



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

ES	11	465168	A1
	21		
	22	16-12-77	

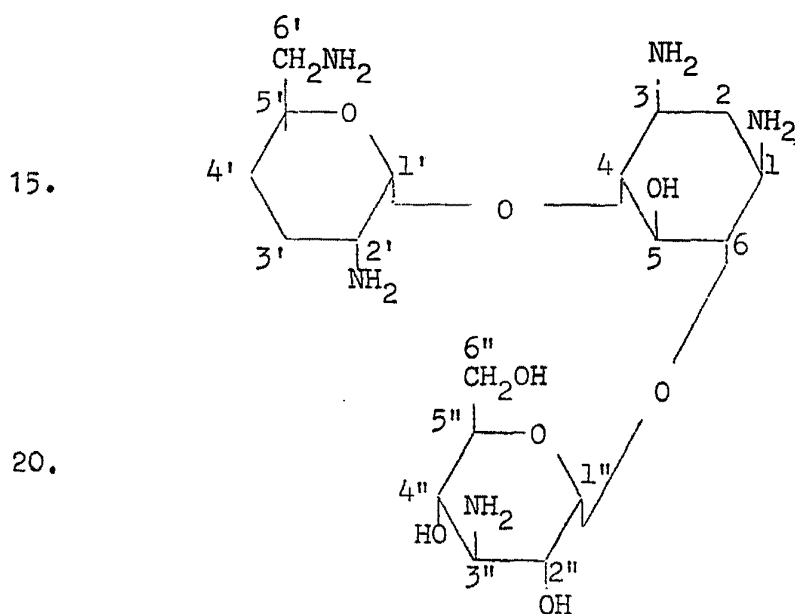
- 5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
150334/76	16-12-1976	JAPON
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE 3',4'-DIDESOXIKANAMICINA B"		
71 SOLICITANTE (S)	La Fundación organizada de acuerdo con las leyes de Japón:	
	ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	No. 14-23, Kamiosaki 3-chome Shinagawa-ku, Tokyo (Japón)	
72 INVENTOR (ES)	1.- Hamao Umezawa 2.- Sumio Umezawa 3.- Tsutomu Tsuchiya	
	{ de nacionalidad japonesa.	
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE	D. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO	
	.S/REF: 74023 .N/REF:O.G.33531/AS	

La 3',4'-didesoxikanamicina B es un antibiótico semi-sintético que tiene una elevada actividad antibacteriana contra las bacterias resistentes a las drogas y es ampliamente usado en aplicaciones clínicas (véase la patente británica nº 5. 1.349.302; patente Re. estadounidense nº 28.647; "Journal of Antibiotics" Vol. 24, página 485 (1971) y la Publicación de patente japonesa número 7595/75.

La 3',4'-didesoxikanamicina B, a la que se hará referencia algunas veces en lo que sigue por DKB, tiene la siguiente fórmula estructural:



25. El método conocido de producción de 3',4'-dideoxikanamicina B incluye los dos procedimientos siguientes:

(1) Usando kanamicina B como material de partida, se hace reaccionar a la misma con un halogenuro de alcoxicarbonilo para proteger los cinco grupos amino de la molécula de kanamicina B con el grupo alcoxicarbonilo como grupo amino-pro-

30.

- lector, y luego se protege un par de los grupos 3'- y 4'-hidroxilo así como un par de los grupos 4"- y 6"-hidroxilo por reacción con un agente alquilidenante, arilidenante, ciclohexilidenante o tetrahidropiranylidenante para convertirlos en
5. la forma de un grupo acetal o quetal. El grupo 2"-hidroxilo es protegido posteriormente con un grupo alcanilo o arilo como grupo hidroxilo protector convencional, y posteriormente se retira selectivamente el grupo protector para el par de grupos 3'- y 4'-hidroxilo por tratamiento con un ácido diluido.
  10. En los pasos subsiguientes, se realiza sucesivamente la sulfonilación de los grupos 3'- y 4'-hidroxilo así liberados, la formación de un doble enlace entre los átomos de 3'- y 4'-carbono por tratamiento del producto 3',4'-di-sulfonilado con un bromuro o yoduro de metal alcalino y polvo de zinc
  15. así como la hidrogenación del doble enlace. Posteriormente, se retira con un ácido y finalmente se retira los grupos amino-protectores restantes para producir la DKB (véase la patente británica antes mencionada nº 1.349.302; la patente Re. estadounidense nº 28.647 y la publicación de patente japonesa nº 7595/75).

- (2) Los grupos amino de la kanamicina B usada como material de partida son protegidos por conversión en un grupo del tipo de base de Schiff, y luego se protege un par de los grupos 3'- y 4'-hidroxilo así como un par de los grupos
25. 4"- y 6"-hidroxilo por la conversión en la forma de un grupo acetal o quetal. El derivado de kanamicina B protegido así preparado es sometido entonces a los tratamientos sucesivos que se acaba de mencionar más arriba para producir la DKB (véase la patente británica y la patente Re. estadounidense
30. antes mencionadas).

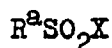
Estos procedimientos del método conocido anteriormente incluyen algunos pasos complicados de protección de los grupos amino e hidroxilo de la kanamicina B de partida y de retirada de los grupos protectores y sólo han resultado dar

5. DKB con un pobre rendimiento total tan bajo como el 10%.

En un intento para proporcionar un proceso mejorado para la síntesis de la DKB que esté libre de las desventajas antes citadas del método mencionado más arriba de la técnica anterior, nosotros, los presentes inventores, hemos efectuado

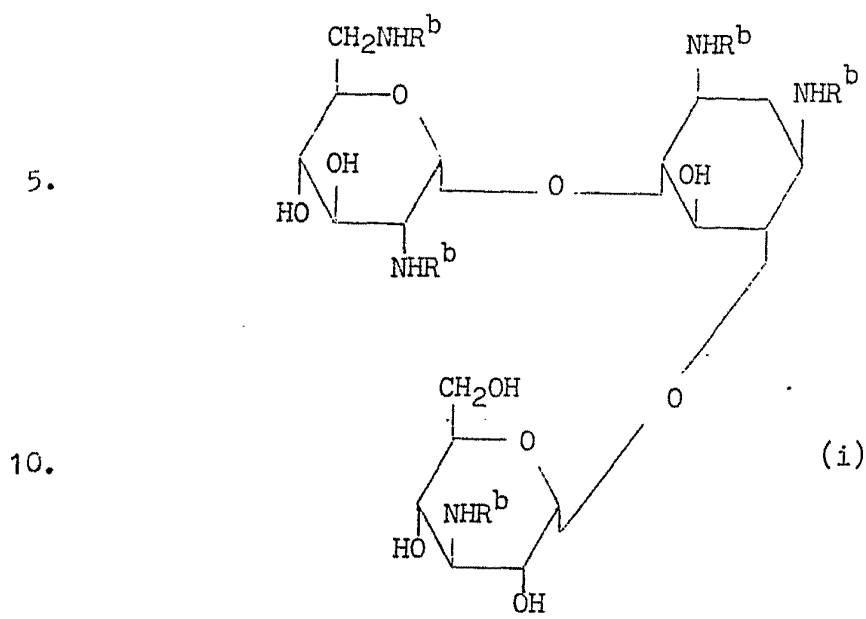
10. alguna investigación y hemos ideado una nueva vía para la síntesis de la DKB que se describe en la memoria descriptiva de la solicitud de patente japonesa pendiente nº 146.903/75 presentada el 11 de diciembre de 1975, la solicitud de patente británica pendiente nº 49.034/76 presentada el 24 de noviembre de 1976 y la solicitud de patente estadounidense pendiente SN. 745.015 presentada el 26 de noviembre de 1976. Para la síntesis total de la DKB a partir de kanamicina B, esta nueva vía comprende los siguientes pasos consecutivos consistentes en:

20. - hacer reaccionar a la kanamicina B con un halogenuro sulfónico de la fórmula:



- en la que  $R^a$  representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo inferior y X representa un átomo de halógeno, en presencia de una base para producir una kanamicina B penta-N-sulfonilada de la fórmula:

. . . / . . .



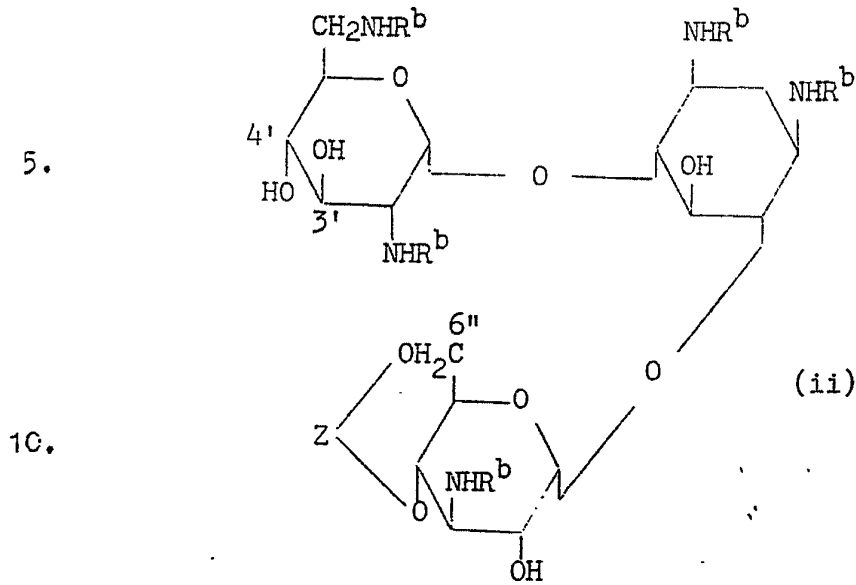
15. en la que cada  $R^b$  representa  $-SO_2R^a$  donde  $R^a$  es tal como ha sido definido más arriba;

- hacer reaccionar al compuesto sulfonilado de la fórmula (i) con un agente alquilideneante, arilideneante, ciclohexilideneante o tetrahidropiranilideneante para proteger un par de los grupos 4''- y 6''-hidroxilo con el fin de producir un compuesto de la fórmula:

25.

... / ...

30.



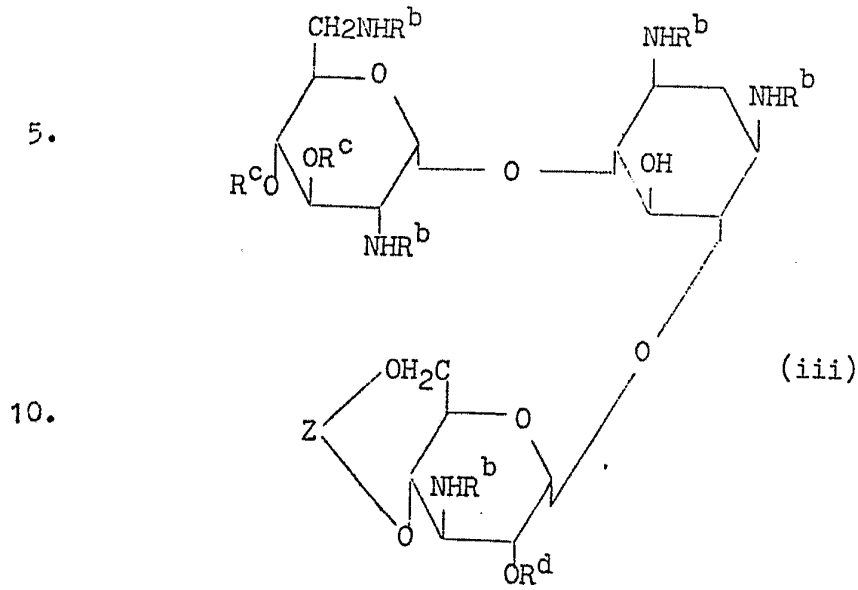
15. en la que  $R^b$  es tal como ha sido definido más arriba y Z re--  
presenta un grupo alquilideno, arilideno, ciclohexilideno o -  
tetrahidropiranilideno;

- hacer reaccionar igualmente al compuesto de la fórm  
mula (ii) con un halogenuro sulfónico de la fórmula:  $R^aSO_2X$  -  
20. en la que  $R^a$  y X son tal como han sido definidos más arriba -  
con tal que este halogenuro sulfónico pueda ser el mismo o di-  
ferente del usado para el primer paso de sulfonilación, con -  
el fin de producir un compuesto de la fórmula:

25.

... / ...

30.



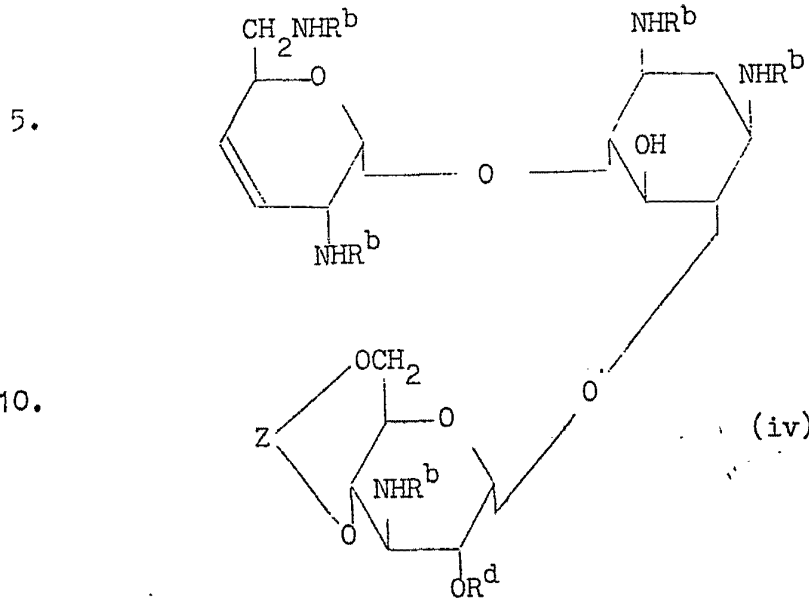
15. en la que  $R^b$  y Z son tal como han sido definidos más arriba,  $R^c$  tiene el mismo significado que  $R^b$  pero puede ser igual o diferente de  $R^b$ , y  $R^d$  representa un átomo de hidrógeno o el grupo  $R^c$ ;

- tratar el compuesto de la fórmula (iii) con un yoduro metálico para retirar los grupos de éster 3'- y 4'-disulfónico y producir de este modo el compuesto 3', 4'-insaturado de la fórmula:

25.

... / ...

30.



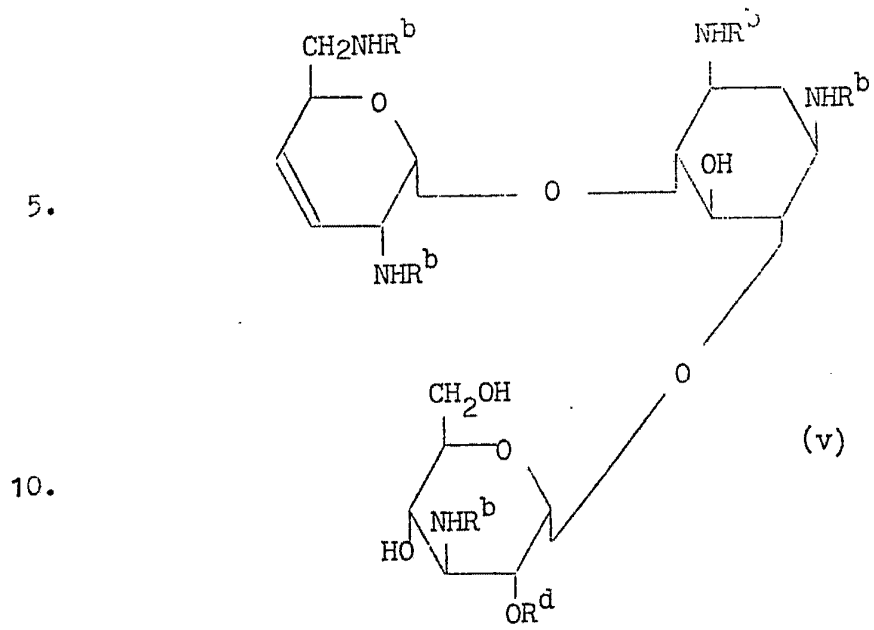
15. en la que  $R^b$ , Z y  $R^d$  son tal como han sido definidos más arriba;

- someter el compuesto 3', 4'-insaturado de la fórmula (iv) a hidrólisis bajo condición ácida débil para retirar el grupo-Z-protector y producir de este modo un compuesto de la fórmula:

25.

... / ...

30.

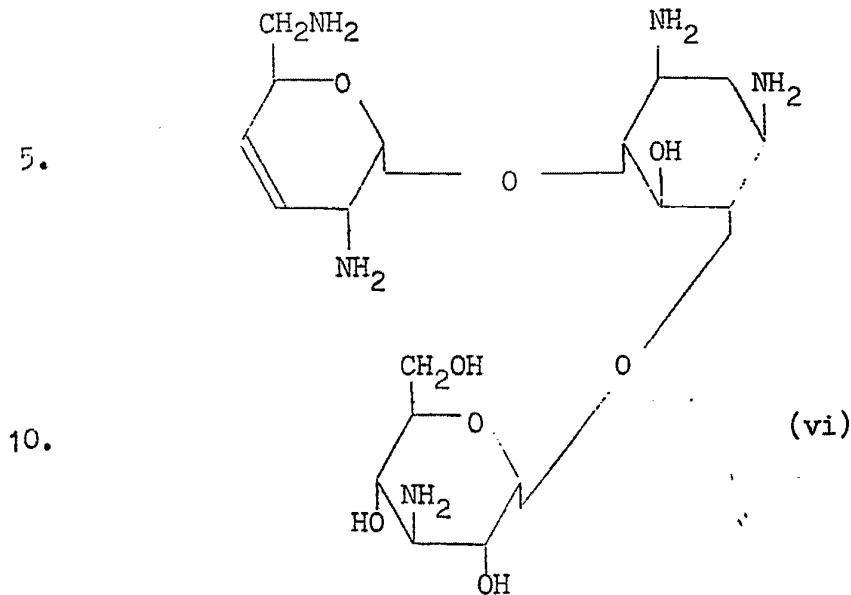


15. en la que  $R^b$  y  $R^d$  son tal como han sido definidos más arriba;  
- tratar el compuesto de la fórmula (v) con un metal alcalino o metal alcalino-térreo en presencia de amoníaco líquido o una alquilamina inferior o una mezcla de ellos para -  
efectuar la retirada de los grupos protectores  $R^b$  y  $R^d$ , produ  
20. ciendo así la 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de la fórmula (vi):

25.

.../...

30.



15. y someter el compuesto (vi) a hidrogenación para obtener el -  
producto final, 3',4'-didesoxikanamicina B.

La nueva vía antes mencionada para la síntesis de la  
DKB fué ideada por nosotros sobre la base de nuestros nuevos  
hallazgos según los cuales puede protegerse también los cinco  
20. grupos amino de la kanamicina B usando como grupo-protector -  
un grupo sulfonilo ( $R^aSO_2-$ ) seleccionado a partir de un grupo  
alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arelquilsulfonilo inferior -  
que son diferentes en su naturaleza del grupo alcóxicarbonilo  
25. empleado con el mismo fin en el método conocido de la técnica  
anterior indicada con anterioridad; cuando el derivado de kana-  
micina B amino-prottegido de la fórmula (i) así preparado pue-  
de ser reaccionado entonces con un agente alquilidenante, arili-  
denante, ciclohexilidenante o tetrahidropiranylidenante para -  
proteger algunos grupos hidróxilo de la kanamicina B, el par  
30. de los grupos 4"- y 6"-hidróxilo puede ser protegido selecti-

- vamente por la conversión de ellos bajo la forma de un grupo acetal o quetal sin bloquear el par de los grupos 3'- y 4'-hidroxilo si es llevada a cabo la reacción de protección bajo ciertas condiciones de reacción controladas; el derivado 4",
5. 6"-O-protegido de la fórmula (ii) así obtenido puede convertirse en un producto 3',4'-di-O-sulfonilado o un producto 3',4',2"-tri-O-sulfonilado de la fórmula (iii) por reacción con un agente sulfonilante apropiado; cuando es tratado este producto sulfonilado con un yoduro de metal alcalino, la retirada
10. da de los grupos de éster 3'- y 4'-sulfónico tiene lugar para dar el correspondiente derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno de la fórmula (iv); cuando es tratado este derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno con un ácido débil tal como ácido acético acuoso, el grupo protector para el par de los grupos 4"- y 6"-hidroxilo
15. puede ser retirado hidrolíticamente sin afectar a los grupos sulfonilo amino-protectores y sin afectar al grupo de éster 2"-sulfónico si está presente el mismo; el derivado 3',4'-didesoxi-3'-eno resultante de la fórmula (v) que ha sido desprotegido en los grupos 4"- y 6"-hidroxilo reacciona con un me-
20. tal alcalino o un metal alcalino-térreo en presencia de amoníaco líquido, pudiendo retirarse los grupos sulfonilo amino-protectores (R<sup>b</sup>); al retirar los grupos amino-protectores, puede retirarse concurrentemente el grupo 2"-sulfonilo del grupo 2"-hidroxilo si tal grupo 2"-sulfonilo está presente como el grupo hidroxilo-protector; y el derivado desprotegido -
25. resultante (es decir 3'-eno-kanamicina B) de la fórmula (vi) puede ser reducido catalíticamente con hidrógeno para dar el producto final, DKB.

- Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo
30. proceso para la producción sintética de DKB que esté libre de

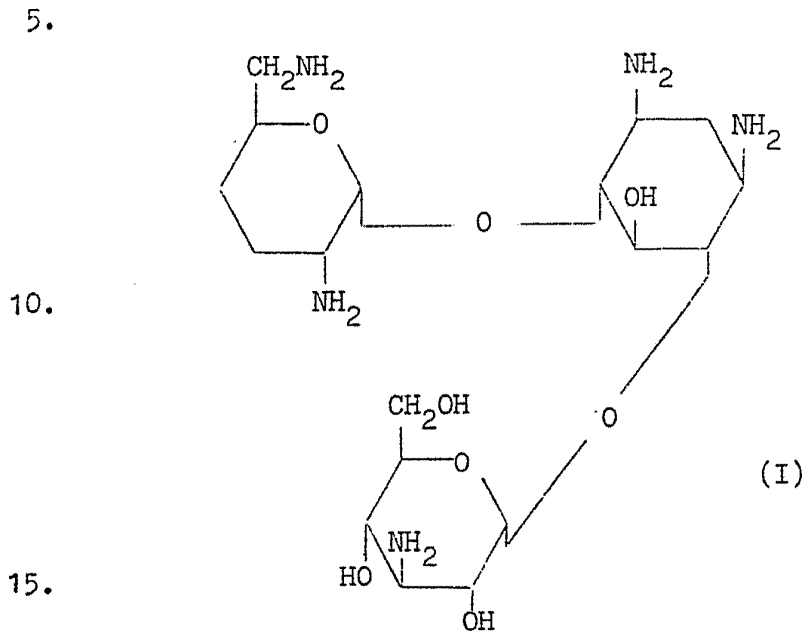
- las desventajas antes citadas del método conocido de la técnica anterior descrito en la patente británica nº 1.349.302. El otro objeto es proporcionar un nuevo proceso mejorado para la producción sintética de DKB que sea operable con un número reducido de pasos de reacción y capaz de dar DKB con un rendimiento total muy mejorado en comparación con la nueva vía para la síntesis de la DKB anteriormente mencionada y descrita en la solicitud de patente británica copendiente nº 49.034/76 o la solicitud de patente estadounidense copendiente SN.745.015.
5. Otro objeto resultará evidente mediante la siguiente descripción.

- Como resultado de nuestra investigación adicional, - hemos descubierto ahora que incluso cuando se modifica la nueva vía para la síntesis de la DKB descrita en las solicitudes de patente británica y estadounidense copendientes antes mencionadas reemplazando el grupo sulfonilo amino-protector por otro grupo amino-protector que sea un grupo benciloxicarbonilo sin sustituir o sustituido, puede sintetizarse la DKB por los mismos pasos consecutivos que antes, excepto cuando el derivado de kanamicina B 3',4'-di-O-sulfonilado o 3',4',2"-tri-O-sulfonilado intermedio precisa ser tratado tanto como un yoduro de metal alcalino como con un metal reductor tal como polvo de zinc con el fin de convertirlo en el derivado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B correspondiente, y que sorprendentemente, se puede mejorar el rendimiento total de DKB calculado sobre la kanamicina B de partida aproximadamente en un 10% o más efectuando tal proceso modificado, por lo que el rendimiento total de DKB puede alcanzar el 50% o más.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION.

30. De acuerdo con un primer aspecto de esta invención, -

se proporciona un proceso para la producción de 3',4'-dideoxixikanamicina B de la fórmula (I):



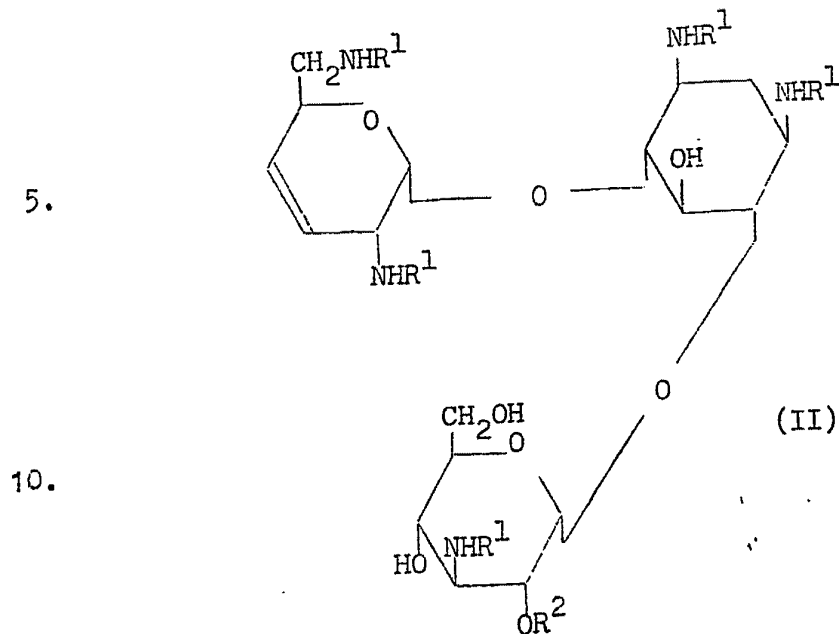
que comprende los pasos consistentes en:

20. (a) hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula (II):

25.

... / ...

30.



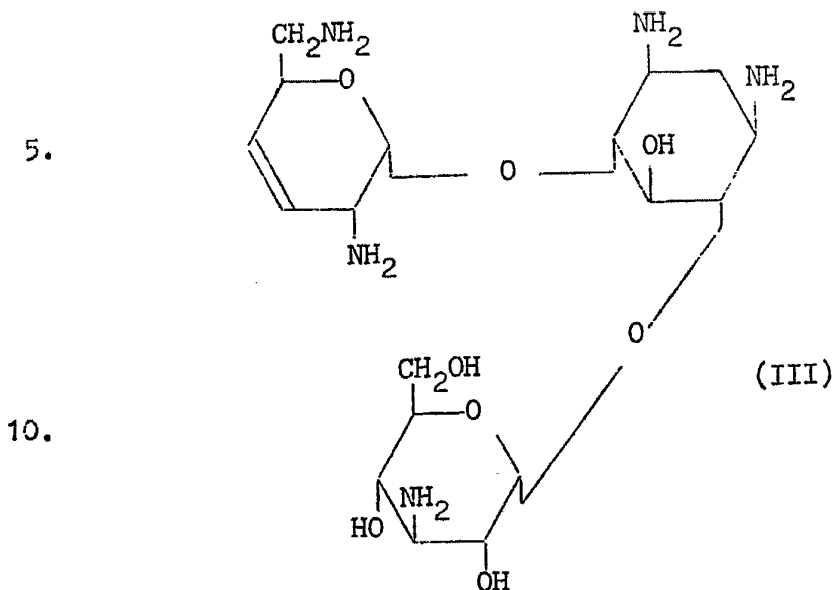
15. en la que cada  $R^1$  es un grupo benciloxicarbonilo sin sustituir o sustituido como el grupo amino-protector, y  $R^2$  es ya sea un átomo de hidrógeno o bien un grupo alquilsulfonilo, un grupo - arilsulfonilo o un grupo aralquilsulfonilo inferior como el grupo hidroxilo-protector, con un metal alcalino o metal alcalino-

20. térreo en presencia de amoniaco líquido para retirar los grupos protectores  $R^1$  y  $R^2$  (cuando  $R^2$  no es hidrógeno) de una vez del compuesto de la fórmula (II) y producir de este modo la 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de la fórmula (III):

25.

. . . / . . .

30.

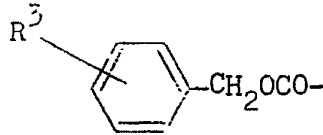


15. y (b) hacer reaccionar al compuesto de la fórmula (III) con - hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación para hidrogenar el enlace 3',4'-insaturado y producir la 3',4'-dide-  
soxikanamicina B.

Se va a describir ahora la preparación del derivado -  
20. de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B protegido de la fórmula (II) que es usado como compuesto de partida para el proceso - del primer aspecto de esta invención. El grupo amino-protector  $\text{R}^1$  presente en el derivado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B protegido (II) es un grupo benciloxicarbonilo sin sustituir  
25. o sustituido de la fórmula:

. . . / . . .

30.



5. en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino, un - grupo halo, un grupo alquilo inferior de 1-4 átomos de carbono, un grupo arilo tal como fenilo o fenoxi, un grupo aralquilo tal como bencilo, o un anillo bencénico que esté condensado con el grupo fenilo mostrado en la fórmula anterior para -
10. formar un anillo de naftaleno. Los ejemplos apropiados del - grupo benciloxicarbonilo sin sustituir o sustituido para el - grupo R<sup>1</sup> amino-protector incluyen los grupos benciloxicarbonilo, p-cloro-benciloxicarbonilo, p-aminobenciloxicarbonilo, m- o p-isopropilbenciloxicarbonilo, p-fenilbenciloxicarbonilo, -
15. p-fenoxibenciloxicarbonilo y  $\alpha$ - o  $\beta$ -naftilmetiloxicarbonilo. El grupo R<sup>2</sup> hidroxilo-protector es un grupo alquilsulfonilo - inferior de 1-4 átomos de carbono tal como metilsulfonilo, - etilfulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y butilsulfonilo; un grupo arilsulfonilo tal como bencenosulfonilo y un
20. bencenosulfonilo sustituido, por ejemplo, p-toluenosulfonilo, o-nitrobencenosulfonilo, p-nitrobencenosulfonilo, p-metoxibencenosulfonilo y 1- ó 2-naftalenosulfonilo; o un grupo aralquilsulfonilo tal como bencilsulfonilo.

En el paso (a) del proceso del primer aspecto de esta

25. invención, se hace reaccionar al derivado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B protegido (II) con un metal alcalino o metal alcalino-térreo en presencia de amoníaco líquido. Mediante esta reacción se retira concurrentemente el grupo R<sup>1</sup> amino-protector y el grupo R<sup>2</sup> hidroxilo-protector (si está presente) del

30. compuesto (II). Esta reacción puede ser conducida convenientemente

- mente de tal modo que se disuelva el compuesto (II) en amoníaco líquido y se añaden trozos de uno o más metales alcalinos tal como litio, sodio y potasio o un metal alcalino-térreo - tal como calcio, magnesio y bario a la solución del compuesto
5. (II) en amoníaco líquido. La temperatura de la reacción puede ser del orden de  $-80^{\circ}\text{C}$  a  $-30^{\circ}\text{C}$  cuando se usa amoníaco líquido. El tiempo de reacción puede ser convenientemente del orden de 0,2 a 12 horas. La cantidad del metal alcalino o metal alcalino-térreo añadido puede ser convenientemente del orden
10. de aproximadamente 10 a 100 moles por mol del compuesto (II). Los trozos del metal alcalino o alcalino-térreo pueden añadirse de una vez pero también pueden añadirse en porciones.

- Después de completar la reacción, se incorpora agua, un alcohol inferior tal como metanol o etanol o cloruro amónico a la mezcla de reacción para evacuar la cantidad excesiva
15. (que no ha reaccionado) del metal alcalino o metal alcalino-térreo añadido, retirándose entonces el disolvente por evaporación o destilación a partir de la mezcla de reacción y el residuo así obtenido es recogido en un volumen de agua. La solución acuosa resultante es purificada entonces, por ejemplo,
20. por una cromatografía de columna sobre una resina de intercambio catiónico tal como Dowex 50W x 2 (ciclo H) (un producto de Dow Chemical Co., EE.UU.) para dar un producto purificado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de la fórmula anterior
25. (III).

- La 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B así formada es entonces hidrogenada en el paso (b) del proceso del primer aspecto de esta invención para producir la 3',4'-didesoxikanamicina B como producto final. Esta hidrogenación puede ser llevada a cabo de tal modo que se haga reaccionar al hidrógeno -
- 30.

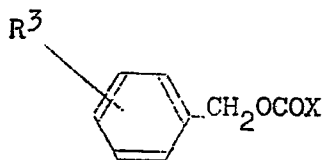
- gaseoso con una solución del compuesto (III) en un disolvente inerte que es convenientemente agua, un alcohol de 1-4 átomos de carbono tal como metanol, etanol e isopropanol o acetona, dioxano, piridina, tetrahidrofurano, dimetilformamida, ciclohexano y acetato de etilo o una mezcla de dos o más de ellos.
5. La presencia de un catalizador de hidrogenación conocido tal como níquel Raney, platino, óxido de platino, paladio sobre carbono, óxido de paladio, cobalto, complejo de rodio, cobre y hierro es prevista en la mezcla de reacción. Puede efectuarse la hidrogenación a una temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $+120^{\circ}\text{C}$  y preferiblemente a temperatura ambiente o a una temperatura de hasta  $100^{\circ}\text{C}$ . Aunque puede progresar fácilmente la hidrogenación bajo presión atmosférica, la misma puede efectuarse eficazmente bajo una presión elevada de por ejemplo 5 a  $100\text{ Kg/cm}^2$ .
10. El tiempo de reacción es convenientemente de 0,5 a 48 horas. Debido a esta hidrogenación, se satura el doble enlace entre los átomos de 3'- y 4'-carbono de la 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B (III) para producir la DKB de la fórmula (I).
- 15.

- La DKB obtenida de este modo puede ser purificada de una manera conocida, por ejemplo, por una cromatografía de columna, si se desea, y puede convertirse en su sal de adición ácida tal como sulfato, clorhidruro, metanosulfonato y similares por reacción con un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y similares. Cuando se realiza una purificación de la DKB por cromatografía de columna, es frecuente la recuperación del producto purificado de DKB en forma de carbonato, ya que el dióxido de carbono es absorbido de la atmósfera durante las operaciones cromatográficas.
- 20.
- 25.

- Puede realizarse la preparación del derivado de 3', 4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B protegido de la fórmula (II)
- 30.

que se emplea como material de partida en el proceso de síntesis por aspecto de esta invención por los siguientes pasos; así pués, se hace reaccionar kanamicina B (la base libre) con un reactivo de halogenuro de benciloxicarbonilo de la fórmula -

5. (IV):



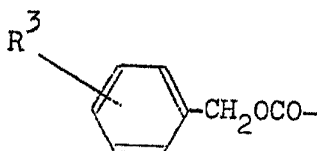
(IV)

10.

en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo halo, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo o un grupo aralquilo como se ha especificado anteriormente y X es un átomo de cloro o bromo, de un modo en sí conocido para la protección del grupo amino de tal modo que los cinco grupos amino de la kanamicina B sean enmascarados con el grupo amino-protector que es el grupo benciloxicarbonilo sin sustituir o sustituido de la fórmula:

15.

20. tuido de la fórmula:

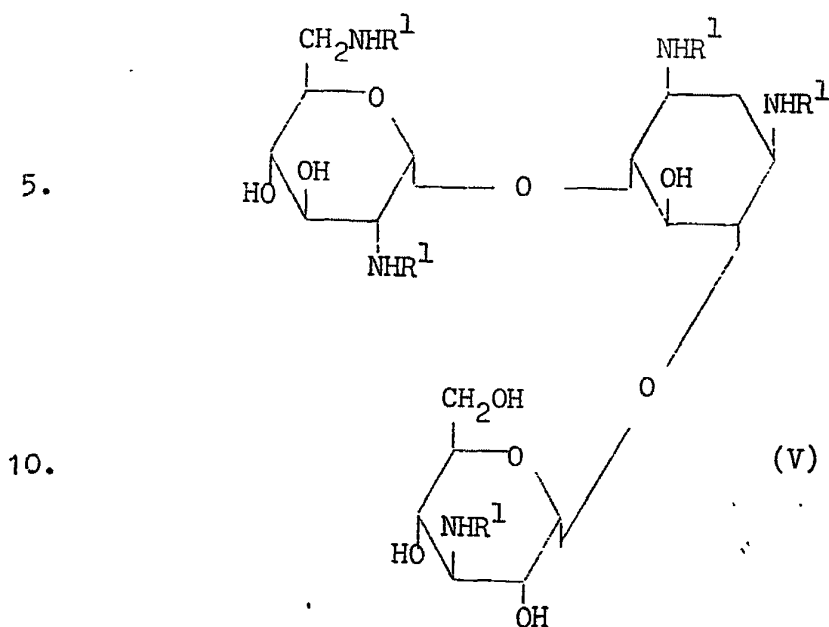


25.

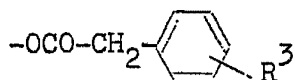
para dar una kanamicina B penta-N-benciloxicarbonilada de la fórmula (V):

. . . / . . .

30.



15. en la que cada  $R^1$  tiene el mismo significado que  $R^1$  dado en la fórmula (II) antes citada y es el grupo benciloxycarbonilo de la fórmula

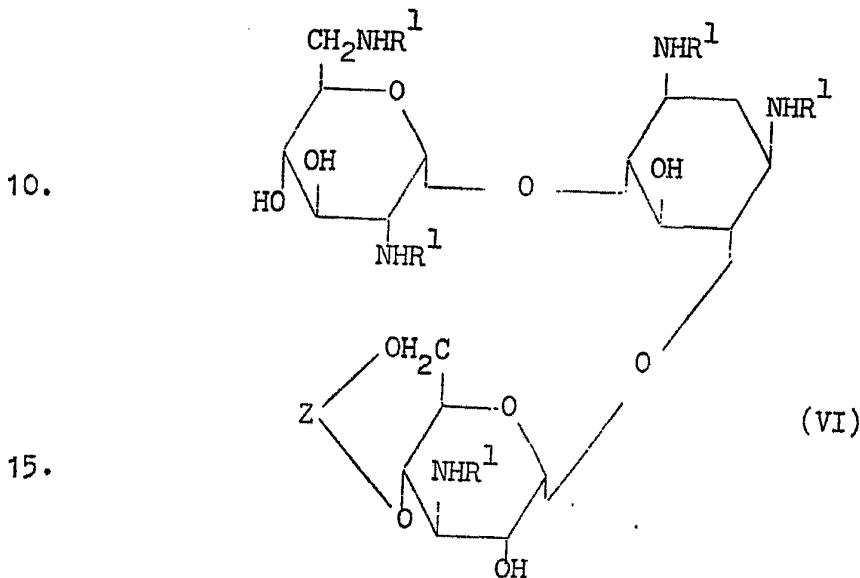


20. en la que  $R^3$  es como ha sido definido más arriba. Puede llevarse a cabo la reacción de la kanamicina B con el reactivo introducido de benciloxycarbonilo de la fórmula (IV) por interacción de la kanamicina B y el reactivo (IV) sustancialmente en una relación molar de 1 : 5 en solución en agua, un alcohol inferior de 1-4 átomos de carbono tal como etanol o dioxano o un disolvente mezclado del mismo a una temperatura de  $-30^\circ\text{C}$  a  $+50^\circ\text{C}$  en presencia de un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico.
- 25.

30. La kanamicina B penta-N-benciloxycarbonilada (V) así preparada es reaccionada entonces con un agente alquilidante,

arilidenante, ciclohexilidenante o tetrahidropiranilidenante - para convertir un par de los grupos 4"- y 6"-hidroxilo en un grupo acetal o quetal con el fin de proteger estos grupos hidroxilo y dar así un derivado 4",6"-O-prottegido de la fórmula

5. (VI):



20. en la que  $R^1$  es tal como ha sido definido más arriba y Z representa un grupo alquilideno, arilideno, ciclohexilideno o tetrahidropiranilideno. Se lleva a cabo la reacción del compuesto - (V) con el agente alquilidenante, arilidenante, ciclohexilidenante o tetrahidropiranilidenante en un disolvente orgánico -
25. aprótico apropiado tal como dimetilformamida en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido sulfúrico y ácido p-toluenosulfónico bajo condiciones anhidras a una temperatura inferior de por ejemplo 10-80° C de un modo tal como se describe en la patente estadounidense nº 3.929.762. El agente
30. alquilidenante, arilidenante, ciclohexilidenante o tetrahidro-

piranilidenante apropiado para este fin incluye el 2,2'-dime-  
toxipropano, anisaldehído, 1,1-dimetoxiciclohexano y 1,1-di-  
metoxitetrahidropirano. Si se desea, es posible invertir la  
secuencia de los dos pasos que se acaba de mencionar más arri-

5. ba, por lo que se hace reaccionar primeramente a la kanamici-  
na B con el agente alquilidenante, arilidenante, ciclohexili-  
denante o tetrahidropiranilidenante para la protección de los  
grupos 4"- y 6"-hidroxilo, seguido de la reacción con el reac-  
tivo (IV) para la protección de los grupos amino.

10. El derivado 4",6"-O-protegido (VI) obtenido del modo  
anterior reacciona entonces con un halogenuro sulfónico de la  
fórmula (VII):



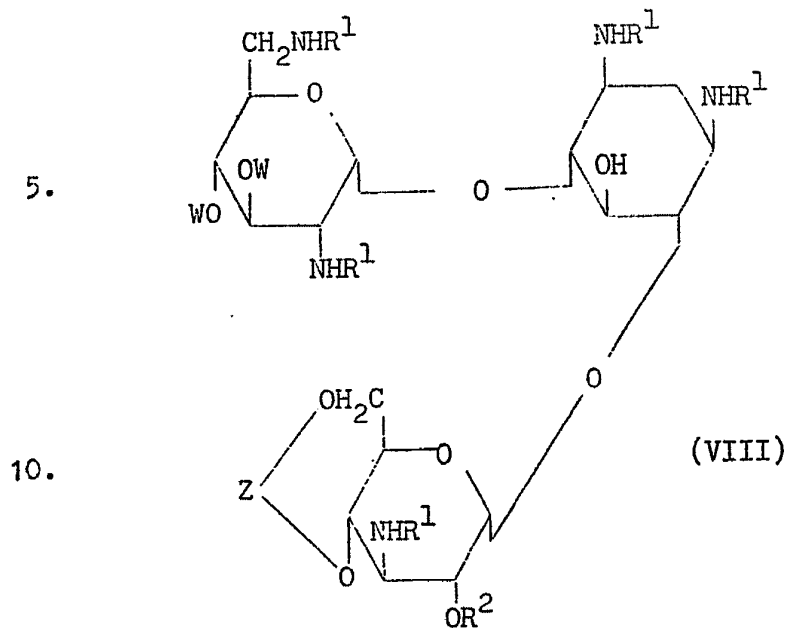
en la que  $R^4$  es un grupo alquilo inferior de 1-4 átomos de -  
15. carbono, un grupo arilo tal como fenilo y naftilo o un grupo  
aralquilo tal como bencilo y X es un átomo de cloro o bromo,-  
para sulfonilar los grupos 3'- y 4'-hidroxilo y ocasionalmen-  
el grupo 2"-hidroxilo y producir de este modo un producto de  
3',4'-di-O-sulfonilo o 3',4',2"-tri-O-sulfonilo de la fórmula

20. (VIII):

25.

. . . / . . .

30.

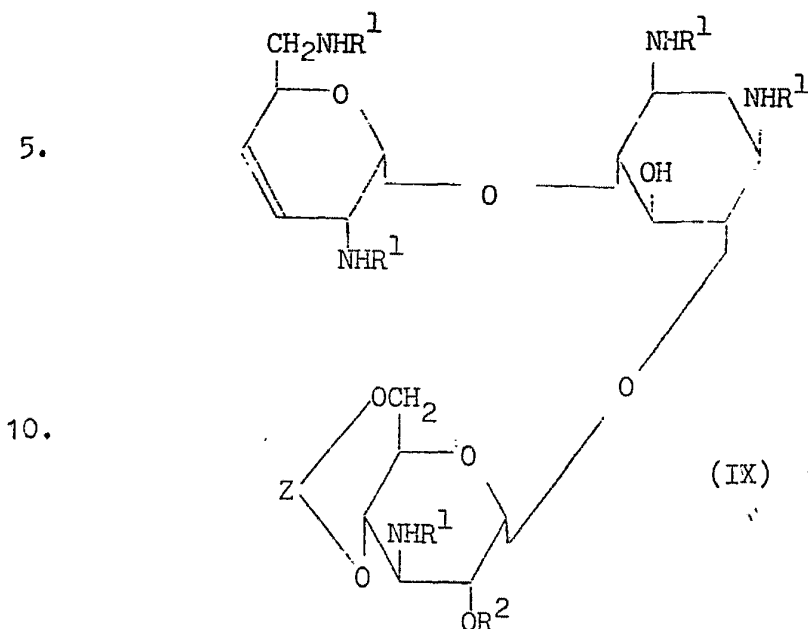


15. en la que  $R^1$  y  $Z$  son tal como han sido definidos más arriba,  $W$  es un grupo sulfonilo  $-SO_2R^4$  en el que  $R^4$  es tal como ha sido definido más arriba, y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o es lo mismo que  $W$ , o una mezcla del producto de 3',4'-di-O-sulfonilo y el producto de 3',4',2"-tri-O-sulfonilo. El paso de producción del producto sulfonilado (VIII) puede ser conducido -
20. en un disolvente básico tal como piridina o picolina a una baja temperatura de por ejemplo  $-30^\circ C$  a  $50^\circ C$ .

- Se hace reaccionar entonces al producto de sulfonilo (VIII) con un yoduro o bromuro de metal alcalino y un metal -
25. reductor tal como polvo de zinc para retirar los grupos de éster sulfónico de las posiciones 3'- y 4' y producir de este modo el derivado 3',4'-insaturado (derivado 3'-eno) de la fórmula (IX):

... / ...

30.



15. en la que  $R^1$ ,  $Z$  y  $R^2$  son tal como han sido definidos más arriba, Puede llevarse a cabo este paso de reacción incorporando un yoduro de metal alcalino tal como yoduro potásico o yoduro sódico así como un metal reductor tal como polvo de zinc a -

20. una solución del producto de sulfonilo (VIII) en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida y efectuando la reacción a una temperatura de 50 a 150° C durante un tiempo de aproximadamente 15 minutos a 3 horas. Cuando el grupo amino-protector para los grupos amino de la kanamicina B es el -

25. grupo benciloxicarbonilo como ocurre en el presente proceso, hemos descubierto ahora que el uso combinado de un yoduro o bromuro de metal alcalino y un metal reductor tal como polvo de zinc es necesario con el fin de 3',4'-insaturar el producto sulfonilado (VIII) en el correspondiente derivado 3',4'-di-

30. desoxi-3'-eno (IX), a diferencia del caso en el que el grupo

amino-protector es un grupo sulfonilo de acuerdo con el proceso de la solicitud de patente japonesa copendiente nº 146.903 /75, la solicitud de patente británica copendiente nº 49.034/76 y la solicitud de patente estadounidense SN. 745.015.

5. El derivado 3',4'-insaturado (IX) es tratado entonces de un modo en sí conocido para retirar el grupo -Z- alquilideno, arilideno, ciclohexilideno o tetrahidropiranilideno - que está protegiendo los grupos 4"- y 6"-hidroxilo. El modo de tratamiento para tal fin depende de la naturaleza del grupo -Z- protector, y la retirada del grupo isopropilideno, bencilideno, ciclohexilideno, y tetrahidropiranilideno como grupo -Z- protector puede realizarse por hidrólisis suave usando ácido clorhídrico diluido o ácido acético acuoso. La retirada del grupo -Z- 4",6"-O-protector del producto 3'-eno (IX) da
10. el derivado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B amino-prot
15. gido de la fórmula (II) antes citada.

- Para la síntesis total de la DKB partiendo de la kanamicina B, el segundo aspecto de esta invención proporciona, por consiguiente, un proceso para la producción de DKB, que
20. comprende los pasos consecutivos de:

- (a) reacción de la kanamicina B con un halogenuro de benciloxicarbonilo de la fórmula (IV) antes citada para proteger los cinco grupos amino de la kanamicina B con un grupo benciloxicarbonilo sin sustituir o sustituido y producir de este
25. modo la kanamicina B penta-N-benciloxicarbonilada de la fórmula (V) que precede,

- (b) reacción del compuesto de la fórmula (V) con un agente alquilidenante, agente arilidenante, agente ciclohexilidenante o agente tetrahidropiranilidenante para proteger un
30. par de los grupos 4"- y 6"-hidroxilo de la molécula de kanami

cina B y producir de este modo el derivado 4",6"-O-protegido de la fórmula (VI) que precede,

- (c) reacción del compuesto de la fórmula (VI) con un halogenuro sulfónico de la fórmula (VII) que precede para sulfonilar los grupos 3'- y 4'-hidroxilo y ocasionalmente también el grupo 2"-hidroxilo y producir de este modo el producto de 3',4'-di-O-sulfonilo o 3',4',2"-tri-O-sulfonilo de la fórmula (VIII) que precede o una mezcla del producto de 3',4'-di-O-sulfonilo y el producto de 3',4',2"-tri-O-sulfonilo,
5. 10.

- (d) reacción del producto de sulfonilo de la fórmula (VIII), ya sea sólo o bien mezclado, con un bromuro o yoduro de metal alcalino y un metal reductor para retirar los grupos de éster 3'- y 4'-sulfónico del compuesto (VIII) y producir de este modo el derivado 3',4'-insaturado de la fórmula (IX) que precede,
- 15.

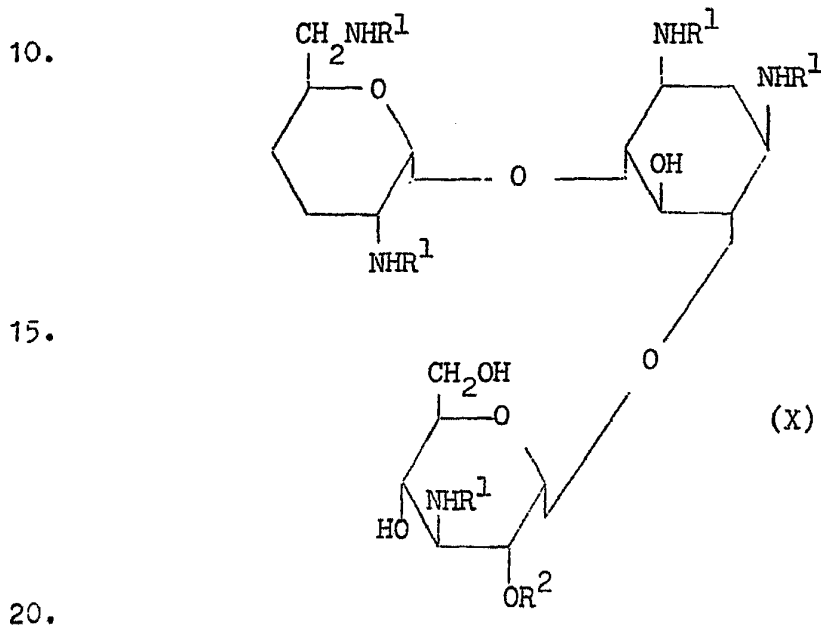
- (e) tratamiento compuesto de la fórmula (IX) de un modo en sí conocido para retirar el grupo (Z) de protección de los grupos 4"- y 6"-hidroxilo y producir de este modo el derivado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B amino-protegido de la fórmula (II) antes citada,
- 20.

- (f) reacción del compuesto de la fórmula (II) con un metal alcalino o metal alcalino-térreo en presencia de amoniaco líquido para retirar los grupos protectores R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> (cuando el último no es hidrógeno) de una vez a partir del compuesto de la fórmula (II) y para producir la 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de la fórmula (III) antes citada, y
- 25.

- (g) reacción del compuesto de la fórmula (III) con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación -
- 30.

para producir la 3',4'-didesoxi-kanamicina B como producto final.

Igualmente, hemos descubierto que el derivado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B amino-prottegido de la fórmula 5. (II) puede ser directamente hidrogenado catalíticamente con hidrógeno para producir el derivado de 3',4'-didesoxikanamicina B amino-prottegido de la fórmula (X):



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son tal como han sido definidos más arriba, y posiblemente un producto parcialmente desprotegido del mismo que es formado por la retirada de una parte de los grupos amino-protectores ( $R^1$ ) debido a la hidrogenación y que el compuesto de la fórmula (X) así obtenido y el producto parcialmente desprotegido antes mencionado pueden ser tratados con un metal alcalino o metal alcalino-térreo en presencia de amoníaco líquido para retirar del mismo los grupos protectores  $R^1$  y  $R^2$

(cuando el último no es hidrógeno) de una vez y para producir también el producto deseado, 3',4'-didesoxikanamicina B.

De acuerdo con el tercer aspecto de esta invención, se proporciona, por consiguiente, como modificación del pro-

5. ceso del primer aspecto de esta invención un proceso para la producción de DKB, que comprende los pasos de:

(a) reacción del compuesto de la fórmula (II) anterior con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación para producir el derivado de 3',4'-didesoxikanamicina

10. B amino-protegido de la fórmula (X) que precede, y

(b) reacción del compuesto de la fórmula (X) con un metal alcalino o metal alcalino-térreo en presencia de amoníaco líquido para retirar los grupos amino-protectores restantes ( $R^1$ ) y el grupo hidroxilo-protector ( $R^2$  cuando éste no es

15. hidrógeno) de una vez y producir así DKB.

Los pasos (a) y (b) del proceso del tercer aspecto de esta invención pueden ser conducidos bajo las mismas condiciones de reacción y del mismo modo que en los pasos (b) y (a) del proceso del primer aspecto de esta invención, respec-

20. tivamente.

De acuerdo con el cuarto aspecto de esta invención, se proporciona, como modificación del proceso del segundo aspecto de esta invención, un proceso para la producción de DKB partiendo de kanamicina B, que comprende los pasos (a), (b),

25. (c), (d) y (e) del proceso del segundo aspecto de esta invención, seguido por los pasos (a) y (b) del proceso del tercer aspecto de esta invención.

En el paso (a) del proceso del tercer aspecto de esta invención, la hidrogenación catalítica del compuesto (II)

30. da el derivado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B amino-

- protegido (X). Mediante esta hidrogenación, no obstante, puede retirarse a veces una parte de los grupos benciloxicarbonilo amino-protectores(R<sup>1</sup>) del compuesto (X) dependiendo de la naturaleza del catalizador de hidrogenación empleado. Por
5. consiguiente, se prefiere emplear óxido de platino u óxido de paladio como catalizador, ya que estos materiales catalíticos son activos para hidrogenar selectivamente el enlace 3',4'-insaturado del compuesto (X) sin producir la disociación de los grupos benciloxicarbonilo (R<sup>1</sup>). Mientras tanto,
10. el producto de la desprotección parcial del compuesto (X) puede ser tratado como tal en el paso subsiguiente (b) de retirada de los grupos protectores para dar el producto de DKB deseado.

- Cuando se utiliza los procesos de acuerdo con el
15. primer al cuarto aspecto de esta invención, puede producirse DKB a partir de kanamicina B con un rendimiento favorablemente elevado y con las siguientes ventajas:

- (1) Los respectivos pasos de sintetización de la DKB partiendo de la kanamicina B son fáciles de realizar, y
20. el rendimiento total de DKB es del 50% o más calculado sobre la kanamicina B.

- (2) El número de pasos comprendidos en la síntesis de la DKB es más reducido, ya que puede omitirse un paso separado de protección del grupo 2"-hidroxilo con un acilo tal
25. como alcanoilo y arilo que era necesario en el método conocido de la técnica anterior, y

- (3) puede realizarse de una vez la retirada de los grupos protectores a partir de los cinco grupos amino y el grupo 2"-hidroxilo, después de lo cual no tiene lugar reac-
30. ción secundaria alguna.

- Se sugiere que alguno de los grupos benciloxicarbonilo sin sustituir o sustituido que se emplean como grupo - amino-protector ( $R^1$ ) en el proceso de esta invención es generalmente disponible para la protección de los grupos amino
5. de la kanamicina B en la síntesis de un derivado de la kanamicina B (véase la publicación de patente japonesa nº 7595/75, patente británica nº 1.349.302 y patente estadounidense nº 3.929.762), y se especifica entonces exclusivamente que la retirada del grupo benciloxicarbonilo a partir de los
  10. grupos amino es efectuada por hidrogenólisis catalítica o hidrólisis ácida por ejemplo en ácido acuoso o ácido bromhídrico. En contraste, con el fin de efectuar la retirada del grupo benciloxicarbonilo a partir de los grupos amino, se adopta el procedimiento particular de tratamiento con un
  15. metal alcalino o metal alcalino-térreo en presencia de amoníaco líquido de acuerdo con los procesos de esta invención en lugar del procedimiento de la hidrogenólisis catalítica o hidrólisis ácida que es usado convencionalmente para el mismo fin. Una vez retirados los grupos benciloxicarbonilo
  20. amino-protectores, los procesos de esta invención incluyen ventajosamente la retirada simultánea del grupo hidroxilo-protector (el grupo alquilsulfonilo, arilsulfonilo o aralquilsulfonilo inferior) a partir del grupo 2"-hidroxilo en caso de que este presente tal grupo hidroxilo-protector. Por
  25. otra parte, es sabido que el grupo benciloxicarbonilo puede ser dissociado del grupo amino benciloxicarbonilado por tratamiento del mismo con metal sodio en amoníaco líquido (véase, por ejemplo, el artículo de Sifferd & Vigneaud en "J. Biol. Chem" Vol. 108, página 753 (1935)).
  30. No obstante, este procedimiento conocido de retira-

da del grupo benciloxicarbonilo amino-protector no ha sido aplicado jamás en la producción sintética o semi-sintética de antibióticos aminoglicosídicos. En consecuencia, parece inesperable que la complicada estructura molecular de la ka

5. namicina B que es uno de los antibióticos aminoglicosídicos no pueda ser deteriorada por el tratamiento con un metal al calino o metal alcalino-térreo en amoníaco líquido, y que - el tratamiento con un metal alcalino o alcalino-térreo en - amoníaco líquido haga posible efectuar la retirada simultá-

10. nea del grupo sulfonilo protector a partir del grupo 2"-hidroxilo de la molécula de kanamicina B.

Como resultará evidente de lo que precede, los pre sentes inventores han descubierto recientemente que el deri vado de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B amino-prottegido

15. de la fórmula (II) antes citada conteniendo los grupos benciloxicarbonilo para la protección de los cinco grupos amino es utilizable como material de partida o como producto - intermedio para la producción sintética de DKB. Este nuevo descubrimiento de los presentes inventores se obtiene, en -

20. efecto, únicamente después de que los presentes inventores pudieron descubrir en la invención de la solicitud de paten te japonesa copendiente nº 146.903/75, solicitud de patente británica copendiente nº 49.034/76 y solicitud de patente - estadounidense copendiente SN. 745.015 antes mencionadas -

25. que el par de los grupos 4"- y 6"-hidroxilo de la kanamicina B se convierten selectivamente en un grupo acetal o quet tal para su protección sin enmascarar el par de los grupos 3'- y 4'-hidroxilo, en caso de que el agente alquilidenante, arilidenante, ciclohexilidenante o tetrahidropiranylidenante

30. reaccione bajo las condiciones de reacción controladas que -

- han sido descritas anteriormente. Basándose en este descubrimiento, los presentes inventores consiguieron descubrir también que se puede emplear el grupo benciloxicarbonilo sin sustituir o sustituido en lugar del grupo alquilsulfonilo, arilsulfonilo o aralquilsulfonilo inferior con el fin de proteger los grupos amino, que incluso si el grupo 2"-hidroxilo puede ser sulfonilado concurrentemente a la sulfonilación de los grupos 3'- y 4'-hidroxilo, ello no puede afectar adversamente a los pasos de reacción subsiguientes del proceso, y que el grupo sulfonilo puede disociarse más bien ventajosamente del grupo 2"-hidroxilo sulfonilado simultáneamente cuando se retiran los grupos benciloxicarbonilo amino-protectores. Igualmente, al tener lugar la retirada del grupo amino-protector y del grupo hidroxilo-protector a partir del grupo 2"-hidroxilo sustancialmente de manera cuantitativa en el proceso de esta invención, se alcanza la ventaja inesperable de que esta invención incrementa además el rendimiento total de DKB (basado en la kanamicina B usada) aproximadamente al 50% o más lo que es superior aproximadamente en un 10% al rendimiento total de DKB de aproximadamente el 40% obtenido normalmente con el proceso de la solicitud de patente copendiente anterior que ha sido mencionada más arriba.

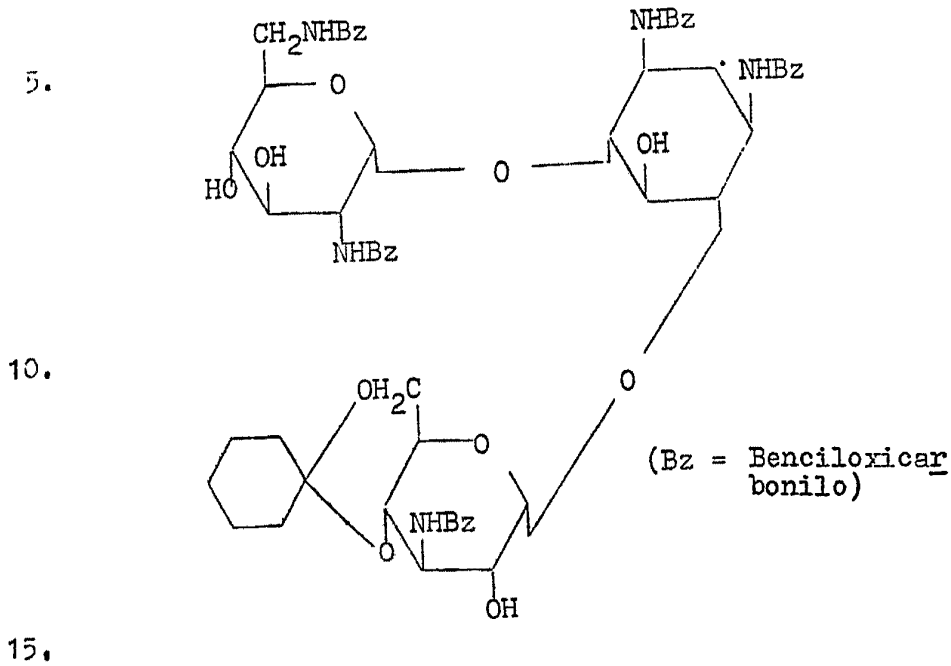
REALIZACIÓN PREFERIDA DE LA INVENCION.

- Esta invención será ilustrada ahora pero no limitada por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

1) Producción de penta-N-benciloxicarbonil-4",6"-O-cicloexiliden-kanamicina B.

. . . / . . .



Se disolvió kanamicina B (base libre) (4,7 gr) en -  
50 ml de agua, a lo que se añadieron posteriormente 6 gr de  
carbonato sódico y luego 100 ml de dioxano, seguido por la -  
20. adición de 9,0 gr de cloruro de benciloxicarbonilo. La mez-  
cla así obtenida fué agitada durante 4 horas a temperatura -  
ambiente. La mezcla de reacción fué concentrada y la solución  
concentrada fué vertida en agua. La materia insoluble fué se-  
parada por filtración, lavada con agua y posteriormente bien  
25. secada. Este sólido fué recogido en 50 ml de dimetilformami-  
da, a lo que se añadieron entonces 4 ml de dimetilquetal de  
ciclohexanona (a saber, 1,1-dimetoxiciclónexano) y una canti-  
dad catalítica (100 mg) de ácido p-toluenosulfónico anhidro.  
La mezcla fué dejada en reposo durante la noche. La mezcla de  
30. reacción fué vertida en un gran volúmen de amoníaco acuoso -

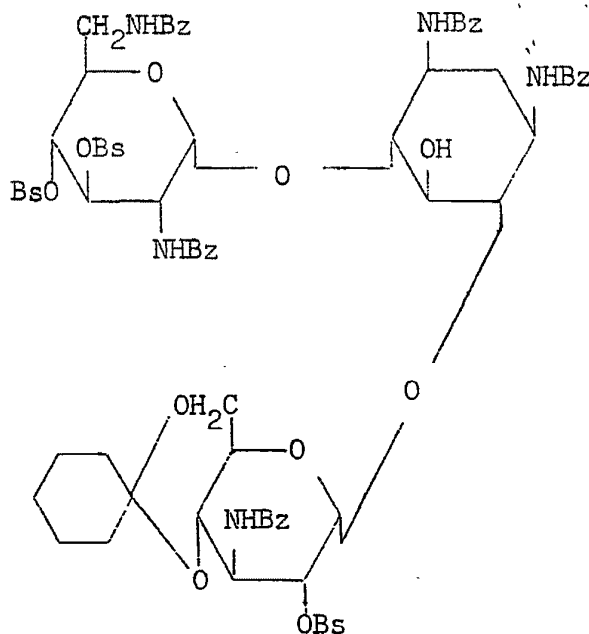
84, y el sólido así depositado fué retirado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el producto del título. Rendimiento 9,68 gr (91%).  $[\alpha]_D^{20} + 48^\circ$  (c 1, piridina).

Análisis elemental.

5. Calculado para  $C_{64}H_{75}N_5O_{20}$  : C 62,28, H 6,12, N 5,67%  
Hallado : C 62,19, H 6,18, N 5,77%

2) Producción de penta-*N*-benciloxicarbonil-3',4',2''-tri-*O*-bencilsulfonil-4'',6''-*O*-ciclohexilidén-kanamicina B.

10.



15.

20.

(Bz = Benciloxicarbonilo, Bs = bencilsulfonilo)

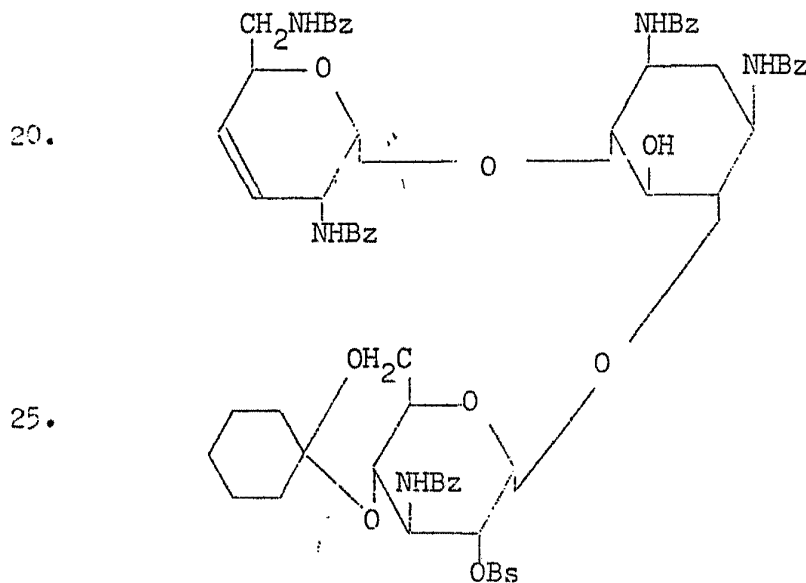
25. El producto (200 mg) obtenido en el paso 1) que precede fué disuelto en 4 ml de piridina, y la solución resultante fué enfriada a  $-20^\circ C$ , a lo que se añadió entonces 123 mg de cloruro de bencilsulfonilo. La mezcla fué dejada en reposo a tal temperatura durante 4,5 horas y luego se le agregó 0,1 ml de agua con el fin de descomponer el cloruro de -
- 30.

bencilsulfonilo que no había reaccionado. La mezcla de reacción fué concentrada por evaporación del disolvente y la solución concentrada fué vertida en una solución acuosa de 0,05 % de carbonato sódico. El precipitado depositado fué retirado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el producto del título. Rendimiento 272 mg (99%).  $[\alpha]_D^{25} + 59^{\circ}$  (c 0,8, dioxano).

Análisis elemental.

	Calculado para $C_{85}H_{93}N_5O_{26}S_3$	: C 60,14, H 5,53, N 4,13
10.		S 5,67 %
	Hallado	: C 59,90, H 5,45, N 4,03
		S 5,67 %

3) Producción de penta-N-benciloxicarbonil-2"-O-bencilsulfonil-4",6"-O-ciclohexiliden-3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B.



(Bz = benciloxicarbonilo, Bs = bencilsulfonilo)

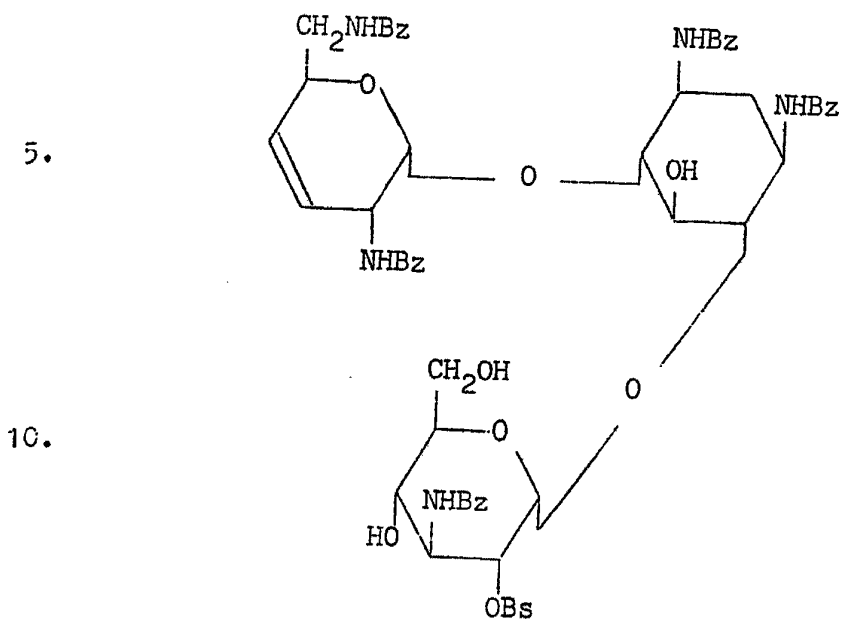
- El producto (169 mg) obtenido en el paso 2) que pre-  
cede junto con 1,7 gr de yoduro sódico y 840 mg de polvo de  
zinc fué suspendido en 3,4 mg de dimetilformamida, y la sus-  
5. pensión así obtenida fué agitada a 95° C durante 35 minutos.  
Después del enfriamiento, se extrajo la mezcla de reacción -  
solidificada con cloroformo. El extracto en cloroformo fué -  
lavado con agua, secado sobre sulfato sódico anhidro y concen-  
10. trado en forma de jarabe. Este jarabe fué recogido en cloro-  
formo caliente, y a la solución resultante se añadió hexano  
para precipitar una sustancia sólida como producto del títu-  
lo. Rendimiento 115 mg (86%).  $[\alpha]_D^{25} + 12,5^{\circ}$  (c 0,8, diox-  
ano). Espectro NMR (en  $CDCl_3$ );  $\delta$  5,6 (2H AB cuartete, J = ca.  
11 Hz, H-3',4').
15. Análisis elemental.  
Calculado para  $C_{71}H_{79}N_5O_2S$  : C 62,96, H 5,88, N 5,17 S 2,37%  
Hallado : C 62,73, H 5,96, N 5,04, S 2,32%
- 4) Producción de penta-N-benciloxicarbonil-2"-O-ben-  
cilsulfonil-3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B.

20.

25.

. . . / . . .

30.



15. (Bz = Benciloxicarbonilo, Bs = Bencilulfonilo).

El producto (115 mg) obtenido en el paso 3) que precede fué disuelto en una mezola de 0,25 ml de dioxano, 0,15 ml de agua y 1,6 ml de ácido acético, y la solución resultante fué calentada durante 2,5 horas a 80° C. La solución de -

20. reacción fué concentrada y el residuo sólido así obtenido - fué recogido en dioxano, a lo que se añadió entonces agua para precipitar el producto del título en forma de sólido. Este fué recogido por filtración y secado. Rendimiento 104 mg (96%).  $[\alpha]_D^{25} + 10^\circ$  (c 0,2, dioxano).

25. Análisis elemental.

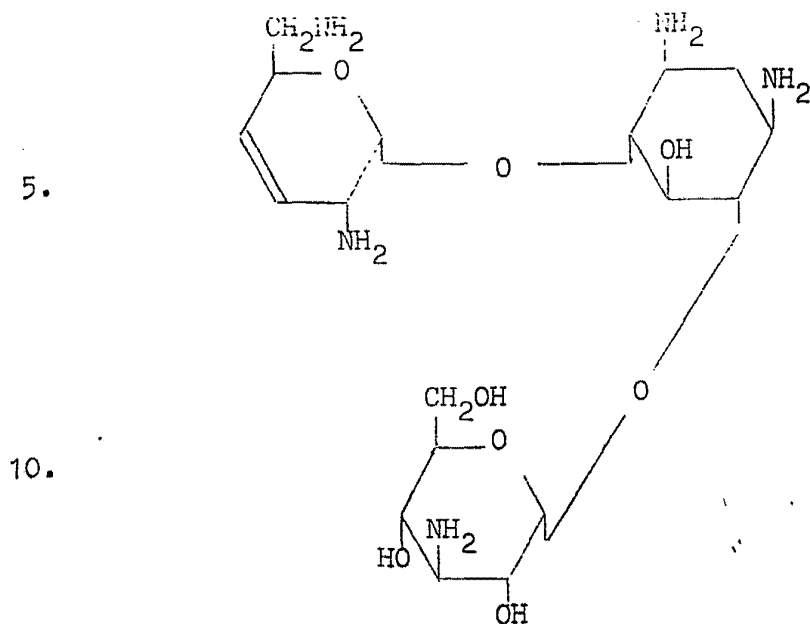
Calculado para  $C_{65}H_{71}N_5O_{20}S$  : C 61,26, H 5,62, N 5,50, S 2,52%

Hallado : C 61,35, H 5,63, N 5,22, S 2,89%

5) Producción de 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B (de acuerdo con el primer aspecto de esta invención).

30.

. . . / . . .



15. La penta-N-benciloxycarbonil-2"-O-bencilulfonil-3', 4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B (61 mg) obtenida en el paso - 4) que precede fué disuelta en aproximadamente 18 ml de amoníaco líquido a -50° C, seguido de la adición de aproximadamente 120 mg de sodio metal. La mezcla fué agitada suavemente
20. a -50° C durante una hora, seguido de la adición de metanol - para consumir el exceso de sodio metal. La mezcla de reacción fué elevada lentamente hasta la temperatura ambiente mientras se permitía la evaporación del amoníaco. El residuo así obtenido fué disuelto en agua, y la solución acuosa fué mezclada -
25. con 4 ml de una resina de intercambio catiónico, Dowex 50W x 2 (ciclo H) (un producto de Dow Chemical Co., EE.UU.) bajo - agitación. La mezcla comprendiendo dicha resina fué colocada sobre la parte superior de una columna de 3,5 ml de la misma resina, Dowex 50W x 2, y toda la columna de resina fué bien -
30. lavada con agua y después eluída usando amoníaco acuoso 1M co

mo disolvente de revelado. El eluado fué recogido en fracciones, y las fracciones que dieron reacción positiva con ninhidrina fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad, dando 3', 4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B bajo la forma de su mono-carbonato. Rendimiento 23,8 mg (97%).  $[\alpha]_D^{25} + 442$  (c 0,4, agua). Este compuesto mostró actividad antibacteriana.

Análisis elemental.

Calculado para  $C_{18}H_{35}N_5O_8 \cdot H_2CO_3$  : C 44,61, H 7,29, N 13,41%  
Hallado : C 44,76, H 7,51, N 13,75%

6) Produccion de 3',4'-didesoxikanamicina B.

El producto (12,1 mg) obtenido en el paso 5) que precede fué disuelto en 0,3 ml de agua; a lo que se añadió entonces una cantidad catalítica (aproximadamente 5 mg) de óxido de platino. Se realizó la hidrogenación con gas de hidrógeno a una presión de 3,5 kg/cm<sup>2</sup> durante 1,5 horas. La solución de reacción fué filtrada para retirar el catalizador, y el filtrado fué concentrado hasta la sequedad, dando el producto deseado 3',4'-didesoxikanamicina B bajo la forma de su mono-carbonato. Rendimiento 11,5 mg (95%).  $[\alpha]_D^{25} + 1102$  (c 1, agua). El rendimiento total de 3',4'-didesoxikanamicina B basado en la kanamicina B de partida fué del 57%. El producto obtenido en este ejemplo fué completamente coincidente con una muestra auténtica de DKB previamente preparada, respecto a su espectro de NMR, espectro IR y espectro antibacteriano.

Análisis elemental.

Calculado para  $C_{18}H_{37}N_5O_8 \cdot H_2CO_3$  : C 44,43, H 7,66, N 13,64%  
Hallado : C 44,91, H 7,96, N 13,63%

30.

.../...

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE 3',4'-DI  
5. DESOXIKANAMICINA B", con Prioridad de la Demanda de Patente en Japón número 150334/76 de fecha 16 de Diciembre de 1.976, según las características esenciales de las siguientes:

10.

15.

20.

25.

30.

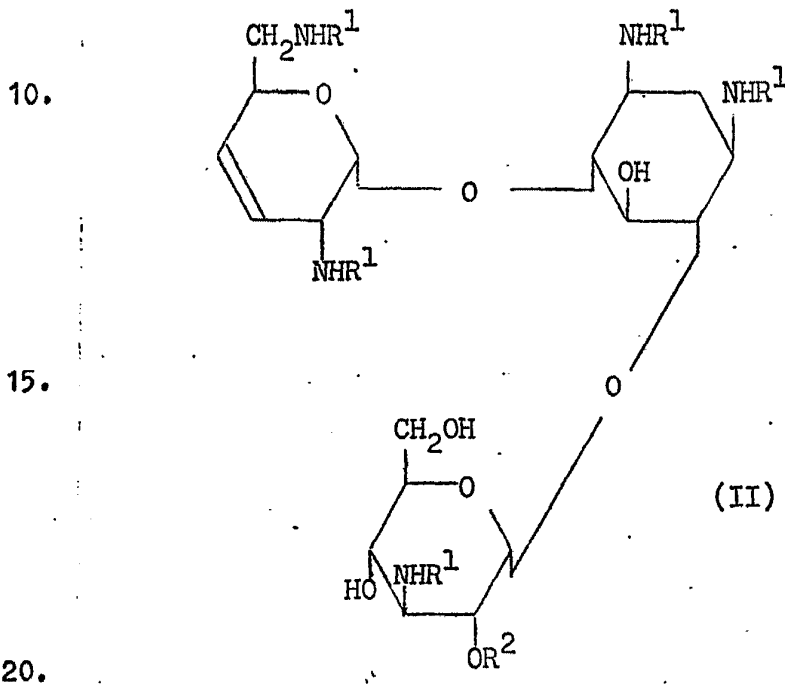
.../...

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de producción de 3',4'-dideoxi kanamicina B que comprende los pasos consistentes en:

a) hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula -

5. (II):



en la que cada  $R^1$  es un grupo benciloxycarbonilo sin sustituir o sustituido como grupo amino-protector, y  $R^2$  es un --

25. átomo de hidrógeno o bien un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo o un grupo aralquilo inferior como grupo hidroxilo-protector, con un metal alcalino o metal alcalino

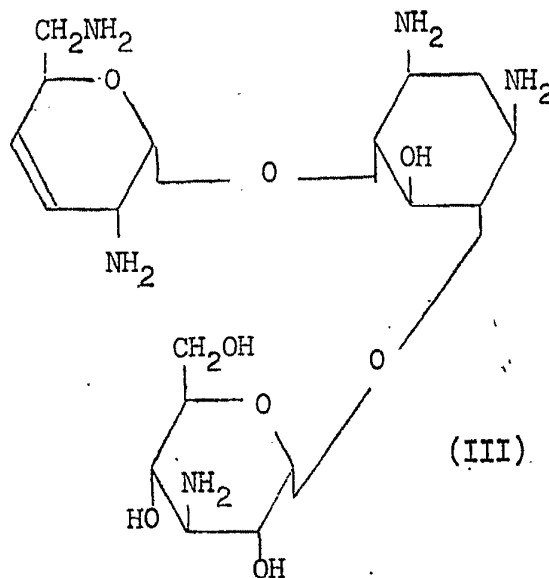
30. ~~una vez a partir del compuesto de la fórmula (II) y produ--~~

cir de este modo la 3',4'-didesoxi-3'-eno-kanamicina B de -  
la fórmula (III):

5.

10.

15.



y (b) hacer reaccionar al compuesto de la fórmula  
(III) con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidró-  
genación para hidrogenar el enlace 3',4'-insaturado y produ-  
cir la 3',4'-didesoxi-kanamicina B.

2ª.- Procedimiento de producción de 3',4'-didesoxi  
kanamicina B, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  
se selecciona el grupo R<sup>1</sup> amino-protector entre los grupos -  
benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-aminobencilo-  
xicarbonilo, m-isopropilbenciloxicarbonilo, p-isopropilbenci-  
loxicarbonilo, p-fenilbenciloxicarbonilo, p-fenoxibenciloxi-  
carbonilo, α-naftilmetiloxicarbonilo y β-naftilmetiloxicarbo-  
nilo.

3ª.- Procedimiento de producción de 3',4'-didesoxi  
kanamicina B, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

se selecciona el grupo R<sup>2</sup> hidroxilo-protector a partir de los grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, bencenosulfonilo, p-tolueno sulfonilo, o-nitrobencenosulfonilo, p-nitrobencenosulfonilo, 5. p-metoxibencenosulfonilo, 1-naftalenosulfonilo, 2-naftaleno sulfonilo y bencilsulfonilo.

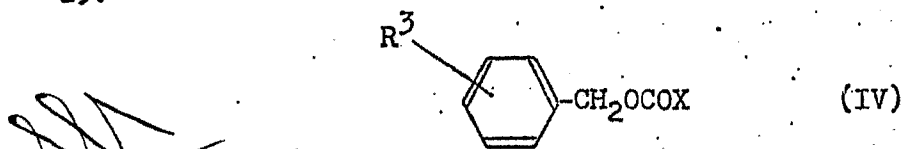
4<sup>a</sup>.- Procedimiento de producción de 3',4'-didesoxi kanamicina B, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo R<sup>1</sup> amino-protector es benciloxycarbonilo y el grupo 10. R<sup>2</sup> hidroxilo-protector es bencilsulfonilo.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento de producción de 3',4'-didesoxi kanamicina B, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (II) reacciona con metal sodio en amoníaco líquido a una temperatura de -60° a -30° C.

15. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento de producción de 3',4'-didesoxi kanamicina B, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (III) reacciona con hidrógeno bajo presión en presencia de óxido de platino u óxido de paladio como catalizador de hidrogenación.

20. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento de producción de 3',4'-didesoxi kanamicina B, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (II) empleado en el mismo es preparado por:

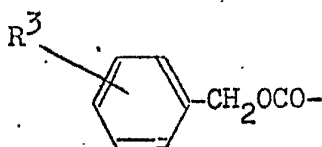
(1) haciendo reaccionar la kanamicina B con un halogenuro de benciloxycarbonilo de la fórmula (IV)



en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrogeno, un grupo amino, un grupo halo, un grupo alquilo de 1-4 átomos de carbono, un 30.

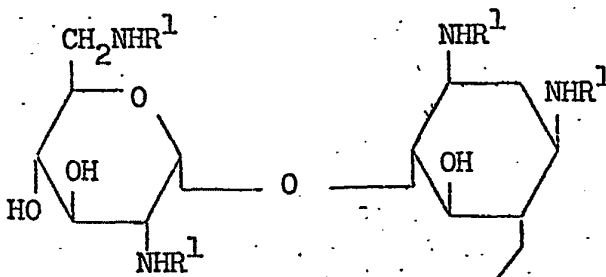
grupo arilo o un grupo aralquilo y X es un átomo de cloro o bromo para proteger los cinco grupos amino de la kanamicina B con el grupo benciloxycarbonilo de la fórmula:

5.

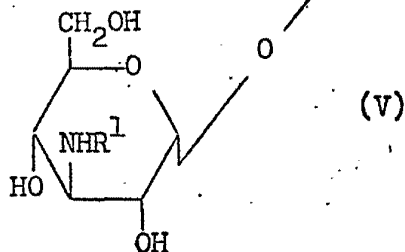


y producir la kanamicina B penta-N-benciloxycarbonilada de la fórmula (V):

10.



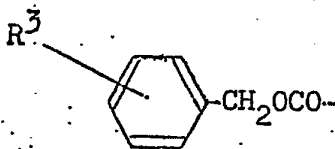
15.



20.

en la que cada  $R^1$  tiene el mismo significado que  $R^1$  definido en la reivindicación 1 y es el grupo benciloxycarbonilo de la fórmula:

25.



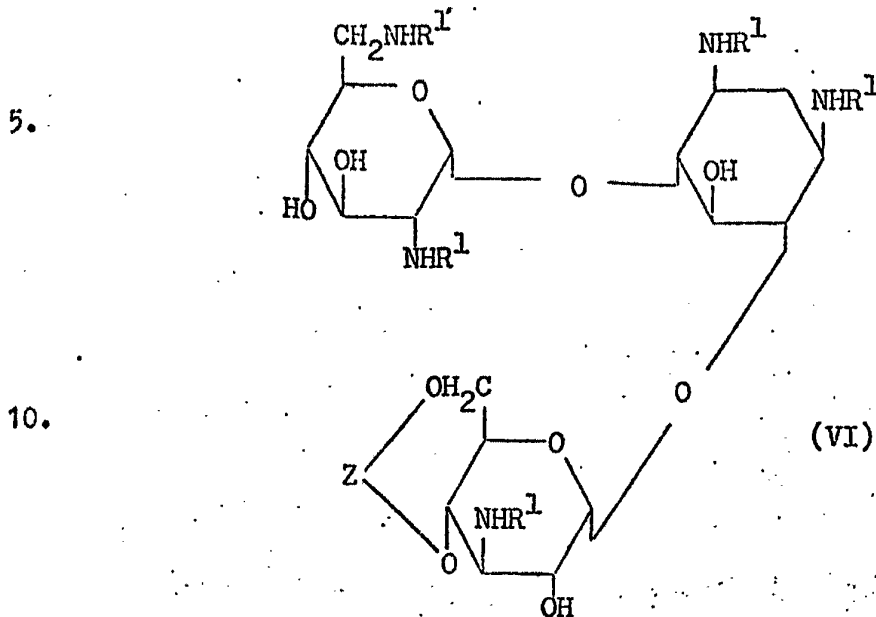
en la que  $R^3$  es tal como ha sido definido mas arriba,

(ii) hacer reaccionar al compuesto de la fórmula

(V) con un agente alkilidenante, arilidenante, ciclohexili-

30. denante o tetrahidropiranilidenante para proteger un par de

los grupos 4''- y 6''-hidroxilo y producir el derivado 4'',  
6''-O-prottegido de la fórmula (VI):



en la que R<sup>1</sup> es tal como ha sido definido mas arriba y Z es  
15. el grupo alquilideno, arilideno, ciclohexilideno o tetrahi-  
dropiranylideno,

(iii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula  
(VI) con un halogenuro sulfónico de la fórmula (VII) :



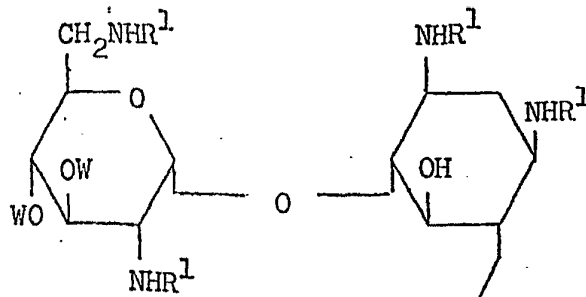
20. en la que R<sup>4</sup> es un grupo alquilo de 1-4 átomos de carbono,  
un grupo arilo o un grupo aralquilo y X es un átomo de cloro  
o bromo para sulfonilar los grupos 3'- y 4'-hidróxilo y oca-  
sionalmente también el grupo 2''-hidroxilo y producir el pro-  
ducto de 3', 4'-di-O-sulfonilo o 3', 4', 2''-tri-O-sulfonilo

25. de la fórmula (VIII):

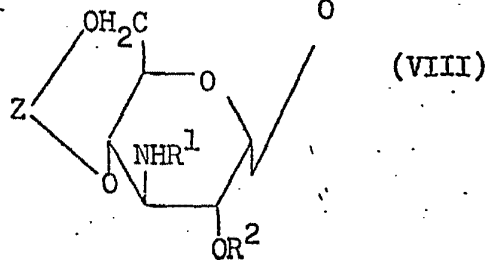
30.

*RRR*  
...../.....

5.



10.



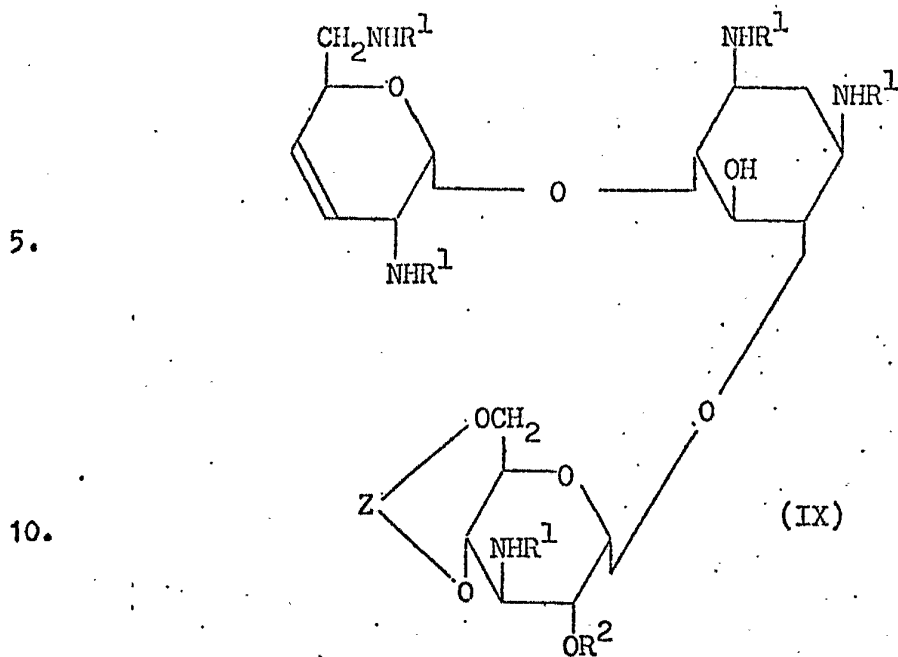
en la que  $R^1$  y  $Z$  son tal como se han definido mas arriba,  $W$  es un grupo sulfonilo de la fórmula  $-SO_2R^4$  en la que  $R^4$  es tal como ha sido definido mas arriba, y  $R^2$  es un átomo de hidrogeno o es igual que  $W$ , o una mezcla del producto de 3', 4'-di-O-sulfonilo y el producto de 3', 4', 2''-tri-O-sulfonilo,

(iv) hacer reaccionar al producto de sulfonilo de la fórmula (VIII), bien sea solo o bien mezclado, con un bromuro o yoduro de metal alcalino y un metal reductor para retirar los grupos de ester 3'- y 4'-sulfonico y producir el derivado 3', 4'-insaturado de la fórmula (IX):

25.

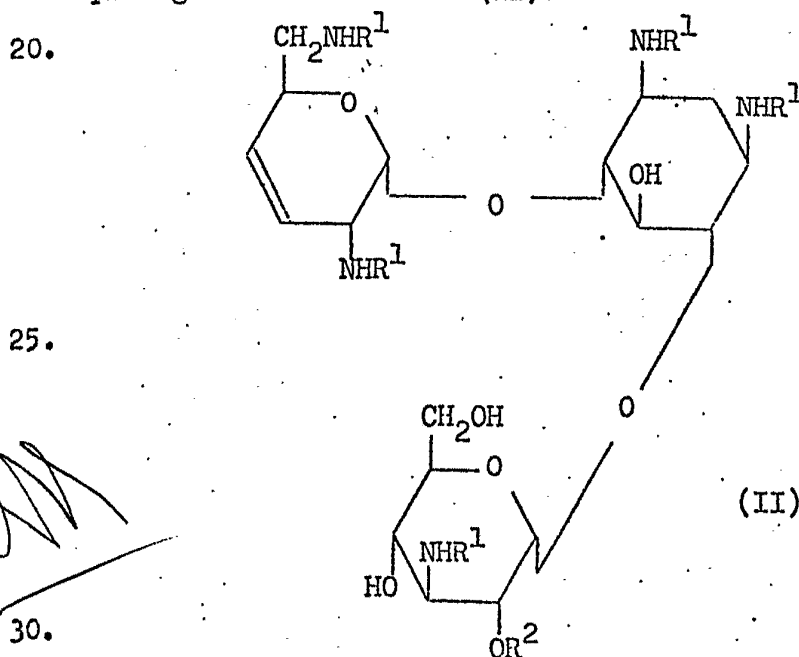
30.

*Handwritten scribbles*  
.....



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $Z$  son tal como han sido definidos mas --  
arriba,

15. (v) tratar el compuesto de la fórmula (IX) de una manera en sí conocida para retirar del mismo el grupo ( $Z$ ) de protección de los grupos 4''- y 6''-hidroxilo y producir el derivado de la 3', 4'-dideoxi-3'-eno-kanamicina B amino- protegido de la fórmula (II):



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son tal como han sido definidos mas arriba.

8a.- "PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE 3',4'-DIDESOXI  
KANAMICINA B".

5. Según queda suatancialmente descrito en la presente memoria que consta de cuarenta y siete hojas escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid, 16 DIC. 1977

Z Aidan HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU

KENKYU KAI.

10.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P.P.

Firmado: M.ª Calares-Jorquera