ramificado
de 2 a 8 átomos de carbono, y

R_1 es tal que R_1OH es tetrahidro-SL 7810/F-II,
aculeacina A o tetrahidroequinocandina B,

20

R_2 es un radical de fórmula II,



II

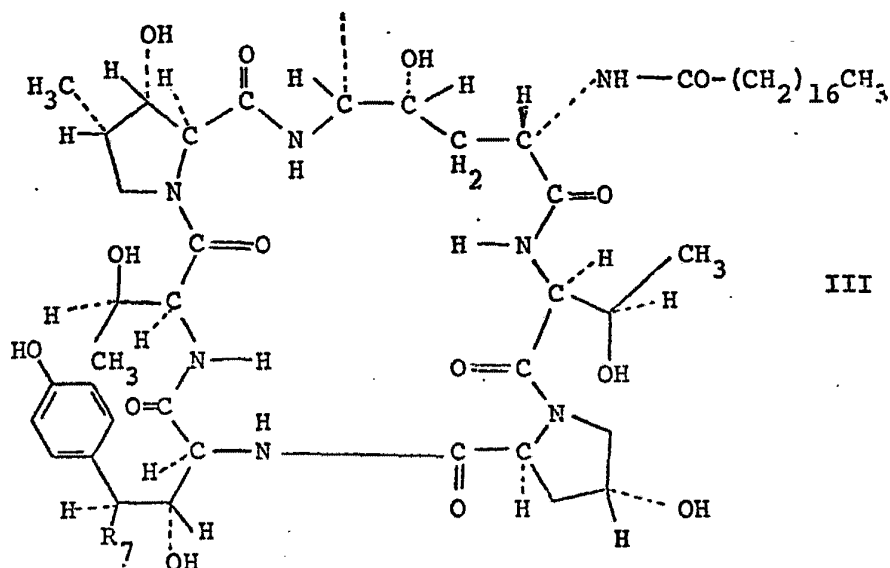
en donde R_5 y R_6 , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R_5 y R_6 , juntas, son etileno o trimetileno,

- 5 y R_3 es hidrógeno,
 ó n es 1, y
 A es alquileno de cadena lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono,
 R_1 es tal que $R_1\text{OH}$ es tetrahidro-SL 7810/F-II, aculeacina A o tetrahidroequinocandina B,
 10 R_2 es alquilo de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, alilo, 2-propinilo, bencilo, bencilo monosustituído por alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono o halógeno con número atómico de 9 a 35, y
 15 R_3 es alquilo de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_2 y R_3 juntas son tetrametileno o pentametileno,
 20 R_4 es metilo o etilo, y

X es un anión,

con la condición de que cuando A es alquile-
no ramificado y n es 1, entonces R_2 y R_3 ,
independientemente, son metilo o etilo.

5 Cuando R_1OH es tetrahidro-SL 7810/F-II o
tetrahidroequinocandina B (que es idéntica a tetrahidro-
SL 7810/F), entonces R_1 tiene la fórmula III,



en donde R_7 es hidrógeno o hidroxilo respectivamente.

10 Cuando R_1OH es aculeacina A, R_1 con gran
probabilidad tiene un núcleo cíclico péptido idéntico
al de la tetrahidroequinocandina B como lo demuestra
la espectroscopía de resonancia magnética nuclear ^{13}C .

Como la aculeacina A contiene un radical palmitoilo [véase por ejemplo K. Mizumo et al, J. of Antibiotics (1977) 30, 298] la cadena lateral estearoilo de la tetrahidroequinocandina B muy probablemente es reemplazada por palmitoilo.

5 Cuando R_1OH es el péptido S 31794/F-1, la estructura de R_1 no es conocida. Se cree, sin embargo, que existe un grupo alcanilo similar en la cadena lateral amida, que en lugar de ser un grupo estearoilo como en la tetrahidroequinocandina B, es un grupo miristoilo.

10 n preferentemente es 0.

 El átomo de nitrógeno de la parte aminoalquilo preferentemente se encuentra separado del átomo de oxígeno del éter por una parte etileno, trimetileno o tetrametileno, facultativamente substituída por alquilo.

 A preferentemente es alquileo de cadena lineal, es decir una parte polimetilénica.

 Cuando A es alquileo ramificado, éste es una parte polimetilénica que tiene por lo menos una cadena lateral alquílica, preferentemente una cadena lateral alquílica. Cualquier cadena lateral alquílica tal preferentemente está ligada a un átomo de carbono

que no sea el átomo de carbono adyacente al átomo de oxígeno del éter, y preferentemente está ligada al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno de la parte aminoalquílica. Tal cadena lateral alquílica preferentemente es un grupo metilo.

R_1 OH convenientemente es tetrahidro-SL 7810/F-II, S 31794/F-1 o tetrahidroequinocandina B.

Cuando n es 0, entonces R_2 convenientemente es cicloalquilo, 2-hidroxietilo, 2-alcoxietilo, pirídimetilo o un radical de fórmula II, y especialmente es hidrógeno o alquilo, Cuando n es 0, entonces R_3 preferente es hidrógeno o metilo.

Cuando n es 0 y R_2 es alquilo, éste convenientemente es de 1 a 9 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo convenientemente es ramificado en la posición α o es un grupo alquilo de cadena lineal.

Cuando n es 1, R_2 preferentemente es alquilo de cadena lineal, y R_2 y R_3 especialmente son idénticas. R_4 preferentemente es metilo. R_2 y R_3 también son preferentemente metilo.

Cuando R_2 y R_3 se seleccionan de 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo, entonces preferentemente son

idénticas. Cuando por lo menos una de R_2 y R_3 es 2-hidroxietilo o 3-hidroxipropilo, entonces A preferentemente es etileno o trimetileno, respectivamente.

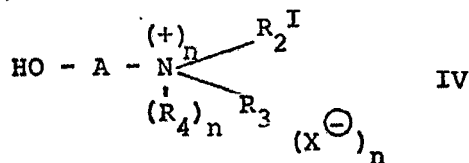
5 Cualquier otra parte alquilo en R_2 y R_3 preferentemente contiene 2 o especialmente 1 átomo de carbono. El cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono preferentemente contiene 3, 5 ó 6 átomos de carbono.

10 R_6 preferentemente es hidrógeno. Cuando R_5 y/o R_6 es alquilo, éste preferentemente contiene 1 ó 2 átomos de carbono.

X convenientemente es el anión de un ácido fuerte. Por ejemplo, X es I, Br, Cl ó CH_3SO_3^- .

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, previamente definido, caracterizado porque

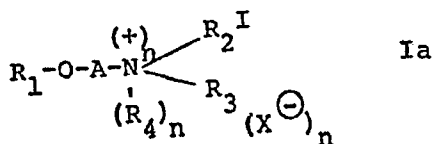
a) se condensa un péptido seleccionado de tetrahydro-SL 7810/F-II, S 31794/F-1, aculeacina A y tetrahydroequinocandina B con un compuesto apropiado de fórmula IV,



en donde A, n, R₃, R₄ y X tienen los significados
previamente indicados, y

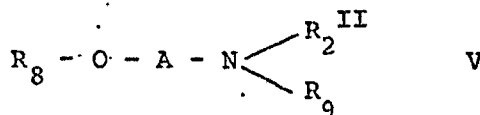
R₂^I tiene el significado previamente in-
dicado para R₂ cuando n es 0, y es
alquilo de cadena lineal conteniendo
de 1 a 4 átomos de carbono cuando
n es 1,

para producir un compuesto de fórmula Ia,



en donde A, n, R₁, R₂^I, R₃, R₄ y X tienen los signi-
ficados previamente indicados,

b) se hidrogena, bajo condiciones suaves, un
compuesto apropiado de fórmula V,



en donde A tiene el significado previamente indi-
cado,

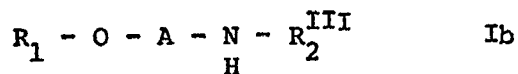
R₂^{II} tiene el significado previamente indi-
cado para R₂ con excepción de tienil-

metilo, mono- o di-halógenofenilo, o mono-
o di-halógenofenilalquilo,

R_8 tiene cualquiera de los significados de
 R_1 o es SL 7810/F-II o equinocandina B,

5 y R_9 es un grupo capaz de ser escindido bajo
una hidrogenólisis suave,

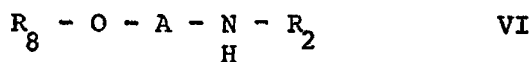
para producir un compuesto de fórmula Ib,



en donde A y R_1 tienen los significados previa-
mente indicados, y

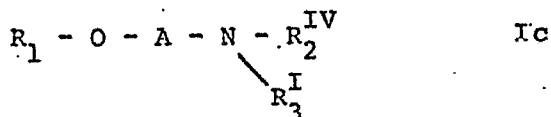
10 R_2^{III} tiene el significado previamente indi-
cado para R_2^{II} con la condición adicio-
nal de que no sea alquenilo o alquinilo,

c) se introduce un grupo R_2^{IV} o R_3^I o dos gru-
pos R_3^I en un compuesto apropiado de fórmula VI,



15 en donde A, R_2 y R_8 tienen los significados previa-
mente indicados,

mediante alquilación reductiva para producir un
compuesto de fórmula Ic,



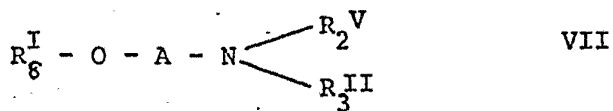
en donde A y R_1 tienen los significados previamente indicados, y

ó R_2^{IV} es R_2 tal como definida previamente, con la condición de que no sea hidrógeno, metilo o etilo y de que tenga un átomo de carbono α con por lo menos un átomo de hidrógeno ligado al mismo, y

R_3^I es hidrógeno,

10 ó R_2^{IV} es R_2 tal como definida previamente,
y R_3^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono conteniendo un átomo de carbono α con por lo menos un átomo de hidrógeno ligado al mismo,

15 d) se hidrogena un compuesto apropiado de fórmula VII,



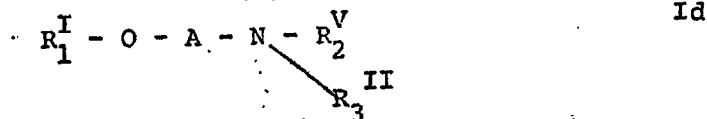
en donde A tiene el significado previamente indicado, y

R_2^V y R_3^{II} tienen los significados previamente indicados para R_2^{III} y R_3 , respectivamente, tomados individualmente con la condición adicional de que R_2^V no sea furilmetilo, bencilo o bencilo substituído, o R_2^V y R_3^{II} tienen los significados previamente indicados para R_2 y R_3 juntas,

R_8^I es equinocandina B o tetrahydro-equinocandina B,

a un valor pH de 4 o menos,

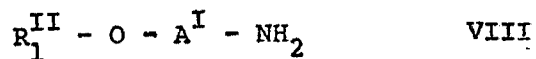
para producir un compuesto de fórmula Id,



en donde A, R_2^V y R_3^{II} tienen los significados previamente indicados, y

R_1^I es tetrahydro-SL 7810/F-II,

e) se reacciona un compuesto apropiado de fórmula VIII,

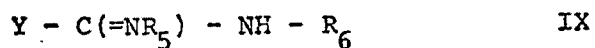


en donde R_1^{II} es tetrahidro-SL 7810/F-II, aculeacina
A o tetrahidroequinocandina B, y

A^I es alquileo de cadena lineal o rami-
ficado conteniendo de 2 a 8 átomos de
carbono,

5

con un compuesto de fórmula IX,

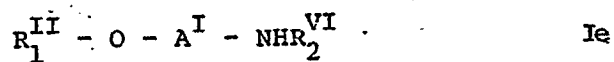


en donde R_5 y R_6 tienen los significados previa-
mente indicados, e

Y es un grupo que se separa,

10

para producir un compuesto de fórmula Ie,



en donde A^I y R_1^{II} tienen los significados previa-
mente indicados, y

R_2^{VI} es un radical de fórmula II, previa-
mente definido, o

15

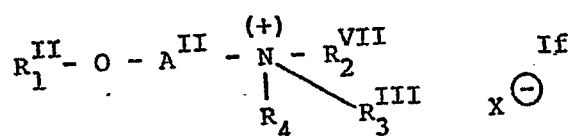
f)

se cuaterniza un compuesto apropiado de
fórmula X,

una de R_2^{VII} y R_3^{III} es n-propilo o n-butilo o A^{II} es ramificada, entonces R_{10} es metilo o etilo, y

Z es un grupo que se separa,

5 para producir un compuesto de fórmula If,



en donde A^{II} , R_1^{II} , R_2^{VII} , R_3^{III} , R_4 y X tienen los significados previamente indicados.

Deberá apreciarse que en los procedimientos b), c) y d) las condiciones de reacción deberán seleccionarse de tal modo que en caso deseado se evite la reducción de sustituyentes sensibles. Cuando el material de partida contiene una parte de equinocandina B o SL 7810/F-II, entonces las condiciones de reacción deberán seleccionarse de tal modo que dicha parte sea reducida a la parte tetrahidro apropiada. Bajo tales condiciones cualesquier radical alquenilo o alquinilo que se halle presente será reducido simultáneamente a la parte alquilo correspondiente.

10

15

Los procedimientos de producción y de

elaboración posterior se efectúan convenientemente bajo condiciones suaves, por ejemplo en condiciones neutras o moderadamente ácidas, con el fin de evitar reacciones laterales en el núcleo péptido cíclico.

- 5 El procedimiento a) puede llevarse a cabo con un aminoalcanol o guanidinoalcanol o aminoalcanol cuaternario, en presencia de un ácido orgánico fuerte, por ej. ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico o un ácido mineral, por ej. ácido clorhídrico. El peso
- 10 del ácido clorhídrico o p-toluenosulfónico presente preferentemente es de 1 a 10 % del peso del péptido. Es preferente que se hallen presentes de 8 a 20 moles de aminoalcanol por cada mol de tetrahydro-SL 7810/F-II, S 31794/F-1, aculeacina A o tetrahydroequinocandina B.
- 15 Es preferible que se halle presente un disolvente polar aprótico, por ej. dioxano o dimetilformamida.

Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de -10° a 50°C .

- 20 El procedimiento b) puede llevarse a cabo en la forma de por sí conocida para hidrogenaciones suaves análogas. Un catalizador adecuado es el paladio sobre carbón. R_9 convenientemente es benciloxicarbonilo. La reacción se efectúa convenientemente en una mezcla de

etanol/ácido acético.

Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de 0° a 50°C.

El procedimiento c) puede efectuarse en forma de por sí conocida para la mono- o di-alquilación reductiva de una amina primaria o secundaria en presencia de una cetona o de un aldehído bajo condiciones suaves para producir una amina secundaria o terciaria correspondiente.

Un compuesto de fórmula VI, en donde R_2 es hidrógeno, puede convertirse usando un exceso de un aldehído alifático adecuado directamente en un derivado dialquílico de fórmula Ic, en donde R_2^{IV} y R_3^I son idénticas. Los derivados dimetílicos y dietílicos se preparan convenientemente de este modo.

Cuando se usa una cetona, generalmente ocurre solamente la monosustitución.

La reacción puede ser una hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón o platino como catalizador. Es conveniente que se halle presente un disolvente inerte tal como etanol/ácido acético o etanol. Para la producción de compuestos en donde R_2^{IV} es mono- o di-halogenofenilo o -fenilalquilo, alqueno,

alquinilo o tienilmetilo, se prefiere usar cianoboro-
hidruro de sodio por ejemplo en metanol.

Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de -10° a 40°C .

5 El procedimiento d) se efectúa preferentemente con el compuesto de fórmula VII en una solución, por ejemplo en una solución ácida acuosa, bajo condiciones de hidrogenación para la separación de un grupo hidroxilo bencílico. Las temperaturas adecuadas pueden ser de 30° a 80°C . Es preferible que el valor pH de la
10 mezcla de la reacción sea de 0 a 2.

El procedimiento e) puede efectuarse en forma de por sí conocida para la preparación de una guanidina a partir de una amina bajo condiciones suaves.
15 Por ejemplo, Y puede ser 1-pirazolilo o 3,5-dimetil-1-pirazolilo. La reacción se efectúa preferentemente en piridina anhidra. Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de 60° a 90°C .

El procedimiento f) puede efectuarse en
20 la forma de por sí conocida para la preparación de aminas cuaternarias bajo condiciones suaves.

Z puede ser, por ejemplo, bromo, o cuando R_{10} es alquilo, alternativamente yodo.

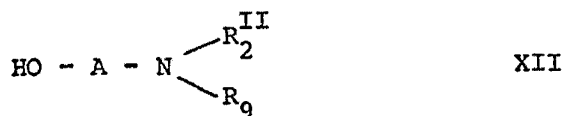
Puede hallarse presente un disolvente inerte tal como etanol o dioxano. Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de 0° a 60°C, por ejemplo 10° a 40°C.

Los compuestos de fórmula I, en donde n es 0, se aislan convenientemente en forma del acetato, el que puede convertirse además en una sal de un ácido, por ejemplo ácido acético o ClH, o en la base libre en forma de por sí conocida.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I, en donde n es 0, pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa.

El anión X^{\ominus} en un compuesto de fórmula I, en donde n es 1, puede ser intercambiado con otro anión X^{\ominus} en forma de por sí conocida.

Los materiales de partida de fórmula V pueden prepararse mediante condensación de un compuesto de fórmula XII,



en donde A, R_2^{II} y R_9 tienen los significados previamente indicados,

con un compuesto de fórmula XIII,



XIII

en donde R_8 tiene el significado previamente indicado, en forma análoga al procedimiento a).

5 En cuanto no se describa particularmente la producción de cualquier material de partida, estos compuestos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con procedimientos conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

10 La equinocandina B y SL 7810/F-II pueden producirse mediante el cultivo de la cepa *Aspergillus rugulosus* NRRL 8039 (véase por ejemplo C. Keller-Juslén et al., Tetrahedron Letters 1976; 4147; la Memoria de Patente Alemana para publicación 2 549 127 y nuestra
15 solicitud copendiente con número de serie 441524).

La aculeacina A puede producirse mediante el cultivo de la cepa *Aspergillus aculeatus* M-4124 (NRRL 8075) (véase, por ejemplo la Memoria de Patente Alemana para publicación 2 509 820 y J. of Antibiotics
20 1977, 30, páginas 297 313).

S 31794/F-1 puede producirse mediante el

cultivo de la cepa *Acrophialophora limonispora* nov. spec. Dreyfuss + Muller NRRL 8095 (véase por ejemplo la Memoria de Patente Alemana para publicación 2 628 965 y nuestra solicitud copendiente con número de serie 449582).

5 En los ejemplos siguientes, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir. El alto vacío es aprox. 0,01 mm de mercurio. Todas las rotaciones ópticas son determinadas en CH_3OH a menos que se hagan otras indicaciones.

10 Paladio sobre carbón significa paladió sobre carbón al 10% peso/peso, que se prehidrogena durante 45 minutos en el disolvente apropiado. Todas las hidrogenaciones se efectúan a presión atmosférica aproximadamente.

15 Todas las proporciones relacionadas con mezclas de disolventes se expresan en partes por volumen; todas las demás proporciones se expresan en partes por peso.

20 Cuando el producto final se obtiene en la forma de un acetato éste se convierte en el clorhidrato como sigue:-

aprox. 5 g de acetato en 20 cc de metanol, bajo enfriamiento con hielo, se tratan con la cantidad

equivalente calculada de una solución de ClH al 1%
aprox. en éter hasta que la mezcla sea débilmente
ácida. Se añaden rápidamente 400 cc de éter. El
precipitado resultante se separa mediante filtración
5 y, después de lavar con éter, se seca con el fin de
obtener el producto final en forma de clorhidrato.

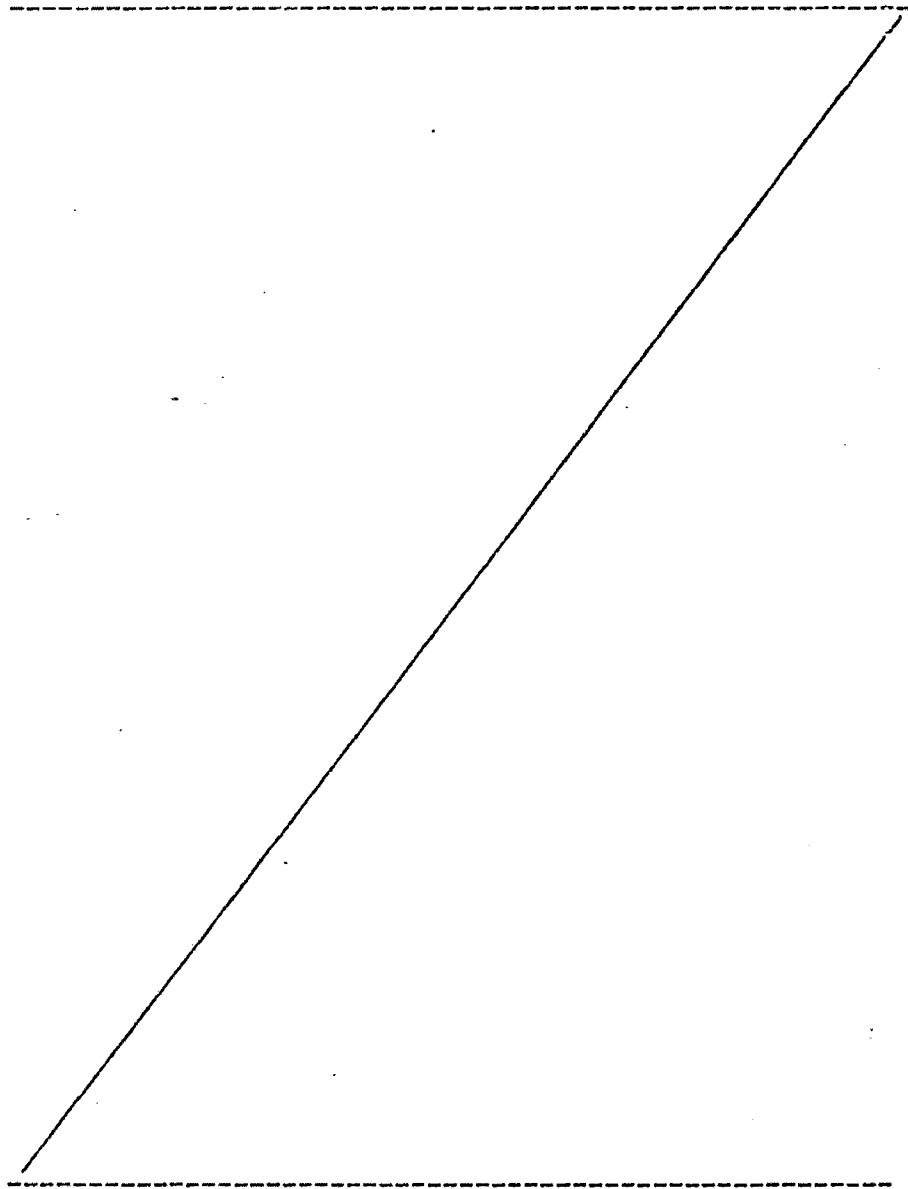
Los productos finales se obtienen en forma
amorfa, a menos que se hagan otras indicaciones.

La base libre de un producto final puede
10 obtenerse de la forma de acetato como sigue:-

600 mg del producto final en 50 cc de un disolvente
orgánico tal como 1-butanol, o CHCl_3 /isopropanol
(7:3) se sacuden con dos porciones de 15 cc de una
solución de CO_3HNa 0,5 normal. La fase acuosa se
15 lava con dos porciones del disolvente orgánico antes
mencionado. Las fases orgánicas combinadas se lavan
con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se con-
centran bajo un vacío. El residuo se recoge en 3 cc
de metanol y la solución se añade por gotas a éter
20 con agitación. El precipitado resultante se seca
para obtener el producto final en forma de base libre
amorfa.

Los productos finales se secan bajo un vacío

a temperatura ambiente durante 15 horas a menos que se hagan otras indicaciones.



EJEMPLO 1: Eter 3-aminopropílico de tetrahidro-
SL 7810/F-II

[procedimiento a)]

A una solución de 4,2 g de tetrahidro-

5 SL 7810/F-II en 40 cc de dimetilformamida se le añaden

8,9 g de clorhidrato de 3-aminopropanol y 6,2 cc de

una solución anhidra de ClH en dimetilformamida (conté-

niendo 298 mg de ClH). La mezcla se agita a tempera-

tura ambiente y después de 4 1/2 horas se añaden 8,2 cc

10 de solución de bicarbonato de sodio 1 normal. La mez-

cla se concentra en un alto vacío. El residuo se reco-

ge en 20 cc de metanol y se cromatografía sobre

Sephadex LH₂₀ usando metanol como eluyente. El pro-

ducto de la elución se recoge en CHCl₃/CH₃OH (1:1) y

15 se añaden 12 g de gel de sílice. El disolvente se se-

para mediante evaporación. El residuo se cromatografía

sobre gel de sílice usando CHCl₃/CH₃OH/H₂O (80:17,5:2)

+ 0,5 % de ácido acético como eluyente, para obtener

el compuesto del título como acetato, el que a su vez

20 se convierte en el clorhidrato. P.F. 184°-186°;

$[\alpha]_D^{20} = -43,8^\circ$ (c = 0,757).

Si se desea, la reacción puede efectuarse
en dioxano en lugar de dimetilformamida y usando la

cantidad equivalente de ácido p-toluenosulfónico en lugar de ClH. Si se usa hidrato de ácido p-toluenosulfónico también pueden hallarse presentes aprox. 50 g de tamiz molecular (Merck 4A).

5 El compuesto del título también puede ser producido de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 ó 4.

EJEMPLO 2: Eter 2-etilaminoetílico de tetrahidro-
SL 7810/F-II

10 [procedimiento b)]

4 g de éter 2-(N-benciloxicarbonil-N-etilamino)etílico de tetrahidro-SL 7810/F-II en 40 cc de etanol/ácido acético (9:1) se añaden a una suspensión de 200 mg de paladio sobre carbón en 40 cc de etanol/ácido acético (9:1). La mezcla se hidrogena durante 15 horas. El catalizador se separa mediante filtración y el filtrado se concentra en un vacío. El residuo se mezcla con 20 g de gel de sílice y se cromatografía sobre gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (80:17,5:2) + 0,5% de ácido acético como eluyente, con el fin de obtener el compuesto del título en forma de la sal de acetato, la que a su vez se convierte en

15

20

la forma de clorhidrato. P.F. 180°-182°; $[\alpha]_D^{20} = -43,7^\circ$
(c = 0,593).

El material de partida, éter 2-(N-benciloxi-
carbonil-N-etilamino)etílico de tetrahidro-SL 7810/F-II,
5 puede ser producido mediante reacción de 6,3 g de
tetrahidro-SL 7810/F-II y 13,4 g de 2-(N-benciloxi-
carbonil-N-etilamino)etanol en forma análoga a la des-
crita en el ejemplo 1 en presencia de ácido p-tolueno-
sulfónico en lugar de ClH. El compuesto se purifica
10 mediante cromatografía sobre gel de sílice usando
CHCl₃/CH₃OH/H₂O (88:11:1) como eluyente; P.F. del com-
puesto 168°-172°; $[\alpha]_D^{20} = -34,3^\circ$ (c = 0,738).

El compuesto del título también puede ser
producido de acuerdo con el procedimiento descrito en
15 el ejemplo 1 ó 4.

EJEMPLO 3: Éter 2-dimetilaminoetílico de tetrahidro-
SL 7810/F-II
[procedimiento c)]

Una solución de 3,45 g de éter 2-amino-
20 etílico de tetrahidro-SL 7810/F-II en forma de sal de
acetato en 35 cc de etanol/ácido acético (9:1) y
13,6 cc de solución de formaldehído (35 % peso/volumen)

se añade a 350 mg de paladio sobre carbón en 35 cc de
etanol/ácido acético (9:1). La mezcla se hidrogena
durante una hora y media. El catalizador se separa me-
diante filtración. El filtrado claro se concentra en un
5 vacío para obtener el compuesto del título en forma de
acetato que se convierte en la forma de sal de clorhi-
drato, P.F. 186°-193°; $[\alpha]_D^{20} = -42,3^\circ$ (c = 1,212), o
la forma de base libre, P.F. 189°-193°.

El compuesto del título también puede pre-
10 pararse en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1
ó 4.

EJEMPLO 4: Éter 2-aminoetílico de tetrahydro-SL
7810/F-II
[procedimiento d)]

15 Una solución de 1,0 g de éter 2-aminoetílico
de tetrahydroequinocandina B en forma de acetato en
25 cc de ClH 0,1 normal se añade a una suspensión de
1 g de paladio sobre carbón en 25 cc de ClH 0,1 normal.
La mezcla se hidrogena a 50° durante 15 horas. El cata-
20 lizador se separa mediante centrifugación y el filtrado
acuoso se trata con 5 cc de NaOH 1 normal. La mezcla
se extrae dos veces con 250 cc de una mezcla de

cloroformo/isopropanol (7:3). Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (80:17,5:2) + 0,5 % de ácido acético como eluyente, para obtener el compuesto del título como acetato, que se convierte en la forma de clorhidrato, P.F. 190°-193°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43,2^\circ$ (c = 0,779); o en la base libre, P.F. 204°-209°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42,8^\circ$ (c = 0,69).

El compuesto del título también puede ser producido en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 ó 2.

El compuesto siguiente puede ser obtenido en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, 2 ó 4:

aa) Eter 4-aminobutílico de tetrahydro-SL 7810/F-II
 15 [sal ClH P.F. 185°-187°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40,9^\circ$ (c = 0,638)].

Los compuestos siguientes pueden ser producidos de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 ó 3:

20 ba) Eter 2-dimetilaminoetílico de S 31794/F-1 [sal ClH; P.F. 196°-199°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29,0^\circ$ (c = 0,81).
 bb) Eter 3-dimetilaminopropílico de S 31794/F-1 [base libre P.F. 209° (descomp.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27,0^\circ$ (c =

1,21)].

bc) Eter 4-dimetilaminobutílico de S 31794/F-1 [base libre P.F. 205° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -25,0^\circ$ (c = 1,17)].

5 bd) Eter 2-dietilaminoetílico de S 31794/F-1 [base libre P.F. 205° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -28,3^\circ$ (c = 1,1)].

be) Eter 2-dimetilaminoetílico de aculeacina A [base libre P.F. 198°-203°; $[\alpha]_D^{20} = -43,2^\circ$ (c = 1,4)].

10 Los compuestos siguientes pueden ser producidos de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 ó 2:

ca) Eter L-2-aminopropílico de tetrahidroequinocandina B [sal ClH P.F. 195°-198°; $[\alpha]_D^{20} = -42,5^\circ$ (c = 0,376)].

15

cb) Eter D-2-aminobutílico de tetrahidroequinocandina B [sal ClH P.F. 199°-202°; $[\alpha]_D^{20} = -46,5^\circ$ (c = 0,686)].

cc) Eter L-2-aminobutílico de tetrahidroequinocandina B [sal ClH P.F. 203°-205°; $[\alpha]_D^{20} = -45,6^\circ$ (c = 0,68)].

20

cd) Eter 2-aminoetílico de S 31794/F-1 [sal ClH P.F. 196°-199°; $[\alpha]_D^{20} = -28,2^\circ$ (c = 1,455)].

- ce) Eter 3-aminopropílico de S 31794/F-1 [sal ClH P.F. 200°-202°; $[\alpha]_D^{20} = -28,7^\circ$ (c = 0,80)].
- cf) Eter 4-aminobutílico de S 31794/F-1 [base libre P.F. 209° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -23,7^\circ$ (c = 0,695)].
- 5 cg) Eter 2-metilaminoetílico de S 31794/F-1 [base libre P.F. 198° (descomp.) después del secado en un alto vacío a 50° durante 5 1/2 horas; $[\alpha]_D^{20} = -33,0^\circ$ (c = 0,585)].
- ch) Eter 2-etilaminoetílico de S 31794/F-1 [base libre
10 P.F. 200° (descomp.) después del secado en un alto vacío a 50° durante 6 horas; $[\alpha]_D^{20} = -31,4^\circ$ (c = 1,24)].
- ci) Eter 2-2'-hidroxi-etil-aminoetílico de S 31794/F-1.

Los compuestos siguientes pueden ser produ-
15 cidos en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1,
3 ó 4:-

- da) Eter 2-dietilaminoetílico de tetrahidro-SL
7810/F-II [sal ClH, P.F. 174°-178°; $[\alpha]_D^{20} = -46,1^\circ$
(c = 0,657)].
- 20 db) Eter 3-dimetilaminopropílico de tetrahidro-SL
7810/F-II [sal ClH, P.F. 182°-184°; $[\alpha]_D^{20} = -45,7^\circ$
(c = 0,952)].

Los compuestos siguientes pueden ser

producidos de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, 2 ó 3, pero preferentemente el ejemplo 1 ó 3:

- 5 ea) Eter 2-isopropilaminoetílico de S 31794/F-1 [base libre; P.F. 200° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -30,8^\circ$ (c = 1,26)].
- eb) Eter 3-isopropilaminopropílico de S 31794/F-1 [base libre; P.F. 192° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -29,1^\circ$ (c = 1,11)].
- 10 ec) Eter 4-isopropilaminobutílico de S 31794/F-1 [base libre; P.F. 187° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -25,9^\circ$ (c = 1,22)].
- ed) Eter 2-ciclopentilaminoetílico de S 31794/F-1 [base libre; P.F. 200° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -30,8^\circ$ (c = 1,04)].
- 15 ee) Eter 2-(4'-hidroxi-3'-metoxibencilamino)etílico de S 31794/F-1 [base libre; P.F. 187°-192° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -25,5^\circ$ (c = 1,00)].
- ef) Eter 3-(4'-metoxibencilamino)propílico de S 31794/F-1 [base libre; P.F. 189°-191°; $[\alpha]_D^{20} = -25,0^\circ$ (c = 1,12)].
- 20 eg) Eter 4-(4'-metoxibencilamino)butílico de S 31794/F-1 [base libre; P.F. 180°-182°; $[\alpha]_D^{20} = -24,6^\circ$]

(c = 1,10)].

eh) Eter 2-(2'-furilmetilamino)etílico de S 31794/F-1
[base libre; P.F. 205° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -29,9^\circ$
(c = 1,01)].

5 ei) Eter 2-(3'-piridilmetilamino)etílico de S 31794/F-1
[base libre; P.F. 197°-200° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} =$
-31,3° (c = 1,03)].

El compuesto siguiente puede ser producido
en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 ó usando
10 el procedimiento c) empleando cianoborohidruro de sodio:-

fa) Eter 2-2'-trans-butenil-aminoetílico de S 31794/F-1
[base libre; P.F. 208° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -27,8^\circ$
(c = 1,15)].

15 EJEMPLO 5: Eter 2-guanidinoetílico de tetrahidro-
equinocandina B
[procedimiento e)]

5,85 g de acetato de éter 2-aminoetílico
de tetrahidroequinocandina B en 60 cc de piridina se
tratan con 1,46 g de clorhidrato de pirazolil-1-
20 carboxamidina y se calienta durante 2 horas a 75°. La
mezcla de la reacción se concentra. El residuo se mez-
cla con 15 de gel de sílice y se cromatografía sobre
gel de sílice usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$

(80:17,5:2) + 0,5 % de ácido acético, con el fin de obtener el compuesto del título en forma de acetato.

El acetato se convierte en el clorhidrato el que se obtiene como polvo amorfo, P.F. 201°-205°;

5 $[\alpha]_D^{20} = -44,1^\circ$ (c = 1,884)].

Los compuestos siguientes de fórmula I se obtienen en forma análoga a la antes descrita:-

- (a) Eter 3-guanidinopropílico de tetrahidro-
equinocandina B [sal ClH, P.F. 197°-199°; $[\alpha]_D^{20} =$
10 $-44,6^\circ$ (c = 1,04)].
- (b) Acetato hexahidrato de éter 2-(3-metilguanidino)-
etílico de tetrahidroequinocandina B; [punto de
ablandamiento 189°-191°; $[\alpha]_D^{20} = -34,5^\circ$ (c =
0,959)].
- 15 (c) Eter 2-guanidinoetílico de tetrahidro-SL 7810/F-II
[sal ClH, P.F. 193°-195°; $[\alpha]_D^{20} = -42,0^\circ$ (c = 0,779)].
- (d) Eter 3-guanidinopropílico de tetrahidro-SL 7810/
F-II [sal ClH, P.F. 189°-191°; $[\alpha]_D^{20} = -41,7^\circ$ (c =
0,875)].

20 Los compuestos precedentes también pueden ser producidos en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1.

EJEMPLO 6: Yoduro de éter 2-trimetilamonioetílico de tetrahidroequinocandina B

[procedimiento f)]

0,39 cc (6,25 milimoléculas-gramo) de yoduro
5 de metilo en 2,5 cc de etanol se añaden por gotas a una
solución agitada de 2,84 g de éter 2-dimetilaminoetílico
de tetrahidroequinocandina B (base libre) en 10 cc de
etanol. La mezcla se agita en la obscuridad durante 30
minutos y luego se concentra en un vacío. El producto
10 bruto se recoge en 10 cc de metanol. La solución se
añade por gotas a 500 cc de eter. El precipitado se
recoge y se seca para obtener el compuesto del título;
P.F. 204°-209°; $[\alpha]_D^{20} = -42,8^\circ$ (c = 1,088).

15 El compuesto arriba indicado también puede
ser producido en forma análoga a la descrita en el
ejemplo 1.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse
en forma análoga a la antes descrita:-

- a) Yoduro de éter 2-trimetilamonioetílico de tetrahidro-
20 SL 7810/F-II, P.F. 210°-214°; $[\alpha]_D^{20} = -40,4^\circ$ (c =
0,762)].
- b) Yoduro de éter 3-N-propil-dimetilamoniopropílico
de tetrahidroequinocandina B, P.F. 189°-192°

(punto de ablandamiento); $[\alpha]_D^{20} = -40,98^\circ$ ($c = 0,983$)
[de éter N-metil-N-propilaminopropílico de tetra-
hidroequinocandina B (monoacetato P.F. 195°-197°)
5 a partir de éter n-propilaminopropílico de tetra-
hidroequinocandina B (monoacetato P.F. 196°-198°)
el que a su vez se prepara mediante el procedimiento
del ejemplo 1 ó 2].

Los compuestos precedentes pueden producirse
10 en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 ó 4.

Los compuestos de fórmula I y el éter
N-metil-N-propilaminopropílico de tetrahydroequinocandina
B y el éter n-propilaminopropílico de tetrahydro-
equinocandina B (denominados en adelante los compuestos)
15 exhiben actividad farmacológica. Los compuestos exhi-
ben particularmente una actividad antimicótica, por
ejemplo contra cepas de Candida tales como Candida
krusei, Candida tropicalis y Candida albicans, como
puede comprobarse in vitro en el experimento de dilu-
20 ción en series a concentraciones de 0,01 a 50 µg/cc
de los compuestos y en el método del ensayo de la
infección intestinal hematogénica experimental en el

ratón al aplicarse de 0,1 a 300 mg/kg de los compuestos por día con aplicación p.o., i.v. o s.c. dos veces por día.

5 El compuesto del ejemplo 2 exhibe propiedades particularmente interesantes.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como antimicóticos, especialmente contra *Candida albicans*.

10 Una dosificación diaria indicada es de 10 a 500 mg, aplicada convenientemente 2 a 4 veces por día en dosis divididas conteniendo de aprox. 2 a 250 mg del compuesto o en forma de preparación de acción retardada. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse en forma de unidad de dosis, por ej. para aplicación parentérica, 15 conteniendo de aprox. 2 a aprox. 20 mg de los compuestos. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse en una composición farmacéutica adecuada para aplicación tópica conteniendo, por ej. de 5 a 50 mg del compuesto I por gramo de composición.

20 Cuando n es 0, los compuestos pueden administrarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las formas de base

libre. Cuando n es 1, X[⊖] deberá seleccionarse de tal modo que el compuesto se encuentre en forma farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona una composición farmacéutica conteniendo el compuesto tal como definido con anterioridad en forma farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden formularse en forma de por sí conocida y presentarse, por ejemplo, como solución, tableta o pomada.

10

En una clase de compuestos A es

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$, en donde m es 0, 1, 2, 3 ó 4. En una primera subclase n es 0, R₁ es tetrahidro-SL 7810/F-II, y R₂ es H, alquilo(C₁₋₄), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, fenilalquilo(C₁₋₄) o fenilalquilo(C₁₋₄) substituído por metoxi, hidroxí, cloro o bromo o alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo, 2-furilmetilo, 2-tetrahidrofurilmetilo, R₃ es H o alquilo(C₁₋₄). Es conveniente que R₂ tenga un significado que no sea mono- o di-cloro- o -bromofenilalquilo. En un subgrupo R₃ es H.

20

En una segunda subclase de compuestos n es

O, R₁ es S 31794/F-1, R₂ es H, alquilo(C₁₋₄), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, fenilalquilo(C₁₋₄) o fenilalquilo(C₁₋₄) substituído por metoxi, hidroxí,

cloro o bromo o alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo(C_{3-6}),
 2-furilmetilo o 2-tetrahidrofurilmetilo y R_3 es H ó
 alquilo(C_{1-4}). En un subgrupo R_3 es H. En otro sub-
 grupo R_3 es alquilo.

5 En una tercera subclase de compuestos n es
 O, R_1 es tetrahydroquinocandina B, R_2 es un radical de
 fórmula II, en donde R_5 es H o alquilo(C_{1-5}) y R_6 es
 hidrógeno.

10 En una cuarta subclase de compuestos n es 1,
 R_2 es alquilo, alilo, bencilo facultativamente mono-
 substituído por alquilo, cloro o bromo, R_3 y R_4 son
 idénticas y significan metilo o etilo, y X es un anión
 de un ácido fuerte. En un subgrupo R_1 es tetrahydro-
 equinocandina B. En otro subgrupo R_1 es tetrahydro-SL
 15 7810/F-II.

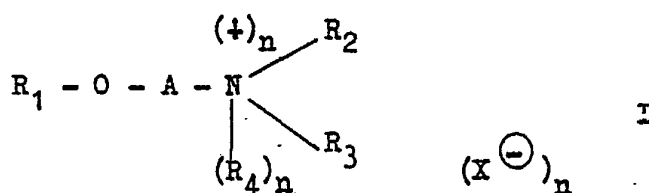
 En otra clase de compuestos la parte -O-A-
 es $-O-CH_2-CH(R)-$, en donde R es alquilo(C_{1-4}), n es O,
 R_1 es tetrahydroquinocandina B, y R_2 y R_3 son ambas
 hidrógeno.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del
 invento, así como la manera de realizarlo en la prácti-
 ca, debe hacerse constar que las disposiciones anterior-
 mente indicadas, son susceptibles de modificaciones de
 detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar éteres monoaminoalquílicos de péptidos, de fórmula I,

5



10

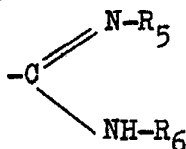
en donde n es 0, y (i) A es alquileno de cadena lineal conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono, R_1 es tal que R_1OH es tetrahidro-SL 7810/F-II, S 31794/F-I o aculeacina A, R_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono; alquenilo o alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono, teniendo el enlace múltiple situado en una posición que no sea la posición α, β ; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono monosustituido por cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; fenilo o fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono en donde el anillo fenílico de los dos últimos radicales puede estar monosustituido por, o disustituido independientemente por, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno con número atómico de 9 a 35 o hidroxil; 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; 2-alcoxietilo de 3 a 6 átomos de carbono; furilmetilo; tetra

15

20

25

hidrofurilmetilo; tienilmetilo; piridilmetilo; 4-piperidinilo ó 4-alkuil(C₁₋₄)piperidinilo y, R₃ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo ó 2-alcoxi-
 5 etilo de 3 a 6 átomos de carbono, ó R₂ y R₃, juntas, son -CH₂-CH₂-B-CH₂-CH₂-, en donde B es un enlace directo, metileno u oxígeno, o
 (ii) A es alquileo ramificado de 2 a 8 átomos de carbono, R₁ es tal que R₁OH es tetrahidro-SL 7810/F-II, S 31794/F-I, aculeacina A ó tetrahidroequinocandina B,
 10 y R₂ y R₃, independientemente, son hidrógeno, metilo o etilo, o (iii) A es alquileo de cadena lineal conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono, R₁ es tal que R₁OH es tetrahidroequinocandina B, R₂ es alqueno u alquino de 3 a 6 átomos de carbono, teniendo el enlace
 15 múltiple situado en una posición que no sea la posición α , β , y R₃ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo ó 2-alcoxi-
 etilo de 3 a 6 átomos de carbono, o (iv) A es alquileo de cadena lineal o ramificado de 2 a 8 átomos de carbono, y R₁ es tal que R₁OH es tetrahidro-SL 7810/F-II, aculeacina A o tetrahidroequinocandina B, R₂ es un radical de fórmula II,

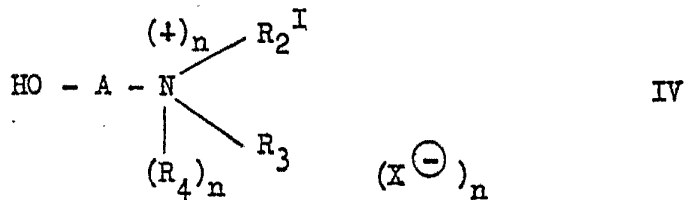


II

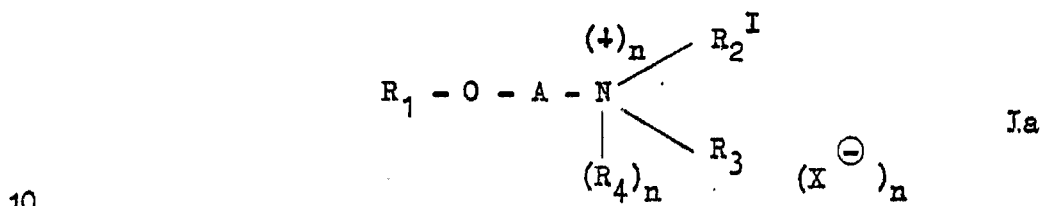
25

en donde R_5 y R_6 , independientemente, son hidrógeno
 o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R_5 y R_6 , juntas
 son etileno o trimetileno, y R_3 es hidrógeno, ó n es 1,
 y A es alquileno de cadena lineal o ramificado de 2 a 6
 5 átomos de carbono, R_1 es tal que R_1OH es tetrahidro-SL
 7810/F-II, aculeacina A o tetrahidroequinocandina B, R_2
 es alquilo de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos
 de carbono, alilo, 2-propinilo, bencilo, bencilo mono-
 sustituido por alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono o ha-
 10 lógeno con número atómico de 9 a 35, y R_3 es alquilo de
 cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, o
 R_2 y R_3 juntas son tetrametileno o pentametileno, R_4
 es metilo o etilo, y X es un anión, con la condición de
 que cuando A es alquileno ramificado y n es 1, entonces
 15 R_2 y R_3 , independientemente, son metilo o etilo, carac-
 terizado porque: a) se condensa un péptido seleccionado
 de tetrahidro-SL 7810/F-II, S 31794/F-I, aculeacina A
 y tetrahidroequinocandina B con un compuesto apropiado
 de fórmula IV,

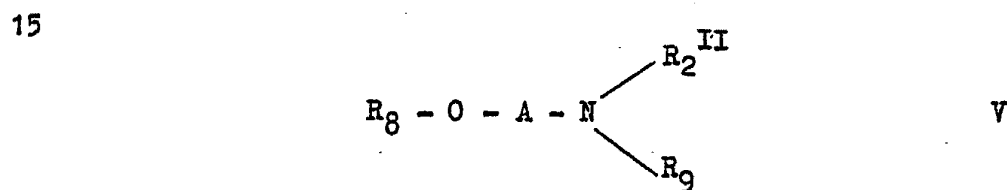
20



5 en donde A, n, R₃, R₄ y X tienen los significados previamente indicados, y R₂^I tiene el significado previamente indicado para R₂ cuando n es 0, y es alquilo de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono cuando n es 1, para producir un compuesto de fórmula Ia,

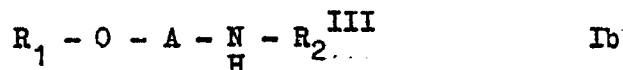


15 en donde A, n, R₁, R₂^I, R₃, R₄ y X tienen los significados previamente indicados; b) se hidrogena, bajo condiciones suaves, un compuesto apropiado de fórmula V,



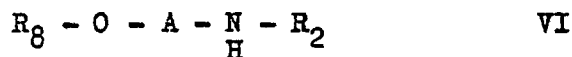
20 en donde A tiene el significado previamente indicado, R₂^{II} tiene el significado previamente indicado para R₂ con excepción de tienilmetilo, mono- ó di-halógenofenilo, o mono- ó di-halógenofenilalquilo, R₈ tiene cualquiera de los significados de R₁ o es SL 7810/F-II o equinocandina B, y R₉ es un grupo capaz de ser escindido
 25 do bajo una hidrogenólisis suave, para producir un com-

puesto de fórmula Ib,



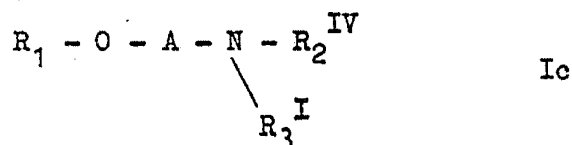
5 en donde A y R_1 tienen los significados previamente indicados, y R_2^{III} tiene el significado previamente indicado para R_2^{III} con la condición adicional de que no sea alquenilo o alquinilo; o) se introduce un grupo R_2^{IV} ó R_3^I o dos grupos R_3^I en un compuesto apropiado de fórmula VI,

10



en donde A, R_2 y R_8 tienen los significados previamente indicados, mediante alquilación reductiva para producir un compuesto de fórmula Ic,

15



20 en donde A y R_1 tienen los significados previamente indicados, y ó R_2^{IV} es R_2 tal como definida previamente, con la condición de que no sea hidrógeno, metilo o etilo y de que tenga un átomo de carbono α con por lo menos un átomo de hidrógeno ligado al mismo, y R_3^I es hidrógeno, ó R_2^{IV} es R_2 tal como definida previamente, y
25 R_3^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono conteniendo un

