

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 AI
	474.150	
	23 FECHA DE PRESENTACION	
	11-10-78	

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7H; A61K	Patente nº 465.902 de 11-1-78

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-DES-0-METILFORTIMICINAS.

71 SOLICITANTE (S)
ABBOTT LABORATORIES.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
14th Street & Sheridan Road, North Chicago, Illinois 60064. ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)
John Soloman Tadanier y Jerry Roy Martín.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.-

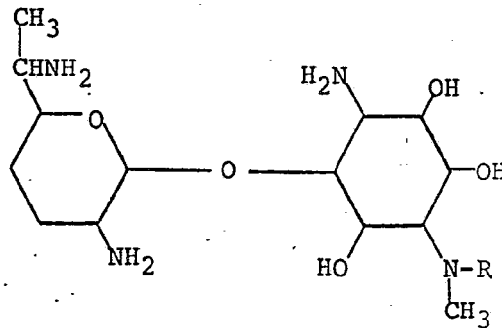
1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Se describen derivados de 3-des-O-metilfortimimici-
nas A y B y de 4-N-acil- y 4-N-alkuil-3-des-O-metilfortimi-
cina B y su preparaci3n, cuyos compuestos son 3tiles como
antibi3ticos o como intermediarios para la preparaci3n de
otros derivados 3tiles con actividad antibacteriana. Los com-
puestos responden a la siguiente f3rmula estructural:

10



15

donde R es hidr3geno, acilo, aminoacilo, N-monoalkuil(infe-
rior)aminoacilo, N,N-dialkuil(inferior)aminoacilo, hidrox-
aminoacilo, alkulo, aminoalkulo, N-monoalkuil(inferior)ami-
noalkulo, N,N-dialkuil(inferior)aminoalkulo o hidrox-ami-
noalkulo y sus sales farmac3uticamente aceptables, por ejem-
plo las sales formadas con 3cidos clorh3drico, sulf3rico y
fosf3rico.

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

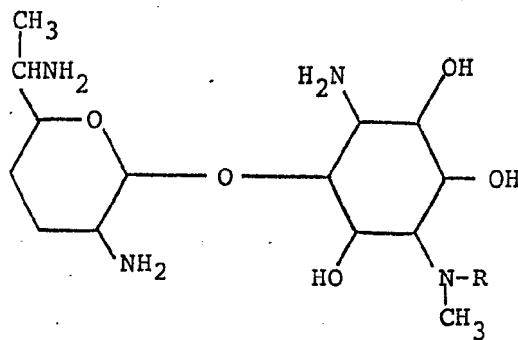
25

Esta invenci3n se refiere a la preparaci3n de deriva-
dos de 3-des-O-metilfortimimicinas A y B y de 4-N-acil- y 4-N-
alkuil-3-des-O-metilfortimicina B que son 3tiles como anti-
bi3ticos o como intermediarios para la preparaci3n de otros
derivados 3tiles con actividad antibacteriana. Los nuevos
compuestos de esta invenci3n tienen la siguiente f3rmula
estructural:

30

1

5



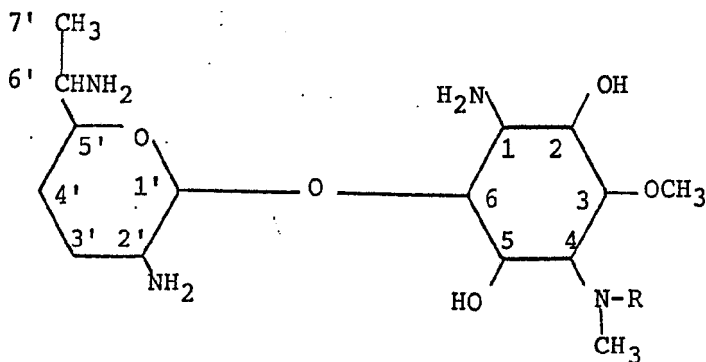
10

donde R es hidrógeno, acilo, aminoacilo, N-monoalquil(inferior)aminoacilo, N,N-dialquil(inferior)aminoacilo, hidroxiaminoacilo, alquilo, aminoalquilo, N-monoalquil(inferior)aminoalquilo, N,N-dialquil(inferior)aminoalquilo o hidroxiaminoalquilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las sales formadas con los ácidos clorhídrico, sulfúrico y fosfórico.

15

Las fortimicinas naturales se obtienen en varias formas por cultivo de una cepa de Micromonospora olivoasterospora en un medio nutritivo adecuado como se describe en la patente estadounidense 3.931.400 concedida el 6 de Enero de 1976 y en la patente estadounidense 3.976.768, concedida el 24 de Agosto de 1976. La estructura de dos de estas formas está representada en la siguiente fórmula:

20



25

30

En esta fórmula, cuando R es hidrógeno, la estructura ilustrada es la fortimicina B. Cuando R es glicilo, la estructura ilustrada es la fortimicina A. Como denotan las fórmulas anteriores, los compuestos de fortimicina están constituidos

1 por dos radicales cíclicos que se denominan respectivamente
purpurosamina y fortamina. Las posiciones del anillo de pur-
purosamina están indicados por números primos mientras que
5 las posiciones del radical aminociclitol, fortamina, están
indicadas por números normales.

De acuerdo con el método de esta invención, para lle-
var a cabo la reacción de 3-O-desmetilación, se hace reaccio-
nar la fortimicina B { 4-N-(β -aminoetil)fortimicina B, prepa-
rada como se describe en la solicitud de patente japonesa
10 114.306/76, presentada el 23 de Septiembre de 1976 } u otro
derivado apropiado que contenga el radical fortamina, con un
exceso de litio metálico en un disolvente amínico como etil-
amina o etilendiamina. Las sustancias reaccionantes se mezclan
con el disolvente y se deja que transcurra la reacción a una
15 temperatura adecuada durante el tiempo deseado. La 3-des-O-
metilfortimicina B resultante { 4-N-(β -aminoetil)-3-des-O-me-
til-fortimicina B } u otro derivado se aísla por métodos cro-
matográficos en columna convencionales.

La 3-des-O-metilfortimicina B antes preparada se ha-
20 ce reaccionar con N-(benciloxicarboniloxi)succinimida para
dar 1,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimici-
na B siguiendo los procedimientos indicados en la solicitud
de patente estadounidense número de serie 725.820, presenta-
da el 23 de Septiembre de 1976. El producto formado en la
25 reacción anterior se aísla por cromatografía en columna y
después se somete a 4-N-acilación por tratamiento con amino-
ácidos adecuados protegidos con N-benciloxicarbonilo, adecua-
damente activados, como describe la solicitud de patente es-
tadounidense 725.820, presentada el 23 de Septiembre de 1976.
30 Las benciloxicarbonil-3-des-O-metil-4-N-acilfortimicinas pre-

1 paradas como se ha descrito se reducen convenientemente a los
correspondientes derivados 4-N-alquílicos con diborano. Des-
pués de aislar por cromatografía en columna, los grupos ben-
ciloxicarbonilo de los derivados 4-N-acílicos y 4-N-alquí-
5 licos se separan convenientemente por hidrogenólisis catalí-
tica y los productos pueden aislarse en forma de hidroclo-
ruros como se describe en la solicitud de patente estadouni-
dense número de serie 725.820, presentada el 23 de Septiem-
bre de 1976.

10 Los siguientes ejemplos ilustran más claramente la
invención pero no se pretende que limiten el alcance de la
misma.

EJEMPLO 1

3-Des-O-metilfortimicina B

15 A una solución de 2,0 g de fortimicina B en forma de
base libre en 50 ml de etilamina recién destilada se añaden
40 ml de etilamina conteniendo 0,859 g de alambre de litio
recién cortado en pequeños trozos. La mezcla de reacción de
color azul oscuro se agita a reflujo durante 2 horas y des-
20 pués se agrega lentamente metanol para consumir el exceso de
litio. Los disolventes se separan a presión reducida y los
productos orgánicos resultantes se separan de las sales de
litio por cromatografía en columna de gel de sílice, prepara-
da y eluída con la fase inferior de una mezcla de cloroformo/
25 metanol/hidróxido amónico concentrado (1:1:1 en volumen).
Se recogen las fracciones enriquecidas en 3-des-O-metil-for-
timicina B y se cromatografían de nuevo en una columna de
una resina cambiadora de catión, del tipo acrílico, tal como
Bio Rex 70, 100-200 mallas, forma amónica. Por elución con
30 un gradiente de agua hasta NH₄OH 1N, se obtienen fracciones

1 que contienen 3-des-O-metilfortimicina B pura. Por liofilización se obtienen 0,267 g de un material incoloro.

$$\{\alpha\}_D^{24} + 41,4^\circ \text{ (c = 1,02, CH}_3\text{OH)}.$$

$$\text{IR: } 3370, 1585 \text{ cm}^{-1}.$$

5 RMP (D₂O) δ : 1,5 (C₆'-CH₃, J_{6',7'} = 6,5), 2,83 (C₄-N-CH₃), 5,53 (H₁', J_{1',2'} = 3,8).

Espectro de masas M⁺: 334,222. Calculado para C₁₄H₃₀N₄O₅: 334,2216.

EJEMPLO 2

10 1,2',6'-Tri-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicina B

A una solución agitada y enfriada en un baño de hielo de 1,59 g de 3-des-O-metilfortimicina B en forma de base libre en 24 ml de agua y 48 ml de metanol se añaden 3,55 g de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida. La mezcla de reacción se agita a la temperatura del baño de hielo durante 4 horas y después a la temperatura ambiente durante 22 horas. Se concentra la mezcla a presión reducida y se vierte sobre 400 ml de agua a la que se añaden 200 ml de cloroformo. Se separa la capa orgánica, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el cloroformo y el residuo se cromatografía en gel de sílice preparado y eluido con un sistema disolvente formado por cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado (23,4:1,4:0,1 en volumen). Se recogen las fracciones que contienen 1,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicina B pura y se evaporan a sequedad para dar 1,70 g de producto.

$$\{\alpha\}_D^{23} + 19,4^\circ \text{ (c = 1,0, CH}_3\text{OH)}.$$

$$\text{IR: } 3437, 3350, 1705, 1505 \text{ cm}^{-1}.$$

30 RMP (CDCl₃) δ : 0,99 (C₆'-CH₃, J_{6',7'} = 5,0), 2,27 (C₄-N-CH₃), 7,27 (Cbz).

1 Análisis para $C_{33}H_{48}N_4O_{11}$:

Calculado : C, 61,94; H, 6,57; N, 7,60

Encontrado: C, 61,83; H, 6,74; N, 7,51.

EJEMPLO 3

5 Tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicina A

10 A una solución agitada de 0,80 g de 1,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicina B en 5,35 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,399 g de N-hidroxisuccinimidil-N-benciloxicarbonilglicina. Se continúa agitando durante 22 ho-
15 ras a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida y el producto resultante se cromatografía en una columna de gel de sílice con un sistema disolvente constituido por benceno/metanol/etanol al 95 %/hidróxido amónico concentrado (23,5:1,4:2,0:0,2 en volumen). Se llevan a sequedad las fracciones que contienen el producto deseado para dar 0,488 g de tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicina A en forma de vidrio incoloro.

20 $[\alpha]_D^{24} + 45,2^\circ$ (c = 1,03, CH_3OH).

IR: 3425, 1705, 1645, 1500 cm^{-1} .

RMP ($CDCl_3$) δ : 1,15 ($C_{61}-CH_3$), 2,9 (C_4-N-CH_3), 7,28 (Cbz).

25 Análisis para $C_{48}H_{57}N_5O_{14}$:

Calculado : C, 62,13; H, 6,19; N, 7,55

Encontrado: C, 61,80; H, 6,31; N, 7,64.

EJEMPLO 4

Tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicina A

30 A una solución agitada de 0,525 g de 1,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicina B, 0,199 g de N-benciloxicarbonilglicina y 0,228 g de monohidrato de 1-hi-

1 droxibenzotriazol en 3,0 ml de tetrahydrofurano se añaden
0,88 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida disueltos en 1,5 ml
de tetrahydrofurano. Se emplean 1,5 ml más de tetrahydrofu-
5 rano para pasar la totalidad de la N,N'-diciclohexilcarbodi-
imida a la vasija de reacción. Se continúa agitando durante
22 horas a la temperatura ambiente. La diciclohexilurea inso-
luble se separa por filtración. El filtrado se concentra a
sequedad a presión reducida para dar una espuma amarilla. La
10 espuma se cromatografía en una columna de gel de sílice em-
pleando un sistema disolvente formado por benceno/metanol/-
etanol al 95 %/hidróxido amónico concentrado (23,5:1,4:2,0:
0,2 en volumen). Se llevan a sequedad las fracciones que con-
tienen la mayor parte del producto y se cromatografían de
nuevo en una columna de Sephadex LH20, preparada y eluída
15 con etanol al 95 %. Se recogen las fracciones que contienen
el producto puro y el disolvente se separa a presión redu-
cida para dar 0,105 g de tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-
metilfortimicina A, idéntica en todos los aspectos al mate-
rial preparado en el Ejemplo 3.

20 EJEMPLO 5

Tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metil-4-N-sarcosilfortimi-
cina B

25 A una solución agitada de 0,298 g de 1,2',6'-tri-N-
benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicina B, 0,113 g de N-
benciloxicarbonilsarcosina y 0,129 g de 1-hidroxibenzotriazol
en 3,0 ml de tetrahydrofurano se añaden 0,107 g de N,N'-dici-
clohexilcarbodiimida en 1,5 ml de tetrahydrofurano. Se emplean
1,5 ml más de tetrahydrofurano para pasar la totalidad de la
N,N'-diciclohexilcarbodiimida al matraz de reacción. Se con-
30 tinúa agitando durante 16 horas a la temperatura ambiente. La

1 diciclohexilurea insoluble se separa por filtración y el
 filtrado se concentra para dar un sólido amarillo pálido.
 El sólido se cromatografía en una columna de gel de sílice
5 empleando un sistema disolvente constituido por benceno/meta-
 nol/etanol al 95 %/hidróxido amónico concentrado (23,5:1,4:
 2,0:0,2 en volumen). Se llevan a sequedad las fracciones que
 contienen un material homogéneo. Otras fracciones que contie-
 nen un segundo componente minoritario se cromatografían de
 nuevo en una columna de gel de sílice, empleando un sistema
10 disolvente formado por benceno/metanol/hidróxido amónico con-
 centrado (85:15:1 en volumen). Se combinan las fracciones ho-
 mogéneas con el material obtenido en la primera columna pa-
 ra dar 0,709 g de tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metil-4-
 N-sarcosilfortimicina B en forma de un vidrio.

15 $[\alpha]_D^{24} + 42,9^\circ$ (c = 1,01, CH₃OH).
 IR: 3435, 1703, 1635, 1500 cm⁻¹.
 RMP (CDCl₃) δ: 1,17 (C₆-CH₃), ~ 2,9 (ancho) (sarco-
 sil-N-CH₃), 2,99 (C₄-N-CH₃), 4,83 (H_{1'}, J_{1',2'} = 3,5), 7,31
 (Cbz).

20 Análisis para C₄₉H₅₉N₅O₁₄:
 Calculado : C, 62,48; H, 6,31; N, 7,43
 Encontrado: C, 62,35; H, 6,65; N, 7,57.

EJEMPLO 6

Tetrahydrocloruro de 3-des-O-metilfortimicina A

25 Una mezcla de 0,14 g de tetra-N-benciloxicarbonil-3-
 des-O-metilfortimicina A en 25 ml de ácido clorhídrico 0,2N
 en metanol se hidrogenoliza durante 4 horas bajo tres atmósfe-
 ras de hidrógeno, en presencia de 0,1 g de paladio al 5 % en
 carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtra-
30 do se concentra a sequedad bajo presión reducida. El exceso

1 de ácido se separa por co-distilación con metanol a presión reducida para dar 0,071 g de tetrahidrocloruro de 3-des-O-metilfortimicina A.

$$\{\alpha\}_D^{23} + 79,4^\circ \text{ (c = 1,0, CH}_3\text{OH)}.$$

5 IR: 3.410, 2930, 1639, 1595, 1483 cm^{-1} .

RMP (D_2O) δ : 1,81 (C_6 , $-\text{CH}_3$, $\text{J}_{6',7'} = 6,5$), 3,62 (C_4 , $-\text{N}-\text{CH}_3$), 5,79 ($\text{H}_{1'}$, $\text{J}_{1',2'} = 3,5$).

Espectro de masas M^+ : 391,2414. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6$: 391,2431.

10

EJEMPLO 7

Tetrahidrocloruro de 3-des-O-metil-4-N-sarcosilfortimicina B

15

Una mezcla de 0,125 g de tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metil-4-N-sarcosilfortimicina B en 25 ml de ácido clorhídrico 0,2N en metanol se hidrogenoliza durante 4 horas bajo tres atmósferas de hidrógeno, en presencia de 0,13 g de paladio al 5 % en carbón. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida. El exceso de ácido se elimina por co-distilación con metanol a presión reducida para dar 0,073 g de tetrahidrocloruro de 3-des-O-metil-4-N-sarcosilfortimicina B.

$$\{\alpha\}_D^{24} + 83,5^\circ \text{ (c = 1,01, CH}_3\text{OH)}.$$

IR: 3420, 2930, 1635, 1485 cm^{-1} .

RMP (D_2O): 1,8 (C_6 , $-\text{CH}_3$, $\text{J}_{6',7'} = 6,5$), 3,27 (sarcosil-N- CH_3), 3,6 (C_4 -N- CH_3), 5,79 ($\text{H}_{1'}$, $\text{J}_{1',2'} = 3,5$).

25

Espectro de masas M^+ : 405,2614. Calculado para

$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$: 405,2587.

EJEMPLO 8

Tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metil-4-N-(β -aminoetil)fortimicina B

30

A una solución agitada y enfriada con hielo de 0,3 g

1 de tetra-N-benciloxycarbonil-3-des-O-metilfortimicina A en
6 ml de tetrahidrofurano seco se añaden 1,0 ml de una solu-
ción 1M de diborano en tetrahidrofurano. La mezcla de reac-
5 ción se agita durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno y
después se trata con 1,0 ml adicionales de la solución de
diborano. Después de agitar durante 2 horas más bajo nitró-
geno, se agrega agua y se evaporan los disolventes a presión
reducida. Purificando por cromatografía en columna de gel de
10 sílice, preparada y eluída con un sistema disolvente cons-
tituido por cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentra-
do (23,4:1,4:0,1 en volumen) se obtiene tetra-N-benciloxicar-
bonil-3-des-O-metil-4-N-(β -aminoetil)fortimicina B.

EJEMPLO 9

15 Tetrahydrocloruro de 3-des-O-metil-4-N-(β -aminoetil)forti-
micina B

Una mezcla de 0,10 g de tetra-N-benciloxycarbonil-3-
des-O-metil-4-N-(β -aminoetil)fortimicina B en 25 ml de ácido
clorhídrico 0,2N en metanol se hidrogenoliza durante 4 horas
20 bajo 3 atmósferas de hidrógeno, en presencia de 0,11 g de
paladio al 5 % en carbón. Se separa el catalizador por fil-
tración y el filtrado se concentra a sequedad a presión re-
ducida. El exceso de ácido se separa por co-evaporación con
metanol a presión reducida para dar tetrahydrocloruro de 3-
des-O-metil-4-N-(β -aminoetil)fortimicina B.

EJEMPLO 10

3-Des-O-metil-4-N-(β -aminoetil)fortimicina B

25 A una solución de 1,0 g de 4-N-(β -aminoetil)fortimi-
cina B en 25 ml de etilamina recién destilada se añaden 20 ml
de etilamina conteniendo 0,430 g de alambre de litio recién
30 cortado en pequeños trozos. La mezcla de reacción de color

1 azul oscuro se agita a reflujo durante 2-16 horas y después
se agrega metanol cuidadosamente para consumir el exceso de
litio. Se evapora el disolvente a presión reducida y el re-
siduo se cromatografía en gel de sílice, preparada y eluída
5 con la fase inferior de una mezcla de cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado (1:1:1 en volumen). Se recogen
las fracciones que contienen el producto deseado y se cromatografían de nuevo en una columna de una resina cambiadora
de catión de tipo carboxílico débilmente ácido (polimetacrí-
lica) en forma amónica, por ejemplo Bio Rex 70, 100-200 ma-
llas. Por elución con un gradiente de agua hasta NH_4OH 1N se
10 obtienen fracciones que contienen 3-des-O-metil-4-N-(β -amino-
etil)fortimicina B pura.

EJEMPLOS 11-13

15 Actividades antibióticas in vitro de las 3-des-O-metilforti-
micinas B y A y de la 3-des-O-metil-4-N-sarcosilfortimicina B

En la Tabla I se encuentran las actividades antibió-
ticas in vitro de las siguientes 3-des-O-metilfortimicinas:

- 20 (11) 3-Des-O-metilfortimicina B
(12) Tetrahidrocloruro de 3-des-O-metilfortimicina A
(13) Tetrahidrocloruro de 3-des-O-metil-4-N-sarcosil-
fortimicina B.

Las actividades antibióticas in vitro se determinaron
mediante un método de dilución en agar al doble utilizando
25 agar de Mueller-Hinton, a razón de 10 ml por cada placa Petri.
El agar se inoculó con 0,001 ml de una dilución 1:10 de un
caldo de cultivo de 24 horas del organismo de ensayo indica-
do y se incubó a 37°C durante 24 horas. Como antibióticos de
control se utilizaron fortimicinas apropiadas. Las activida-
des también se encuentran en la Tabla I. Las concentraciones
30 mínimas de inhibición (CMI) están expresadas en mcg/ml.

TABLA I

Actividad antibiótica in vitro de las 3-des-O-metilfortimicinas

Organismo	Tetrahidrocloruro de fortimicina A	Fortimicina B (base libre)	11	Compuesto 12	13
<u>Staphylococcus aureus</u> Smith	1,56	>100	>100	0,54	1,56
<u>Streptococcus faecalis</u> 10541	100	>100	>100	17	100
<u>Enterobacter aerogenes</u> 13048	3,1	>100	>100	2,1	3,1
<u>Escherichia coli</u> Juhl	12,5	>100	>100	2,1	12,5
<u>Escherichia coli</u> BL 3676 (resistente)	25	>100	>100	8,6	25
<u>Klebsiella pneumoniae</u> 10031	3,1	>100	>100	1,1	3,1
<u>Klebsiella pneumoniae</u> KY 4262	6,2	>100	>100	8,6	6,2
<u>Providencia</u> 1577	3,1	>100	>100	1,1	3,1
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> BMH #10	0,78	>100	>100	0,27	0,78
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> KY 8512	12,5	>100	>100	2,1	12,5
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> KY 8516	50	>100	>100	69	25
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> 209	> 100	>100	>100	>69	>100
<u>Salmonella typhimurium</u> ED #9	3,1	>100	>100	1,1	3,1
<u>Serratia marcescens</u> 4003	3,1	>100	>100	4,3	3,1
<u>Shigella sonnei</u> 9290	12,5	>100	>100	4,3	6,2
<u>Proteus rettgeri</u> U 6333	50	>100	>100	17	50
<u>Proteus vulgaris</u> Abbott JJ	6,2	>100	>100	2,1	6,2
<u>Proteus mirabilis</u> Fin. #9	6,2	>100	>100	2,1	6,2

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I

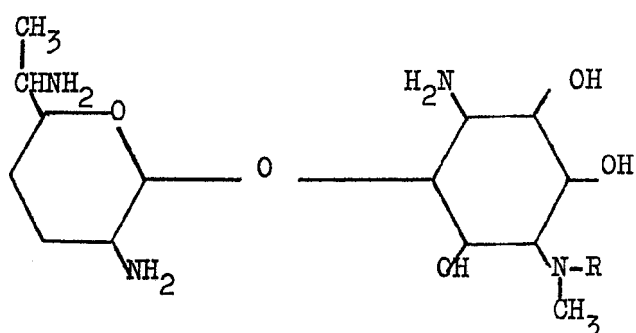
tibiótica in vitro de las 3-des-O-metilfortimicinas

Tetrahidrocloruro de fortimicina A	Fortimicina B (base libre)	Compuesto		
		11	12	13
1,56	>100	>100	0,54	1,56
100	>100	>100	17	100
3,1	>100	>100	2,1	3,1
12,5	>100	>100	2,1	12,5
25	>100	>100	8,6	25
3,1	>100	>100	1,1	3,1
6,2	>100	>100	8,6	6,2
3,1	>100	>100	1,1	3,1
0,78	>100	>100	0,27	0,78
12,5	>100	>100	2,1	12,5
50	>100	>100	69	25
> 100	>100	>100	>69	>100
3,1	>100	>100	1,1	3,1
3,1	>100	>100	4,3	3,1
12,5	>100	>100	4,3	6,2
50	>100	>100	17	50
6,2	>100	>100	2,1	6,2
6,2	>100	>100	2,1	6,2

1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES:

5 1.- Un procedimiento para la preparación de deri-
vados de 3-des-O-metilfortimicinas de fórmula:



15 donde R es alquilo, aminoalquilo, N-monoalquilo (infe-
rior); aminoalquilo, N,N-dialquil (inferior) aminoalqui-
lo o hidroxí-aminoalquilo y sus sales farmacéuticamente
aceptables, cuyo procedimiento se caracteriza porque
comprende:

20 a) hacer reaccionar una benciloxicarbonil-3-des-
O-metil-4-N-acilfortimicina seleccionada, con diborano
en un disolvente adecuado para formar las benciloxicar-
bonil-3-des-O-metil-4-N-R-fortimicinas donde R es el
definido anteriormente;

25 b) someter el producto de la etapa anterior a reac-
ción de hidrogenólisis en presencia de un catalizador
adecuado para formar la 3-des-O-metil-4-N-R-fortimicina
deseada.

30 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde I) el producto obtenido en el apartado a) es te-
tra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metil-4-N-(β-aminoetil)
fortimicina B; II) los productos que se obtienen en

1

el apartado b) son tetrahidrocloruro de 3-des-0-metil-4-N-(β -aminoetil)fortimicina B y 3-des-0-metil-4-N-(β -aminoetil)fortimicina B.

5

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde los compuestos obtenidos son: tetrahidrocloruro de 3-des-0-metil-4-N-(β -aminoetil)-fortimicina B y 3-des-0-metil-4-N-(β -aminoetil) fortimicina B.

10

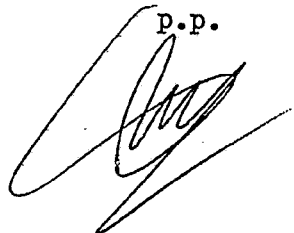
4.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-DES-0-METILFORTIMICINAS.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas.

Madrid, 11 octubre 1.978
BERNARDO UNGRIA

p.p.



20

25

30