

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	⑪ 474.151	
	⑫ 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**

③① PRIORIDADES:		
③① NUMERO	③② FECHA	③③ PAIS
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04H; A61K	Patente nº 465.902 de 11-1-78
⑤② TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-DES-O-METILFORTIMICINAS.-		
⑦③ SOLICITANTE (ES)		
ABBOTT LABORATORIES.-		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
14th Street & Sheridan Road, North Chicago, Illinois 60064. ESTADOS UNIDOS.		
⑦④ INVENTOR (ES)		
John Soloman Tadanier y Jerry Roy Martín.		
⑦⑤ TITULAR (ES)		
⑦⑥ REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.-		

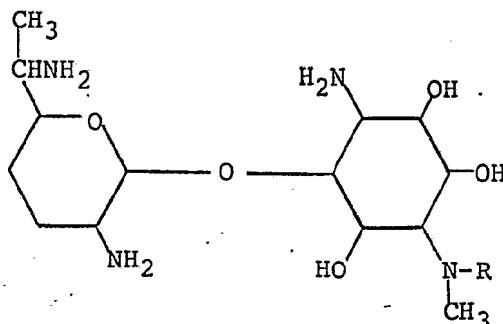
1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Se describen derivados de 3-des-O-metilfortimimicinas A y B y de 4-N-acil- y 4-N-alkuil-3-des-O-metilfortimicina B y su preparación, cuyos compuestos son útiles como antibióticos o como intermediarios para la preparación de otros derivados útiles con actividad antibacteriana. Los compuestos responden a la siguiente fórmula estructural:

10



15

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 ácidos clorhídrico, sulfúrico y fosfórico.

20

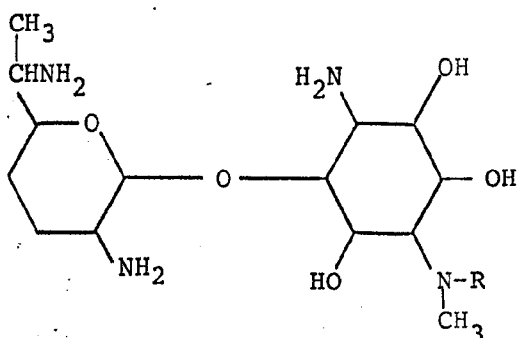
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

25

Esta invención se refiere a la preparación de derivados de 3-des-O-metilfortimimicinas A y B y de 4-N-alkuil-3-des-O-metilfortimicina B que son útiles como antibióticos o como intermediarios para la preparación de otros derivados útiles con actividad antibacteriana. Los nuevos compuestos de esta invención tienen la siguiente fórmula estructural:

30

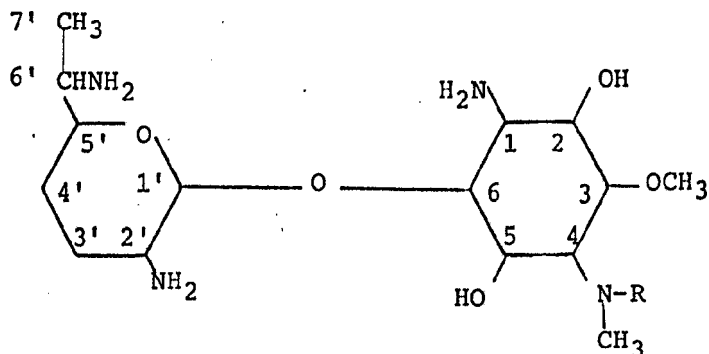
---



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

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.

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:



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-( $\beta$ -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-( $\beta$ -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-  
ce reaccionar con N-(benciloxicarboniloxi)succinimida para  
20 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 hidrogenolisis 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  $\text{NH}_4\text{OH}$  1N, se obtienen fracciones

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

$[\alpha]_D^{24} + 41,4^\circ$  (c = 1,02, CH<sub>3</sub>OH).

IR: 3370, 1585 cm<sup>-1</sup>.

5 RMP (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 1,5 (C<sub>6</sub>'-CH<sub>3</sub>, J<sub>6',7'</sub> = 6,5), 2,83 (C<sub>4</sub>-N-CH<sub>3</sub>), 5,53 (H<sub>1'</sub>, J<sub>1',2'</sub> = 3,8).

Espectro de masas M<sup>+</sup>: 334,222. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 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.

$[\alpha]_D^{23} + 19,4^\circ$  (c = 1,0, CH<sub>3</sub>OH).

IR: 3437, 3350, 1705, 1505 cm<sup>-1</sup>.

25 RMP (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,99 (C<sub>6</sub>'-CH<sub>3</sub>, J<sub>6',7'</sub> = 5,0), 2,27 (C<sub>4</sub>-N-CH<sub>3</sub>), 7,27 (Cbz).

30

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-benciloxycarbonil-3-des-O-metilfortimicina A

                  A una solución agitada de 0,80 g de 1,2',6'-tri-N-benciloxycarbonil-3-des-O-metilfortimicina B en 5,35 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,399 g de N-hidroxisuccinimidil-N-benciloxycarbonilglicina. Se continúa agitando durante 22 horas 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-benciloxycarbonil-3-des-O-metilfortimicina A en forma de vidrio incoloro.

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

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

                  RMP ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,15 ( $C_{6'}$ - $CH_3$ ), 2,9 ( $C_4$ -N- $CH_3$ ), 7,28 (Cbz).

                  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-benciloxycarbonil-3-des-O-metilfortimicina A

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

1 dioxibenzotriazol en 3,0 ml de tetrahidrofurano se añaden  
0,88 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida disueltos en 1,5 ml  
de tetrahidrofurano. Se emplean 1,5 ml más de tetrahidrofurano para pasar la totalidad de la N,N'-díciclohexilcarbodi-  
5 imida a la vasija de reacción. Se continúa agitando durante  
22 horas a la temperatura ambiente. La díciclohexilurea insoluble se separa por filtración. El filtrado se concentra a  
sequedad a presión reducida para dar una espuma amarilla. La  
espuma se cromatografía en una columna de gel de sílice em-  
10 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

30

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 tetrahidrofurano se añaden 0,107 g de N,N'-dici-  
clohexilcarbodiimida en 1,5 ml de tetrahidrofurano. Se emplean  
1,5 ml más de tetrahidrofurano para pasar la totalidad de la  
N,N'-díciclohexilcarbodiimida al matraz de reacción. Se con-  
tínúa 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, CH<sub>3</sub>OH).  
          IR: 3435, 1703, 1635, 1500 cm<sup>-1</sup>.  
          RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17 (C<sub>6</sub>, -CH<sub>3</sub>), ~ 2,9 (ancho) (sarco-  
          sil-N-CH<sub>3</sub>), 2,99 (C<sub>4</sub>-N-CH<sub>3</sub>), 4,83 (H<sub>1</sub>, J<sub>1,2</sub> = 3,5), 7,31  
          (Cbz).

20        Análisis para C<sub>49</sub>H<sub>59</sub>N<sub>5</sub>O<sub>14</sub>:  
          Calculado : C, 62,48; H, 6,31; N, 7,43  
          Encontrado: C, 62,35; H, 6,65; N, 7,57.

EJEMPLO 6

Tetrahidrocloruro 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-destilación 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  $\text{cm}^{-1}$ .

RMP ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1,81 ( $\text{C}_6$ , - $\text{CH}_3$ ,  $\text{J}_{6',7'} = 6,5$ ), 3,62 ( $\text{C}_4$ - $\text{N-CH}_3$ ), 5,79 ( $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{J}_{1',2'} = 3,5$ ).

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

10

EJEMPLO 7

Tetrahydrocloruro 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-destilación con metanol a presión reducida para dar 0,073 g de tetrahidrocloruro de 3-des-O-metil-4-N-sarcosilfortimicina B.

20

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

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

RMP ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,8 ( $\text{C}_6$ , - $\text{CH}_3$ ,  $\text{J}_{6',7'} = 6,5$ ), 3,27 (sarcosil-N- $\text{CH}_3$ ), 3,6 ( $\text{C}_4$ - $\text{N-CH}_3$ ), 5,79 ( $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{J}_{1',2'} = 3,5$ ).

25

Espectro de masas  $\text{M}^+$ : 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-( $\beta$ -aminoetil)fortimicina B

30

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

1 de tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicina A en  
6 ml de tetrahydrofurano seco se añaden 1,0 ml de una solu-  
ción 1M de diborano en tetrahydrofurano. La mezcla de reac-  
ción se agita durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno y  
5 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  
sílice, preparada y eluida 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-( $\beta$ -aminoetil)fortimicina B.

EJEMPLO 9

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

Una mezcla de 0,10 g de tetra-N-benciloxicarbonil-3-  
des-O-metil-4-N-( $\beta$ -aminoetil)fortimicina B en 25 ml de ácido  
clorhídrico 0,2N en metanol se hidrogenoliza durante 4 horas  
bajo 3 atmósferas de hidrógeno, en presencia de 0,11 g de  
20 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-( $\beta$ -aminoetil)fortimicina B.

25 EJEMPLO 10

3-Des-O-metil-4-N-( $\beta$ -aminoetil)fortimicina B

A una solución de 1,0 g de 4-N-( $\beta$ -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-  
sido 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-  
10 llas. Por elución con un gradiente de agua hasta  $\text{NH}_4\text{OH}$  1N se  
obtienen fracciones que contienen 3-des-O-metil-4-N-( $\beta$ -amino-  
etil)fortimicina B pura.

EJEMPLOS 11-13

15 Actividades antibióticas in vitro de las 3-des-O-metilfortimicinas 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) Tetrahidrocloreuro de 3-des-O-metilfortimicina A  
(13) Tetrahidrocloreuro 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	Tetrahydrocloruro 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

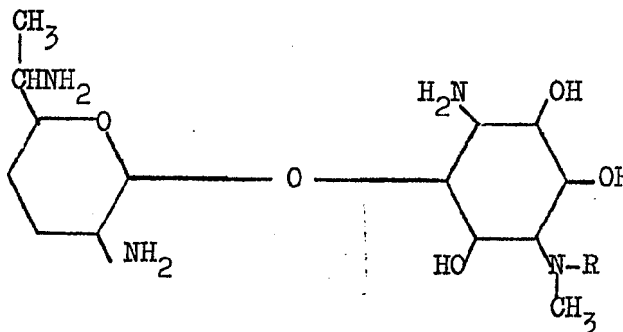
biótica in vitro de las 3-des-O-metilfortimicinas

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 solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES:

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



15 donde R es aminoacilo, N-monoalquil (inferior) aminoacilo, N,N-dialquil (inferior) aminoacilo, hidroxiaminoacilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende:

20 a) hacer reaccionar 3-des-O-metilfortimicina B con N-(benciloxicarbonil)succinimida para formar las 1,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3-des-O-metilfortimicinas protegidas;

b) hacer reaccionar el producto de la etapa anterior con derivados de ácidos convenientemente protegidos, adecuadamente activados, para formar benciloxicarbonil-3-des-O-metil-4-N-acilfortimicina; y

25 c) someter el producto de la etapa anterior a reacción de hidrogenólisis con un catalizador adecuado, en presencia de un ácido para formar las sales de ácido de 3-des-O-metil-4-N-acilfortimicina deseada.

30 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde: i) el producto que se obtiene en el apartado a)

1

es 1,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3-des-0-metilfortimicina B; ii) los productos que se obtienen en la etapa b) son tetra-N-benciloxicarbonil-3-des-0-metilfortimicina A y tetraN-benciloxicarbonil-3-des-0-metil-4-N-sarcosilfortimicina B; iii) los productos que se obtienen en la

5

etapa c) son tetrahidrocloruro de 3-des-0-metilfortimicina A y tetrahidrocloruro de 3-des-0-metil-4-N-sarcosilfortimicina B.

10

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es tetrahidrocloruro de 3-des-0-metilfortimicina A, tetrahidrocloruro de 3-des-0-metil-4-N-sarcosilfortimicina B.

15

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es tetrahidrocloruro de 3-des-0-metilfortimicina A.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es tetrahidrocloruro de 3-des-0-metil-4-sarcosilfortimicina B.

20

6.- 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.

25

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

30

Madrid, 11 octubre 1.978  
BERNARDO UNGRIA

P.F.

