

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

10 ES	11	12
21	75033	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION - 3 DIC. 1976	

5 MAR. 1979

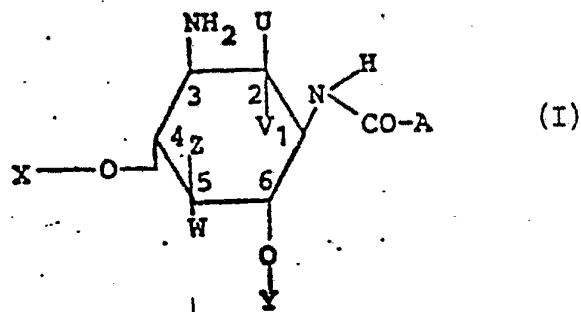
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 53 769.5	2 de Diciembre de 1977	R. Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H; A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-N-4,6-di-O-(AMINO-GLICOSIL)-1,3-DIAMINO-CICLITOL		
71 SOLICITANTE (S)		
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Uwe Petersen, Eckart Voss, Karl Georg Metzger, Peter Stadler		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

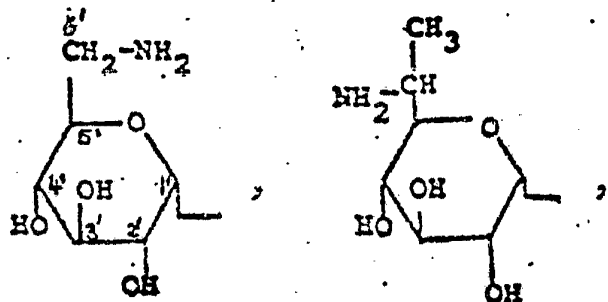
La presente invención se refiere a derivados de 1-N-4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diamino-ciclitol, a procedimientos para su obtención y a su empleo, como medicamentos, especialmente como medios antimicrobiales.

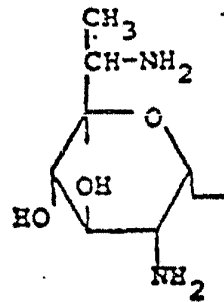
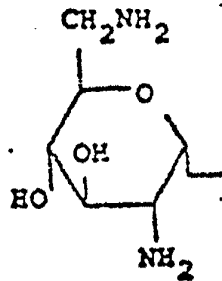
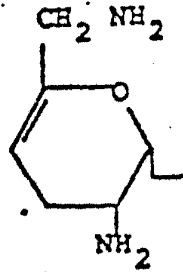
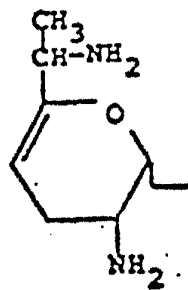
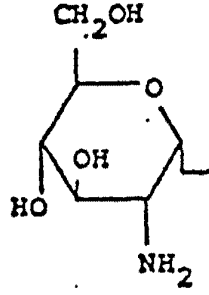
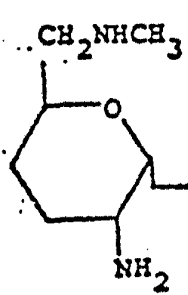
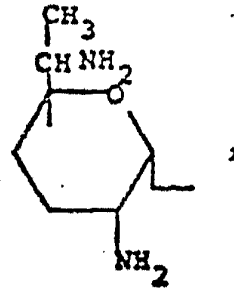
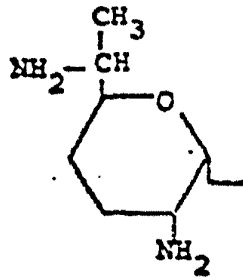
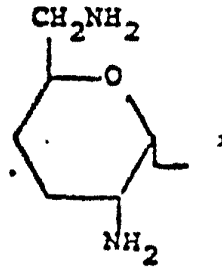
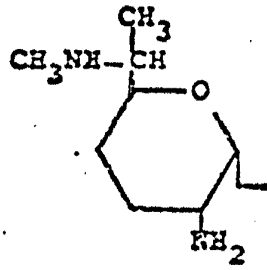
5 Los antibióticos de aminoglicosido son importantes sustancias para combatir eficazmente las infecciones bacteriales. La presencia de gérmenes resistentes reucen sin embargo en muchos casos su amplia utilización; además se pueden presentar efectos secundarios. Mediante derivatización se logra, en algunos casos, evi-
10 tar éstas desventajas. Tales derivados de los antibióticos de aminoglicósido ya conocidos son, por ejemplo, 1-N-(4-amino-2-hidroxi-butiril)-canamicina A, 1-N-acetilsisomicina y 1-N-etilsisomicina (publicación alemana DOS 2 437 160).

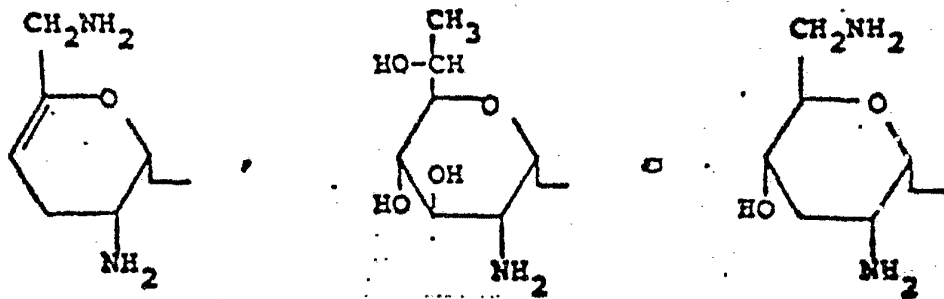
15 Se ha descubierto ahora que los derivados del 1-N-4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diaminociclitol de fórmula I



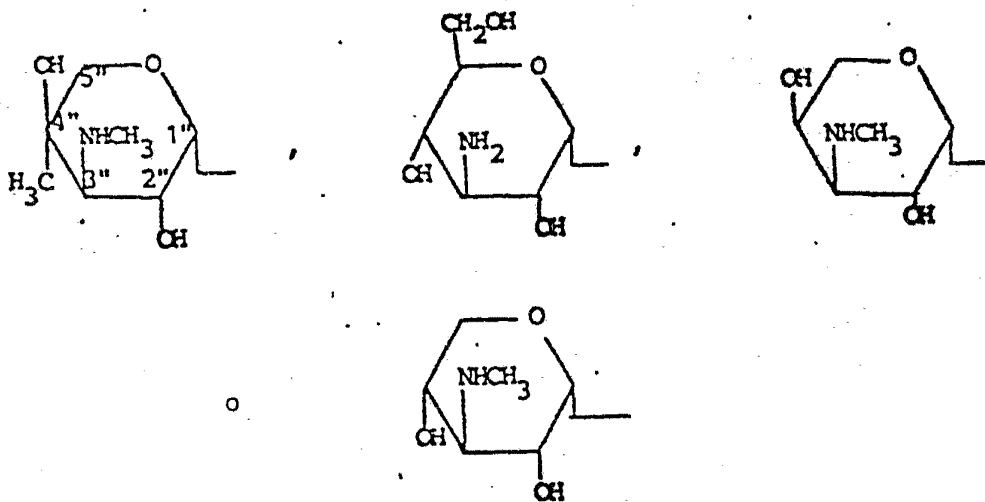
donde X significa un resto







e Y significa un resto



y

U, V, W significan hidrógeno ó hidroxí, donde U y V no pueden ser simultaneamente hidroxí y

Z significa hidrógeno, hidroxí ó amino;

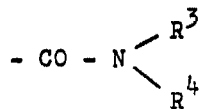
donde, además

5 A significa un resto -OR ó $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ donde

R significa alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde los mencionados restos R pueden estar sustituidos;

10 R^1 puede tener los significados indicados para R y designar adicionalmente hidrógeno;

R^2 significa, adicionalmente a los significados mencionados para R^1 , hidroxí, alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, en caso dado sustituido, heterocicliloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo ó un grupo de fórmula



donde

20 R^3, R^4 adicionalmente a los significados indicados para R^1 , significan hidroxí, alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, en caso dado sustituido, heterocicliloxi, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino y

R^1-R^2 ó

R^3-R^4

pueden formar también bajo inclusión del átomo de nitrógeno con el cual están enlazados un anillo heterocíclico saturado

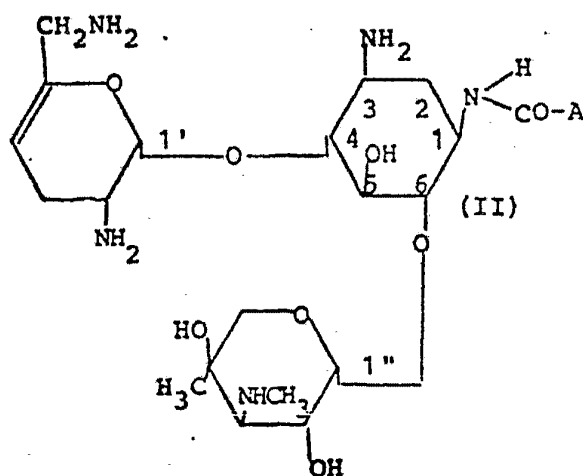
25

así como sus sales farmacéuticamente utilizables, tienen fuertes propiedades antibacteriales contra un gran número de gérmenes, en especial, una buena compatibilidad.

Las sales farmacéuticamente utilizables se derivan de ácidos inorgánicos ú orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico, clorhídrico, bromhídrico, acético, propiónico, ascórbico, cítrico, etc.

5 De especial interés son los derivados de 1-N-4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diamino-ciclitol según la presente invención de la fórmula I que se derivan de los antibióticos Gentamicina A, Gentamicina B, Gentamicina B₁, Gentamicina C₁, gentamicina C_{1a},
 10 Gentamicina C₂, Gentamicina C_{2a}, Gentamicina C_{2b}, Gentamicina X₂, Sisomicina, Verdamicina, Tobramicina, G-418, 66-40B, 66-40D, JI-20A, JI-20B, G 52, Mutamicina 1, Mutamicina 2, Mutamicina 4, Mutamicina 5 y Mutamicina 6, que también en el átomo 1-N de éstos antibióticos llevan el resto -CO-A.

15 De éstos tienen especial importancia los derivados de 1-N-Sisomicina representados por la fórmula II



Como alquilo en las definiciones de R, R¹, R², R³ y R⁴ está alquilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 1 hasta 10 especialmente 1 hasta 5 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metilo, etilo, n- e isopropilo, n- iso y terc.-
5 butilo así como decilo.

Como alquenilo en las definiciones de R, R¹, R², R³ y R⁴ está alquenilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 3 hasta 6 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: Alilo, isobutenilo, dimetilalilo.

10 Como alquinilo en las definiciones de R, R¹, R², R³ y R⁴ está alquinilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 3 hasta 6, especialmente 3 ó 4 átomos de carbono. Como ejemplo sea mencionado el propargilo.

15 Como cicloalquilo en las definiciones de R, R¹, R², R³ y R⁴ está el cicloalquilo mono-, bi- y tricíclico, preferentemente con 3 hasta 10, especialmente 3 hasta 7 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2,2,1]-heptilo, biciclo[2,2,2] octilo y adamantilo.

20 Como arilo en las definiciones de R, R¹, R², R³ y R⁴ está arilo, preferentemente con 6 ó 10 átomos de carbono en la parte arilo. Como ejemplos sea mencionado fenilo ó naftilo.

25 Como aralquilo en las definiciones de R, R¹, R², R³ y R⁴ está aralquilo, preferentemente con 6 hasta 10, especialmente 6 átomos de carbono en la parte arilo y preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo, pudiendo la parte alquilo ser de cadena recta ó ramificada. Como ejemplo se mencionado bencilo y feniletilo.

30 Como heterociclilo en las definiciones de R, R¹, R², R³ y R⁴ están los anillos heteroparafínicos, heteroaromáticos y

heterocolefínicos con 5 hasta 7 miembros, preferentemente 5 ó 6 miembros, preferentemente 1 hasta 3, especialmente 1 ó 2 heteroátomos iguales ó diferentes. Como heteroátomos está oxígeno, azufre ó nitrógeno. Como ejemplos sean mencionados pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiraniilo, piperazinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazolilo.

Como heterociclilalquilo en las definiciones de R, R¹, R², R³ y R⁴ está heterociclilalquilo, donde el resto heterociclilalquilo tiene los significados anteriormente indicados y la parte alquilo lleva preferentemente 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: Tetrahydrofurilmetilo, tetrahidropiraniilmetilo, 1,3-dioxolanilmetilo, 1,3-dioxolanil-β-etilo, 1,3-dioxolanil-γ-propilo, 1,3-dioxolanil-δ-butilo, 1,3-oxatiolanilmetilo, 1,3-ditiolanilmetilo, furfurilo, tenilo, piridilmetilo, 1,4-dioxaspiro- $\sqrt{4,5}$ decan-2-il-metilo.

Sí R¹ con R² y/ó R³ con R⁴ forman juntos con el átomo de nitrógeno del amida un anillo heterocíclico saturado entonces éste anillo heterocíclico puede contener como ulteriores heteroátomos 1 hasta 3, preferentemente 1 átomo de oxígeno, de azufre ó de nitrógeno y como hetero-grupos preferentemente un grupo SO₂- ó N-alquilo, donde el alquilo del grupo N-alquilo contiene preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. Como alquilo sean mencionados metilo, etilo, n- e iso-propilo y n-, iso- y terc.-butilo. El anillo heterocíclico contiene 5 hasta 7, preferentemente 5 ó 6 miembros de anillo. El anillo heterocíclico de 6 miembros contiene preferentemente el heteroátomos ó el hetero-grupo en la posición para con respecto al átomo de nitrógeno del amida. Como ejemplos del anillo heterocíclico sean mencionados pirrolidina, piperidina, piperazina, hexametenimina, morfolina, N-metilpiperazina,

isoxazolidina y tetrahidroisoxazina.

5 El alcoxi en las definiciones de R^2 , R^3 y R^4 contiene preferentemente 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono en el resto alquilo. Como ejemplos sean mencionados metoxi y etoxi. El cicloalquiloxi en las definiciones de R^2 , R^3 y R^4 denomina preferentemente un resto cicloalquiloxi con 3 hasta 10, especialmente 3 hasta 7 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

10 El heterocicliloxi en las definiciones de R^2 , R^3 y R^4 se deriva de anillos heteroparafínicos, heteroaromáticos y heteroolefínicos con 5 hasta 7 miembros, preferentemente 5 ó 6 miembros, preferentemente con 1 hasta 3, especialmente 1 ó 2 heteroátomos iguales ó diferentes. Como heteroátomos está el oxígeno, azufre ó nitrógeno. Como ejemplos sean mencionados tetrahidropiraniiloxi y tetrahidrofuraniiloxi.

15

Como aralcoxi en las definiciones de R^2 , R^3 y R^4 está preferentemente fenilalquiloxi, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 átomo de carbono en la parte alquilo. Como ejemplo sea mencionado benciloxi.

20 El alquilamino y dialquilamino en la definición de R^2 , R^3 y R^4 contienen en el resto alquilo, preferentemente 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metilamino y dimetilamino.

25 El alcóxicarbonilo en la definición de R^2 contiene preferentemente 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono en el resto alquilo. Como ejemplos sean mencionados: Metoxicarbonilo, etoxicarbonilo.

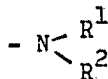
30 Los restos de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo pueden estar sustituidos por uno ó varios restos iguales ó diferentes. Pre-

ferentemente contienen éstos 1 hasta 3, especialmente 1 ó 2 sustituyentes, de los cuales sean mencionados, por ejemplo:

Halógeno, preferentemente cloro ó bromo, ciano, hidroxilo, mercapto, alquilo y alcoxi, preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo y etilo, metoxi y etoxi, alquenoiloxi, preferentemente con 3 hasta 6, especialmente 3 átomos de carbono, por ejemplo, aliloxi, fenoxi, carboxi, carbamido, alcoxicarbonilo, preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo, que, a su vez, puede estar sustituida por hidroxilo, alcoxi ó amino, tal como etoxicarbonilo, cicloalquilo con 3 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo ó ciclohexilo, amino, alquil- y dialquilamino, preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, que además pueden estar sustituidos por hidroxilo, alcoxi ó amino, así como trifluormetilo.

De especial interés dentro del marco de la presente invención son los compuestos de fórmula I donde

A significa un resto -OR ó



donde

R significa un resto alquilo con 1 - 10, especialmente 1 hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de la serie halógeno, preferentemente cloro, hidroxilo, mercapto, ciano, carboxi; trifluormetilo; alcoxi así como alquiltio, cada vez con 1 hasta 6 átomos de carbono, especialmente metoxi y etoxi que, en la parte alquilo puede estar sustituido por amino, monoalquil- y dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, aliloxi; fenoxi; restos de la fórmula



donde R_6 significa hidrógeno, C_1-C_8 -

alquilo ó alilo y R_7 significa hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo, C_5-C_7 -cicloalquilo, C_5-C_7 -cicloalquilo- C_1-C_4 -alquilo, fenilo, fenil- C_1-C_4 -alquilo ó alilo y donde los restos alquilo, cicloalquilo y fenilo R_5 y R_7 pueden estar sustituidos por uno ó dos sustituyentes de la

5 serie alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, amino, monoalquil- y dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, hidroxí, alcoxicarbonilo con 1 hasta 6 átomos de carbono en el resto alquilo, cicloalquilo con 3 hasta 6 átomos de carbono en el ciclo; un resto alquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono,

10 preferentemente alilo; un resto alquinilo con 3 ó 4 átomos de carbono, preferentemente propargilo; un resto cicloalquilo mono- ó bicíclico con 3 hasta 7 átomos de carbono, que puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes de la serie alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo y etilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono,

15 especialmente metoxi y etoxi, hidroxí, amino, alquil- y dialquilamino con 1 hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, especialmente metil- y dimetilamino; un resto fenilo ó resto bencilo, que pueden estar sustituidos nitro, halógeno, preferentemente cloro ó alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono; un resto piperidinilo,

20 tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, 1,3-dioxolanilo ó 1,3-dioxolano/d,b/tetrahidrofurilo que puede estar sustituidos por 1 ó 2 restos de la serie de alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metoxi y etoxi, hidroxí, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo y etilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo-4;

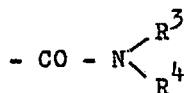
25 un resto 1,3-dioxolanilalquilo, tetrahidrofurilalquilo, tetrahidropiranilalquilo, oxetanilalquilo, 1,3-oxatiolanilalquilo, 1,4-ditiolanilalquilo, 1,4-dioxaspiro[4,5]decanilo, oxiranilalquilo, piperidinilalquilo, tetrahidropiridinilalquilo ó aziridinilalquilo donde el resto alquilo contiene 1 hasta 4, preferentemente 1 ó 2

30 átomos de carbono y que pueden llevar 1 ó 2 sustituyentes de la se-

rie alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metilo y etilo, fenilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metoxi y etoxi; y

5 R^1 significa hidrógeno, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, que puede estar sustituido por hidróxi ó ciano, ó alilo y

R^2 tiene los significados anteriormente indicados para R y además significa hidrógeno, 1- β -tetra-O-acetil-D-glucosilo, 1- β -D-glucosilo, tetrahidropiridinilo, morfolino, piperidino, 10 alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, benciloxi, en caso dado sustituido por halógeno, preferentemente cloro, tetrahidropiranioloxi, tetrahidrofuraniloxi, hidroxiloxi, amino, alquil- y dialquilamino, con 1 hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, preferentemente y metilo y etilo, alcocarbonilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, 15 en el resto alquilo, preferentemente metoxi- y etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo ó un grupo de fórmula



donde

20 R^3 tiene los significados indicados para R^1 y

R^4 significa hidrógeno, un resto alquilo con 1 hasta 10, especialmente 1 hasta 6 átomos de carbono, que puede llevar 1 ó 2 sustituyentes de la serie halógeno, preferentemente cloro, hidroxiloxi, mercapto, ciano, trifluormetilo, alcoxi con 1 hasta 6 átomos de carbono, especialmente metoxi y etoxi, aliloxi, 25 fenoxi, amino, alquil- y dialquilamino con 1 hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, especialmente metilamino, dimetilamino, donde los mencionados grupos alquilamino pueden estar sustituidos por -OH, alcocarbonilo con 1 hasta 4 áto-

5 mos de carbono en el resto alquilo, cicloalquilo con 3 hasta 6 átomos de carbono en el ciclo, preferentemente cicloalquilmetilo y cicloalquiletilo; un resto cicloalquilo mono- ó biccíclico con 3 hasta 7 átomos de carbono, que puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes de la serie alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo y etilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metoxi y etoxi, hidroxí, amino, alquil- y dialquilamino con 1 hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, especialmente metil- y dimetil-

10 amino; hidroxí, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metoxi y etoxi, amino, alquil- y dialquilamino con 1 hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, especialmente metilo y etilo, y, además

15 R^1-R^2
ó
 R^3-R^4 bajo inclusión del átomo de nitrógeno con el cual están enlazados forman un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazinilo-4, hexametilnamino, isoxazolinilo-2 ó tetrahidroisoxazinilo-2, que puede llevar 1 hasta 2 sustituyentes de la serie alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, que puede estar sustituido por hidróxi.

20

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en

detalle:

1-N-metoxicarbonil-sisomicina

25 1-N-etoxicarbonil-sisomicina

1-N-propoxicarbonil-sisomicina,

1-N-isopropoxicarbonil-sisomicina

1-N-butoxicarbonil-sisomicina

1-N-sec.-butoxicarbonil-sisomicina

30 1-N-terc.-butoxicarbonil-sisomicina

- 1-N-isobutoxicarbonil-sisomicina
1-N-pentiloxicarbonil-sisomicina
1-N-(2,2-dimetilpropoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(3-metilbutoxicarbonil)-sisomicina
5 1-N-deciloxicarbonil-sisomicina
1-N-(2-cloroetoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(4-clorobutoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-metoxietoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,3-dimetoxi-propoxicarbonil)-sisomicina
10 1-N-(2-hidroxi-etoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,2-dimetoxietoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-dimetilaminoetoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-ciclopentiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-ciclohexiloxicarbonil)-sisomicina
15 1-N-(ciclopropilmetoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(benciloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(aliloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(propargiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-fenoxietoxicarbonil)-sisomicina
20 1-N-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(tetrahidrofuril-2-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(fenoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(4-nitrofenoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(1,2,5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosil-3-carbonil)-
25 sisomicina
1-N-(2,3-dihidroxi-propiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(1,3-dihidroxi-2-propiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(3,4-dihidroxi-butiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(4,5-dihidroxi-pentiloxicarbonil)-sisomicina
30 1-N-(5,6-dihidroxi-hexiloxicarbonil)-sisomicina

- 1-N-(2-amino-3-hidroxi-propiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(3-amino-2-hidroxi-propiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,3-diaminopropiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(1,3-diamino-2-propiloxicarbonil)-sisomicina
5 1-N-(2-hidroxi-3-mercapto-propiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,3-dimercapto-propiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-amino-2-metil-etoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(3-amino-propoxicarbonil)-sisomicina
10 1-N-(2-metilamino-etoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(1,3-dioxolan-2-on-4-il-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-metil-1,3-dioxolan-4-il-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-fenil-1,3-dioxolan-4-il-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il-metoxicarbonil)-sisomicina
15 1-N-(1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-2-il-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-2-etoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-3-propiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-4-butiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,2-dimetil-1,3-oxatiolan-4-il-metoxicarbonil)-sisomicina
20 1-N-(2,2-dimetil-1,3-ditiolan-4-il-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-tetrahidropiraniil-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-metoxi-tetrahidropiran-3-il-oxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-metoxi-tetrahidrofuran-3-il-oxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2,5-dimetoxi-tetrahidrofuran-3-il-oxicarbonil)-sisomicina
25 1-N-(oxiran-2-il-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-etil-oxetan-2-il-metoxicarbonil)-sisomicina
1-N-(2-metoxiciclohexaniiloxicarbonil)-sisomicina
1-N-carbamoil-sisomicina
1-N-(metilcarbamoil)-sisomicina
30 1-N-(dimetilcarbamoil)-sisomicina

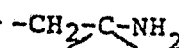
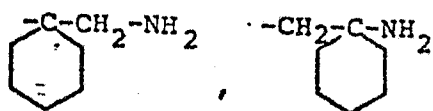
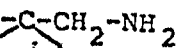
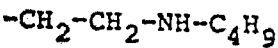
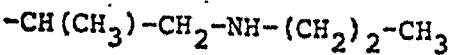
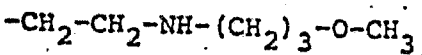
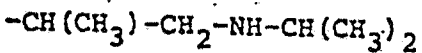
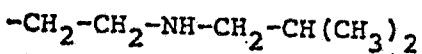
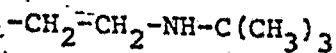
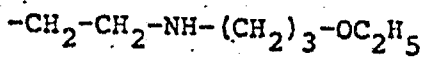
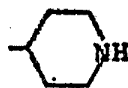
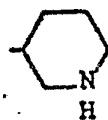
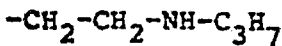
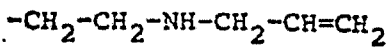
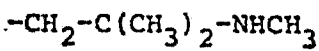
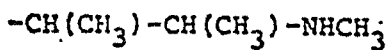
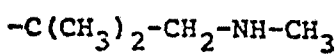
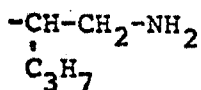
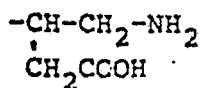
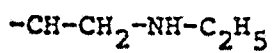
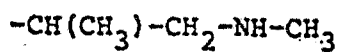
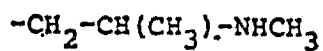
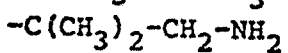
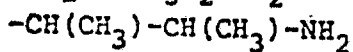
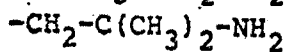
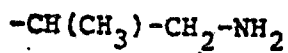
- 1-N-(etilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(N-etil-N-metilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(propilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(N-metil-N-propilcarbamoil)-sisomicina
5 1-N-(isopropilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(dipropilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(butilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(terc.-butilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(isobutilcarbamoil)-sisomicina
10 1-N-(sec.-butilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(pentilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(terc.-pentilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(hexilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(2-etilhexilcarbamoil)-sisomicina
15 1-N-(decilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(metoximetilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(etoximetilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(propoximetilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(hexilmetilcarbamoil)-sisomicina
20 1-N-(2-metoxietilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(2-cloroetilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(ciclohexilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(fenilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(4-metoxifenilcarbamoil)-sisomicina
25 1-N-(metoxicarbonilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(etoxicarbonilcarbamoil)-sisomicina
1-N-fenoxicarbonilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(etoxicarbonilmetilcarbamoil)-sisomicina
1-N-(1- β -D-tetra-O-acetilglucoxilcarbamoil)-sisomicina
30 1-N-(1- β -D-glucosilcarbamoil)-sisomicina

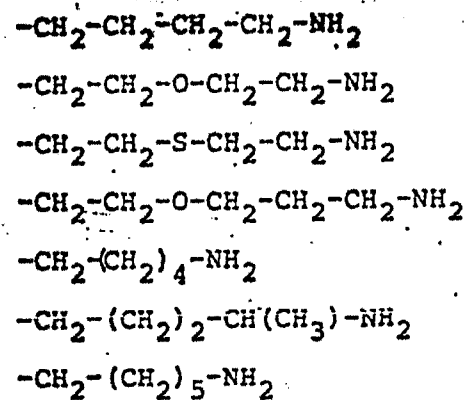
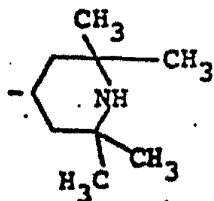
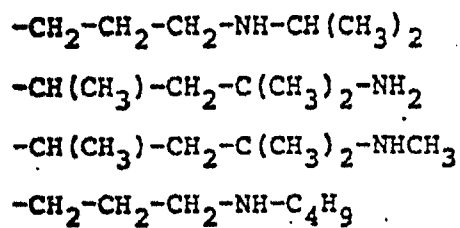
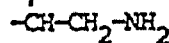
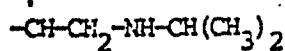
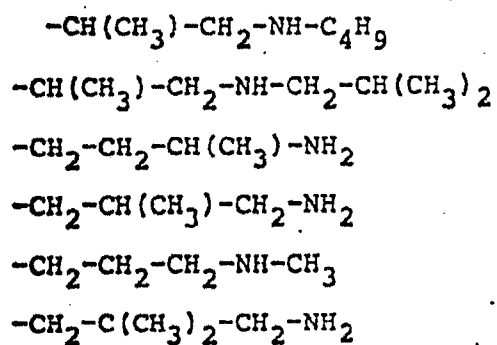
- 1-N-(2-hidroxietyl-metil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(2-hidroxi-propil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(bis- $\sqrt{2}$ -hidroxi-propil $\sqrt{7}$ -carbamoil)-sisomicina
1-N-(3-hidroxi-butyl-carbamoil)-sisomicina
5 1-N-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etyl-carbamoil)-sisomicina
1-N-(1,1-bis- $\sqrt{7}$ -hidroxi-metil $\sqrt{7}$ -etyl-carbamoil)-sisomicina
1-(1,1-bis-(hidroxi-metil)-2-hidroxi-etyl-carbamoil)-sisomicina
1-N-(alil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(dialil-carbamoil)-sisomicina
10 1-N-(propargil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(2,2-dimetoxi-etyl-carbamoil)-sisomicina
1-N-(2-hidroxi-3-aliloksi-propil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(carbamidometil-metil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(2-dimetil-amino-etyl-carbamoil)-sisomicina
15 1-N-(2-dietyl-amino-etyl-carbamoil)-sisomicina
1-N-(3-dimetil-amino-propil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(3-dietyl-amino-propil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(1-etoxicarboni-etyl-carbamoil)-sisomicina
1-N-(N-ciclohexil-N-metil-carbamoil)-sisomicina
20 1-N-(N-ciclohexil-N- $\sqrt{2}$ -hidroxi-etyl $\sqrt{7}$ -carbamoil)-sisomicina
1-N-(N-ciclohexil-N- $\sqrt{2}$ -hidroxi-propil $\sqrt{7}$ -carbamoil)-sisomicina
1-N-(ciclohexil-metil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(pirrolidino-carbonil)-sisomicina
1-N-(piperidino-carbonil)-sisomicina
25 1-N-(morfolino-carbonil)-sisomicina
1-N-(1-metil-4-piperazinil-carbonil)-sisomicina
1-N-(1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-etyl $\sqrt{7}$ -4-piperazinil-carbonil)-sisomicina
1-N-(1-hexametileno-amino-carbonil)-sisomicina
1-N-(dimetil-amino-carbonil)-sisomicina
30 1-N-(\sqrt{N} -hidroxi-etyl-N-metil-amino $\sqrt{7}$ -carbamoil)-sisomicina

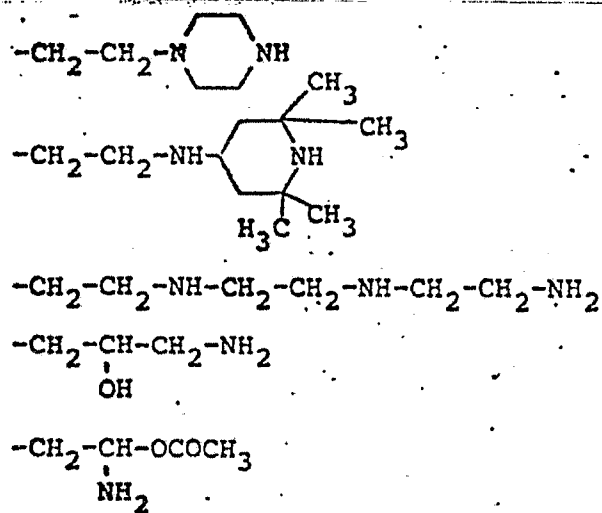
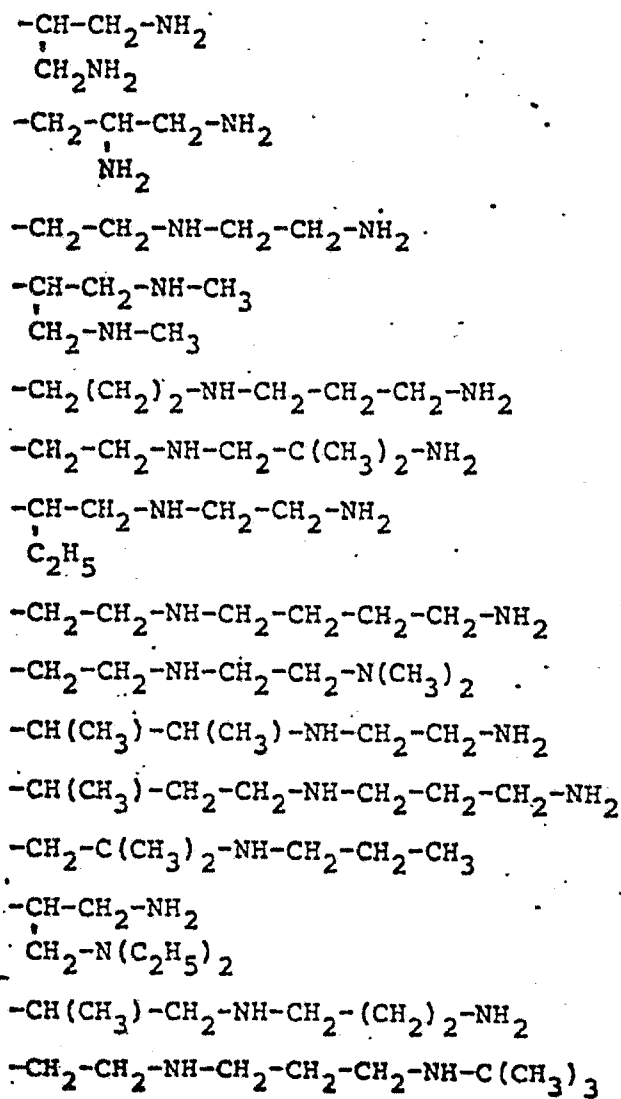
- 1-N-(morfolino-carbamoil)-sisomicina
1-N-(hidroxi-carbamoil)-sisomicina
1-N-(N-metoxi-carbamoil)-sisomicina
1-N-(N-metoxi-N-metil-carbamoil)-sisomicina
5 1-N-(etoxi-carbamoil)-sisomicina
1-N-(N-etoxi-N-etil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(propoxi-carbamoil)-sisomicina
1-N-(N-etoxi-N-propil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(butoxi-carbamoil)-sisomicina
10 1-N-(terc.-butoxi-carbamoil)-sisomicina
1-N-(ciclohexiloxi-carbamoil)-sisomicina
1-N-(benciloxi-carbamoil)-sisomicina
1-N-(4-clorobenciloxi-carbamoil)-sisomicina
1-N-(2,6-diclorobenciloxi-carbamoil)-sisomicina
15 1-N-(2-dietilaminoetoxi-carbamoil)-sisomicina
1-N-(2-isoxazolinilcarbonil)-sisomicina
1-N-(2-tetrahidroisoxazinilcarbonil)-sisomicina
1-N-(3-cianopropil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(3-cloropropil-carbamoil)-sisomicina
20 1-N-(cianmetil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(2,2,2-trifluoretal-carbamoil)-sisomicina
1-N-(N-metil-N-cianmetil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(bis-cianmetil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(aminocarbamoil)-sisomicina
25 1-N-(2,2-sietoxietil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(2-hidroxi-etiloxi-carbonil-amino-carbamoil)-sisomicina
1-N-(D-gluconamido-carbamoil)-sisomicina
1-N-(metoxicarbonil-carbamoil)-sisomicina
1-N-(aliloxicarbonil-carbamoil)-sisomicina
30 1-N-(1-etoxicarboniletal-carbamoil)-sisomicina

- 1-N-(N-metil-N-morfolinocarbonil-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(alofanil)-sisomicina
 1-N-(2-etoxicarbonilaminoetil-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(N-metil-N-aminocarbonilmetil-carbamoil)-sisomicina
 5 1-N- $\overline{4}$ -(2-hidroxi-etil)-alofanil $\overline{7}$ -sisomicina
 1-N-(2-ureidoetil-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(2-tetrahidropirani-loxi-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(2,2-dimetil-1,3-dioxil-anil-5-metil-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(1,4-dioxa-espiro $\overline{4,5}$ decan-2-il-metil-carbamoil)-sisomicina
 10 1-N-(2-tetrahidrofurilmetil-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(2,3-dihidroxi-propil-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(2-hidroxi-etil-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(2-hidroxi-3-metoxi-propil-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(2-aminoetil-carbamoil)-sisomicina
 15 1-N-(2-morfolinoetil-carbamoil)-sisomicina
 1-N-(1-metilpiperidinil-4-metil-carbamoil)-sisomicina
 1-N- $\overline{3}$ -(aziridinil-1)-propil-carbamoil $\overline{7}$ -sisomicina
 1-N-(4-piperidino-3-hidroxi-but-il-carbamoil)-sisomicina
 1-N- $\overline{3}$ -bis-(2-hidroxi-etil)-aminopropil-carbamoil $\overline{7}$ -sisomicina
 20 1-N- $\overline{2}$ -(N-2-hidroxi-etil-N-metil-amino)-etil-carbamoil $\overline{7}$ -sisomicina
 1-N-(2-hidroxi-3-dietilaminopropil-carbamoil)-sisomicina
 1-N- $\overline{3}$ -(4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridinil)-propil-carbamoil $\overline{7}$ -sisomicina.

Otras sustancias activas según la presente invención
 25 son los derivados de 1-N-aminoalcoxicarbonilo de la sisomicina,
 mencionados a continuación como ejemplo que por lo tanto también
 en el átomo 1-N llevan un grupo -CO-A, donde A está por OR. Para
 mejor claridad y apreciación se representa solo el sustituyente R:





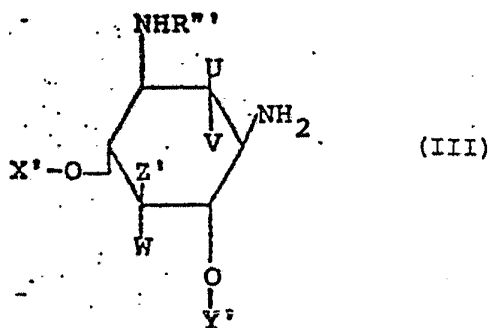


Como ulteriores antibióticos según la presente invención sean mencionados:

- 1-N-hidroxicarbamoil-gentamicina A
- 1-N-hidroxicarbamoil-gentamicina B
- 5 1-N-hidroxicarbamoil-gentamicina B₁
- 1-N-hidroxicarbamoil-gentamicina C₁
- 1-N-hidroxicarbamoil-gentamicina C_{1a}
- 1-N-hidroxicarbamoil-gentamicina C₂
- 1-N-hidroxicarbamoil-gentamicina C_{2a}
- 10 1-N-hidroxicarbamoil-gentamicina C_{2b}
- 1-N-hidroxicarbamoil-gentamicina X₂
- 1-N-hidroxicarbamoil-verdamicina
- 1-N-hidroxicarbamoil-tobramicina
- 1-N-hidroxicarbamoil-antibiótico G-418
- 15 1-N-hidroxicarbamoil-antibiótico 66-40B
- 1-N-hidroxicarbamoil-antibiótico 66-40D
- 1-N-hidroxicarbamoil-antibiótico JI-20A
- 1-N-hidroxicarbamoil-antibiótico JI-20B
- 1-N-hidroxicarbamoil-antibiótico G 52
- 20 1-N-hidroxicarbamoil-mutamicina 1
- 1-N-hidroxicarbamoil-mutamicina 2
- 1-N-hidroxicarbamoil-mutamicina 4
- 1-N-hidroxicarbamoil-mutamicina 5
- 1-N-hidroxicarbamoil-mutamicina 6
- 25 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-gentamicina A
- 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-gentamicina B
- 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-gentamicina B₁
- 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-gentamicina C₁
- 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-gentamicina C_{1a}
- 30 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-gentamicina C₂

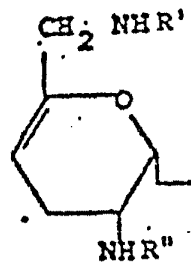
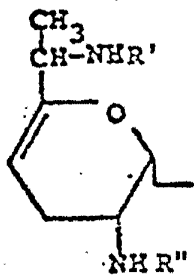
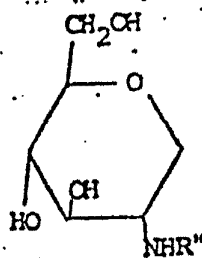
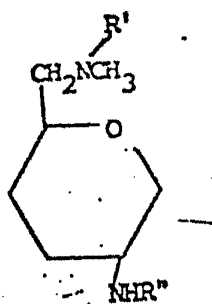
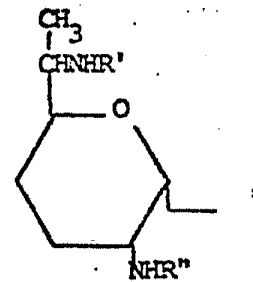
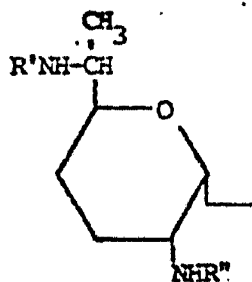
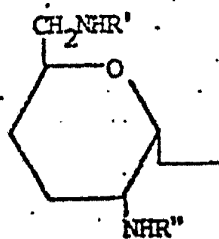
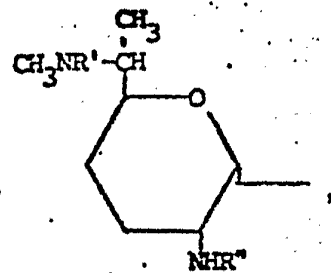
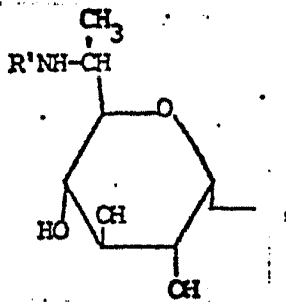
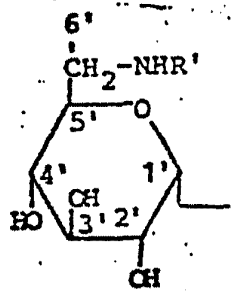
- 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-gentamicina C_{2a}
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-gentamicina C_{2b}
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-gentamicina X₂
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-verdamicina
 5 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-tobramicina
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-antibiótico G-418
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-antibiótico 66-40B
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-antibiótico 66-40D
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-antibiótico JI-20A
 10 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-antibiótico JI-20B
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-antibiótico G 52
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-mutamicina 1
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-mutamicina 2
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-mutamicina 4
 15 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-mutamicina 5
 1-N-(2-amino-etoxicarbonil)-mutamicina 6.

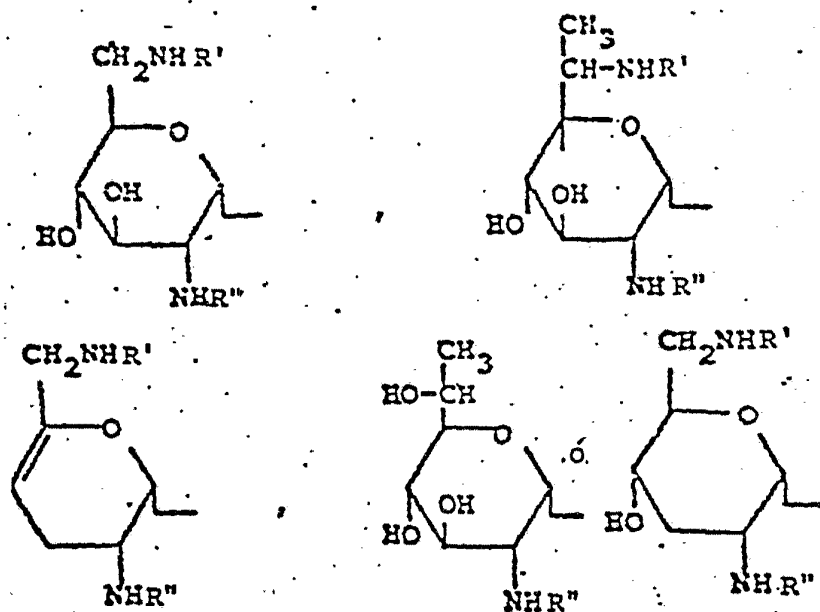
Asimismo se ha descubierto que se obtiene los derivados del 1-N-4,6-di-O-(amino-glicosil)-1,3-diamino-ciclitol de fórmula I, si un compuesto de fórmula III



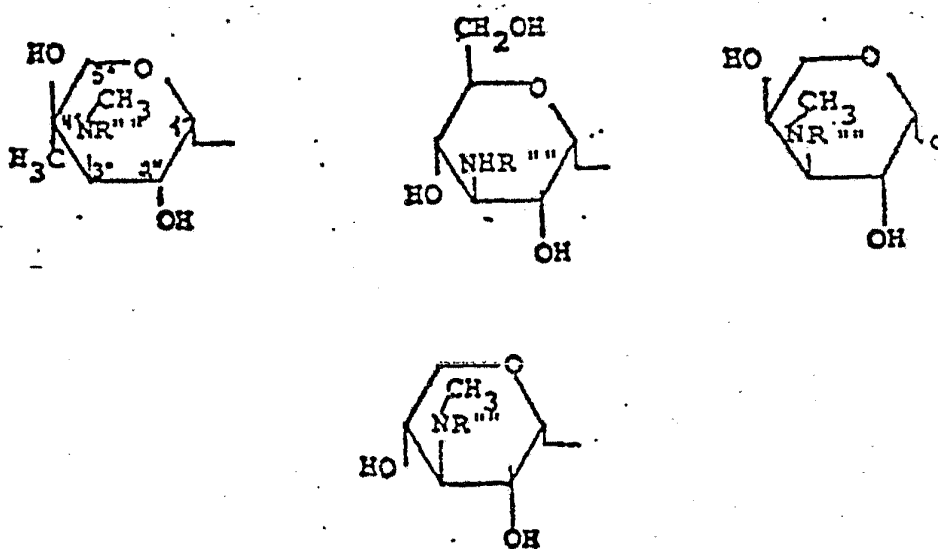
donde

X' significa un resto





e Y' significa un resto



U, V, W significan hidrógeno ó hidroxí y

Z' significa hidrógeno, hidroxí ó $-NHR^V$

donde

R', R'', R''', R'''' y R^V significan hidrógeno ó grupos protectores amino fácilmente dissociables, ó sus sales, que contienen un resto ácido inorgánico ú orgánico, en forma en sí conocida se hacen reaccionar con un agente de acilación de fórmula IV



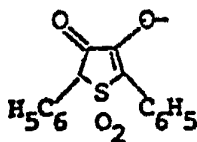
10 donde

A' tiene el significado arriba indicado para A con la excepción de que en A los grupos amino libres en caso dado existentes están bloqueados con los grupos protectores amino usuales, tal y como se conocen por ejemplo, por la literatura Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo XV/1, páginas

46 - 305, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, preferentemente,

sin embargo, el grupo protector nitrofenil-sulfenilo y

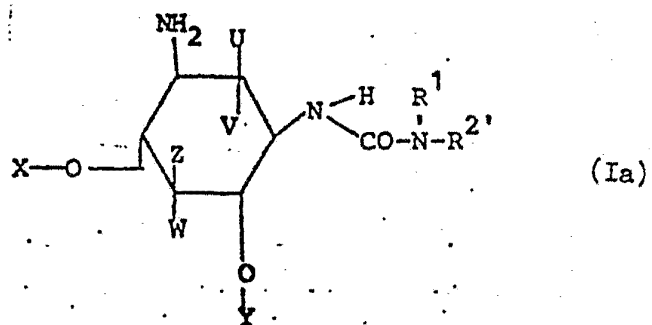
E significa halógeno, preferentemente Cl ó Br, N₃, -CO-O-R^x donde -OR^x tiene el significado arriba indicado para A', fenoxi, 4-nitrofenoxi, 2,4,5-triclorofenoxi ó



y el preparado se elabora en la forma usual, en caso dado bajo disociación de los grupos protectores a los compuestos de fórmula I ó bien éstos se transforman en sus sales farmacéuticamente utilizables.

25

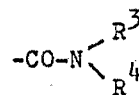
Además se obtienen los compuestos de fórmula Ia



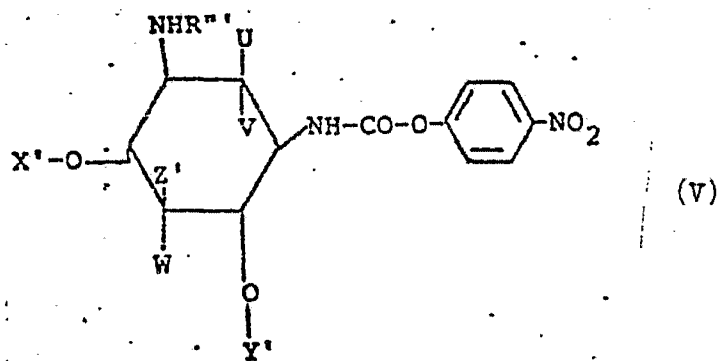
donde

X, Y, U, V, W, Z y R^1 tienen los significados arriba indicados y
 R^2 tiene el significado de R^2 arriba señalado, ex-
 cepto alcóxicarbonilo y

5



sí un compuesto de fórmula V.



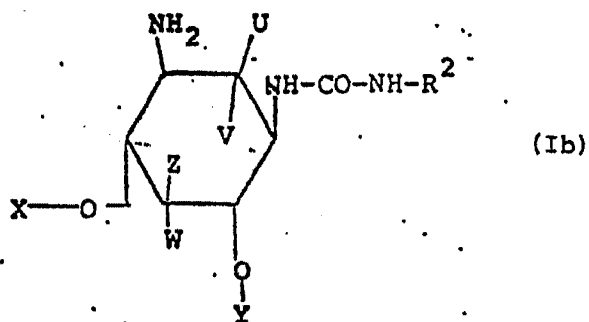
donde

X', Y', U, V, W y Z' tienen los significados arriba indicados se
 10 hacen reaccionar con una amina de fórmula VI



donde R^1 y $R^{2'}$ tienen el significado arriba indicado,
 los grupos protectores se disocian y, en caso dado, los derivados
 de 1-N-4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,4-diamino-ciclitol se transforman
 por reacción con ácidos adecuados en sus sales farmacéuticamente
 5 utilizables.

Se obtienen, además, los compuestos de fórmula Ib



donde
 X, Y, U, V, W, Z y R^2 tienen el significado arriba indicado, si
 10 los compuestos de fórmula III se hacen reac-
 cionar con un isocianato de fórmula VII



donde R^2 tiene el significado arriba indicado,
 los grupos protectores se disocian y, en caso dado, los derivados
 15 de 1-N-4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diamino-ciclitol se transforman
 por reacción con ácidos adecuados en sus sales farmacéuticamente
 utilizables.

Bajo grupos protectores facilmente disociables se
 entienden aquellos que se emplean en la síntesis de péptidos para la
 20 protección de los grupos amino y que se pueden volver a retirar me-
 diante hidrólisis cuidadosa, hidrogenólisis cuidadosa ó reacciones

de desplazamiento nucleófilas bajo obtención del grupo 1-N-acilo introducido y sin influenciar el armazón del 4,6-di-O-(aminoglicoxil)-1,3-diamino-ciclitol. Se conocen varios de éstos grupos protectores (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo XV/1, páginas 46-305, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1974).

5

Según la fórmula III puede estar bloqueado uno, pero también excepto 1-N todos los átomos de nitrógeno; además es posible partir de los 4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diamino-ciclitoles libres ó bien de sus sales de adición de ácido.

10

Como grupos N-protectores R', R'', R''', R''', R^v sean mencionados, por ejemplo, los siguientes restos:

o-nitrofenilsulfenilo,

2,4-dinitrofenilsulfenilo

pentaclorofenilsulfenilo

15

tritilsulfenilo

carbобенzoxi

ftaloilo

terc.-butoxicarbonilo y

trifluoracetilo.

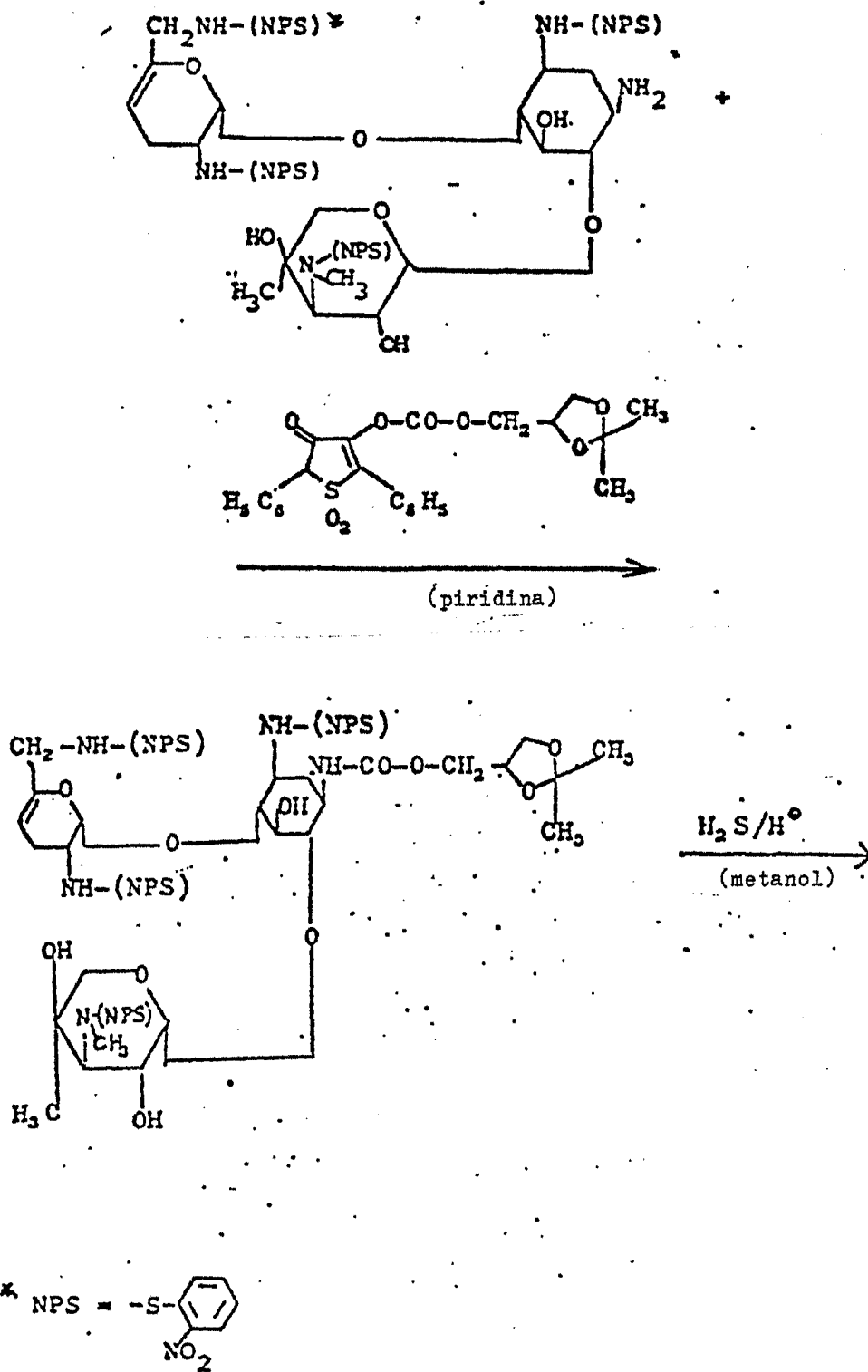
20

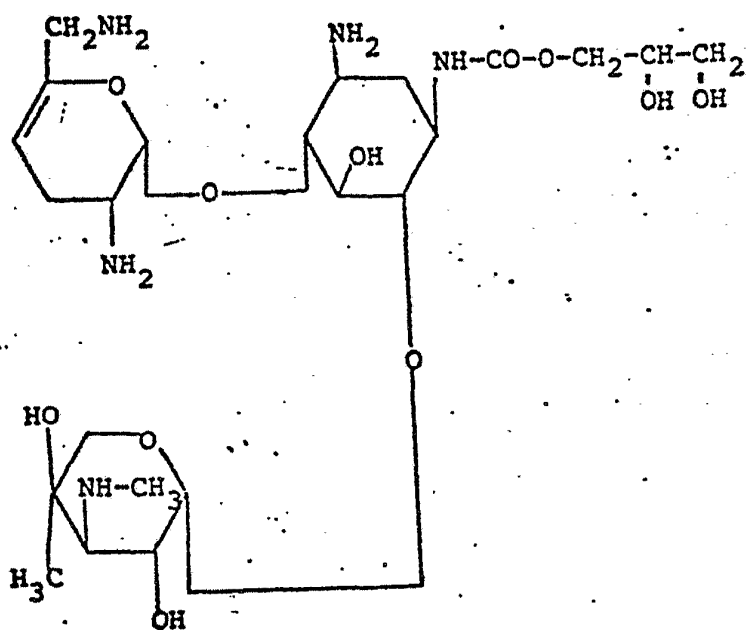
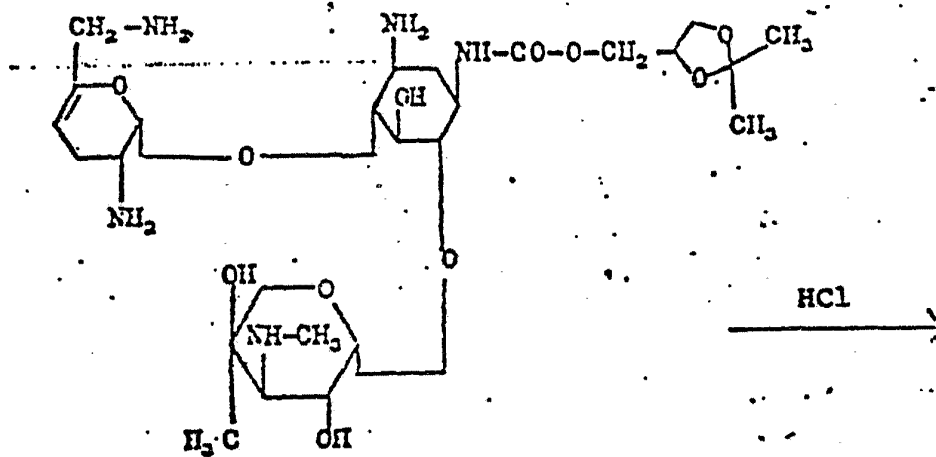
Sorprendentemente muestran los derivados de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, con buena compatibilidad un efecto superior contra las cepas de bacterias resistentes que los compuestos conocidos por el actual estado de la técnica. Las sustancias de la presente invención representan por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

25

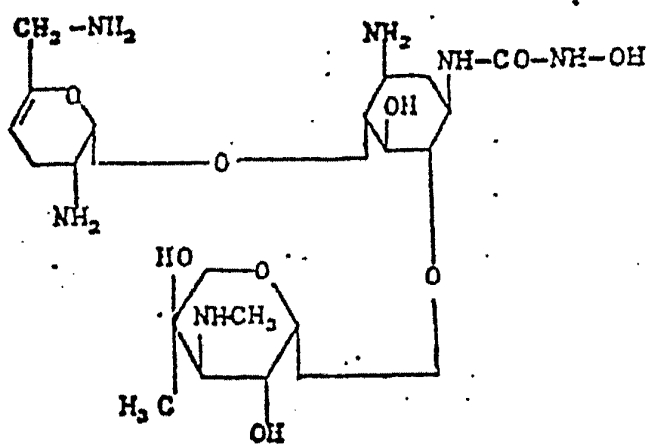
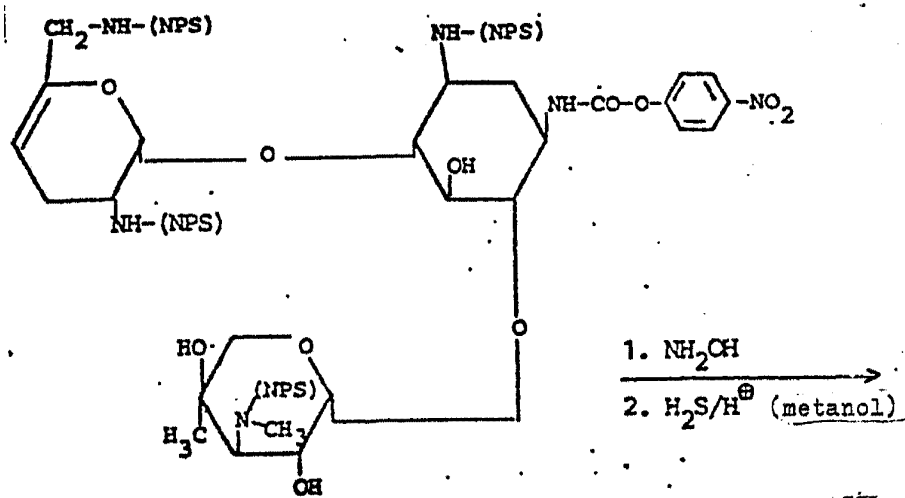
Empleando 2', 3, 3'', 6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina y 1,1-dióxido de 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metoxi-carboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno como productos de partida se puede representar el desarrollo de reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:

30

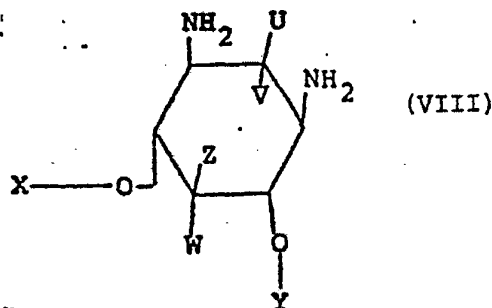




Empleando 2', 3, 3'', 6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-l-N-(p-nitrofenoxicarbonil)-sisomicina e hidroxilamina como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Los 4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diamino-ciclitoles
empleados como productos de partida para la derivatización de fórmula
VIII



5 donde X, Y, U, V, Z y W tienen los significados arriba indicados,
yá son conocidos (véanse, por ejemplo, las publicaciones alemanas
DOS 2 437 160 y 2 552 799) ó se pueden obtener según procedimientos
conocidos.

10 Preferentemente se emplean en el procedimiento para
la obtención de los derivados de 1-N-4,6-di-O-(aminoglicosil-1,3-
diamino-ciclitol según la presente invención aquellos derivados
N-prottegidos según la fórmula III y V donde
R^I, R^{II}, R^{III}, R^{IV} y R^V significan grupos protectores sulfenilo del
tipo -SR⁵, donde R⁵ significa fenilo, fenilo sustituido, di- ó tri-
15 fenilmetilo.

Para la obtención de tales 4,6-di-O-(aminoglicosil)-
1,3-diaminociclitoles protegidos se hacen reaccionar, según un nuevo
procedimiento (solicitud de patente alemana P 2 726 197.8) los com-
puestos de fórmula VIII con unos 3 hasta unos 4 equivalentes de un
20 compuesto de fórmula IX



donde R^5 tiene el significado arriba indicado y G significa halógeno ó un grupo de salida usual en las reacciones de sulfenilización en un disolvente inerte a temperaturas entre -30°C y $+50^{\circ}\text{C}$, en presencia de una base, y el producto de reacción se elabora en la forma usual.

5 Como ejemplos de tales compuestos protegidos sean mencionados:

2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina

2',3,3'',6'-tetra-N-(2,4-dinitrofenilsulfenil)-sisomicina

2',3,3'',6'-tetra-N-(pentaclorofenilsulfenil)-sisomicina

10 2',3,3'',6'-tetra-N-(tritilsulfenil)-sisomicina

2',3,3'',6'-tetra-N-(butoxicarbonil)-sisomicina

2',3,3'',6'-tetra-N-(trifluoracetil)-sisomicina.

Los productos de partida de fórmulas IV y VII empleados como agentes de acilación, son conocidos ó se pueden obtener según procedimientos en principio conocidos. Así se pueden obtener
15 los 1,1-dióxidos de 4-aciloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno empleados, por ejemplo, por calentamiento de 5,5-dióxido de 4,6-difenil-tieno[3,4-d][1,3]dioxol-2-ona (véase Angew. Chem. 88, 480 (1976)) con alcoholes ó aminas en disolventes inertes tales como
20 tolueno ó acetonitrilo.

Los (o-nitrofenilsulfenil-aminoalquil)-(p-nitrofenil)-carbonatos empleados se obtienen por reacción de los (o-nitrofenilsulfenil)-aminoalcoholes con clorocarbonato de p-nitrofenilo en presencia de un aceptor de ácido, tal como, por ejemplo,
25 trietilamina, en diluyentes inertes, tales como diclorometano ó acetonitrilo.

Como ejemplos de agentes de acilación sean mencionados:

Clorocarbonato de metilo

30 clorocarbonato de etilo

	clorocarbonato de propilo
	clorocarbonato de isopropilo
	clorocarbonato de ciclohexilo
	clorocarbonato de 2,2,2-tricloroetilo
5	clorocarbonato de 2-bromoetilo
	clorocarbonato de 4-nitrofenilo
	terc.-butoxicarbonilazida
	pirocarbonato de dimetilo
	pirocarbonato de dietilo
10	pirocarbonato de di-terc.-butilo
	metoxicarbamidato de fenilo
	N-metoxi-N-metil-carbamidato de 2,4,5-triclorofenilo
	cloruro dimetilcarbámico
15	1,1-dióxido de 4-dietilaminocarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro- tiofeno
	1,1-dióxido de 4-bencilaminocarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro- tiofeno
	metilisocianato
	etilisocianato
20	propilisocianato
	isopropilisocianato,
	butilisocianato
	isobutilisocianato
	pentilisocianato
25	hexilisocianato
	metoximetilisocianato
	etoximetilisocianato
	propoximetilisocianato
	hexiloximetilisocianato
30	2-metiloxietilisocianato

2-cloroetilisocianato

ciclohexilisocianato

fenilisocianato

4-metoxifenilisocianato

5 metoxicarbonilisocianato

etoxicarbonilisocianato

fenoxicarbonilisocianato

isocianatoacetato de etilo

1- β -isocianato-tetra-O-acetil-D-glucosa.

10 Como ejemplos de nuevos agentes de acilación sean mencionados:

1,1-dióxido de 4-dietilaminocarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno

15 1,1-dióxido de 4-bencilaminocarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno

1,1-dióxido de 4-metoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno

1,1-dióxido de 4-etoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno

20 1,1-dióxido de 4-propoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno

1,1-dióxido de 4-isopropoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno

25 1,1-dióxido de 4-butoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno

1,1-dióxido de 4-ciclohexiloxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno

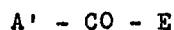
1,1-dióxido de 4-ciclopropilmetoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno

30 1,1-dióxido de 4-benciloxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-

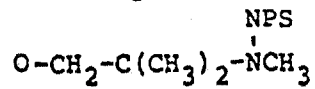
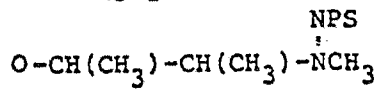
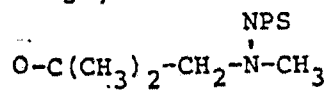
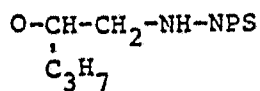
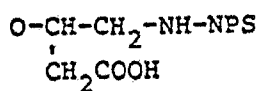
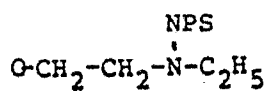
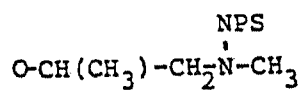
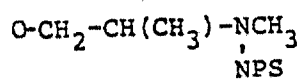
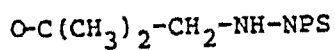
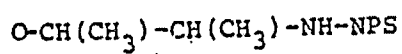
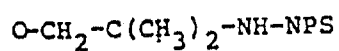
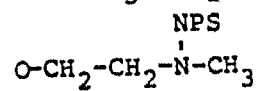
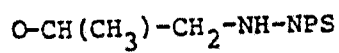
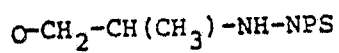
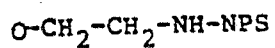
- tiofeno
- 1,1-dióxido de 4-aliloxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-
tiofeno
- 5 1,1-dióxido de 4-propargiloxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-
dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(2-fenoxietoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-2,3-
dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolanil-4-metoxicarboniloxi)-
3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno
- 10 1,1-dióxido de 4-(tetrahidrofuril-2-metoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-
difenil-2,3-dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(tetrahidropiranyl-2-metoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-
difenil-2,3-dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(1,2,5,6-di-O-isopropiliden- α ,D-glucofuranosil-3-
15 carboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-isobutoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-
tiofeno
- 1,1-dióxido de 4-terc.-butoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-
dihidrotiofeno
- 20 1,1-dióxido de 4-sec.-butoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-
dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-2,3-
dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(4-clorobutoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-2,3-
25 dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-pentiloxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-
tiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(3-metil-butoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-2,3-
dihidrotiofeno
- 30 1,1-dióxido de 4-(2,2-dimetil-propoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-

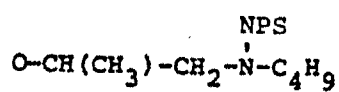
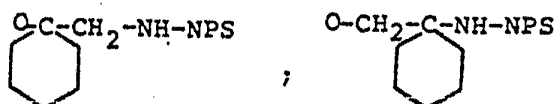
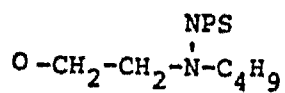
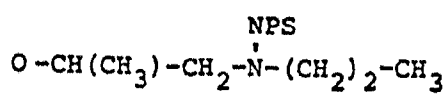
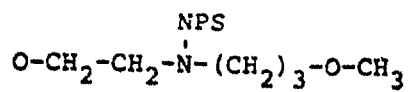
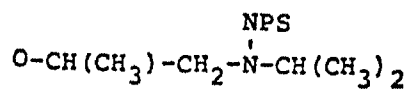
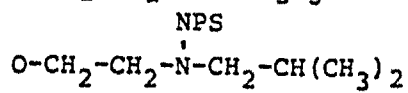
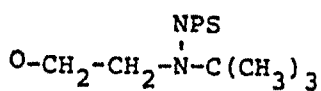
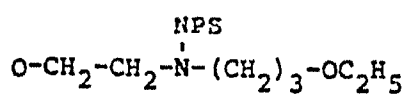
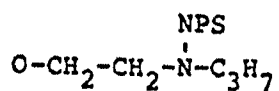
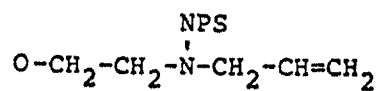
- 2,3-dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-heptiloxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-
tiofeno
- 5 1,1-dióxido de 4-deciloxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-
tiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(2-metoxi-etoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-2,4-
dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(2,3-dimetoxi-propoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-
2,3-dihidrotiofeno
- 10 1,1-dióxido de 4-(2-hidroxi-etoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-
2,3-dihidrotiofeno
- 1,1-dióxido de 4-(2,2-dimetoxi-etoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-
2,3-dihidrotiofeno
- 4-(2-dimetilaminoetoxicarboniloxi)-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-
15 tiofeno
- 1,1-dióxido de 4-ciclopentiloxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-
dihidrotiofeno.

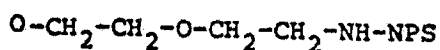
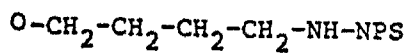
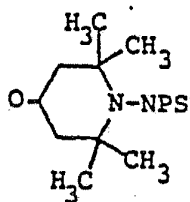
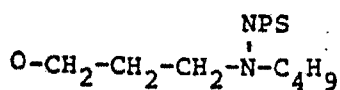
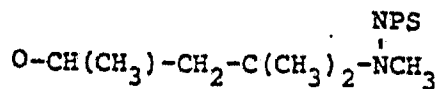
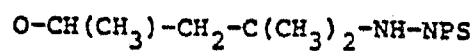
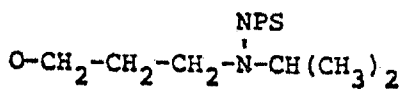
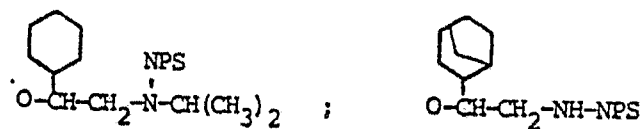
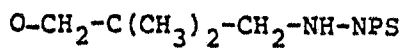
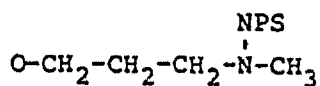
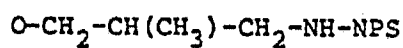
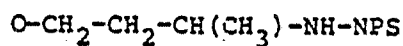
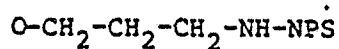
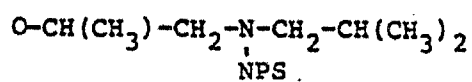
A continuación se mencionan nuevos agentes de acila-
ción de fórmula IV, en los cuales las funciones amino existentes
20 están bloqueadas por el grupo protector o-nitrofenilsulfenilo (NPS).
Estos nuevos compuestos corresponde a la fórmula

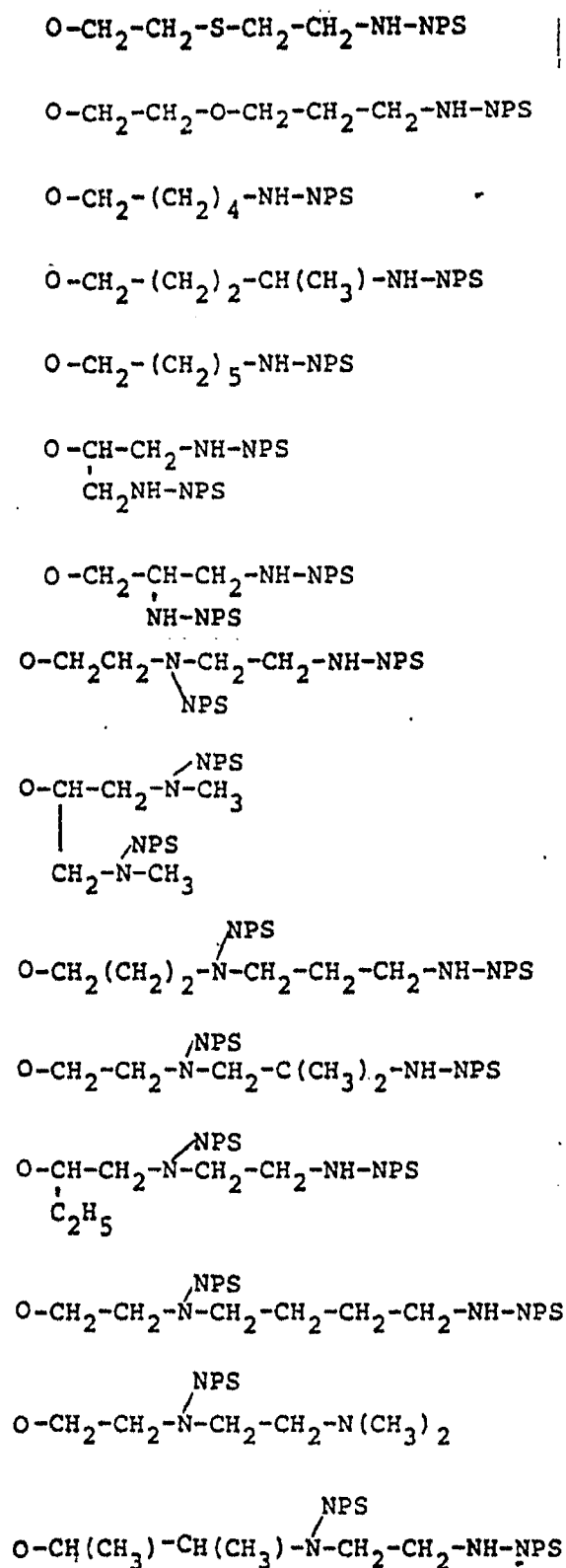


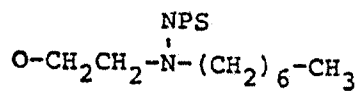
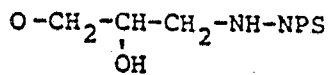
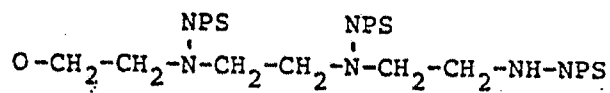
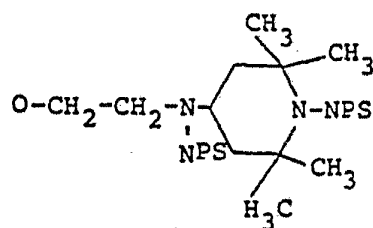
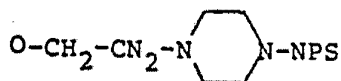
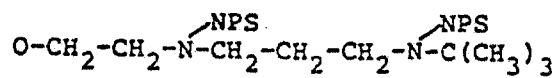
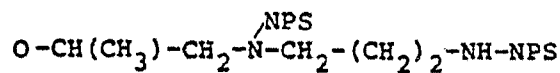
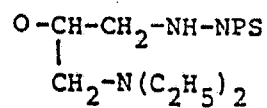
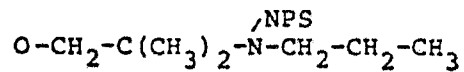
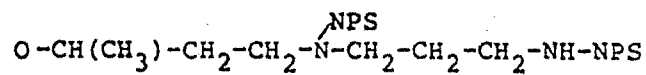
donde E significa p-nitrofenoxi. A' puede tener, por ejemplo, el
siguiente significado:

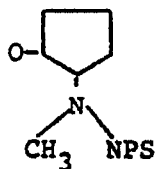
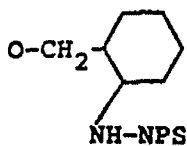
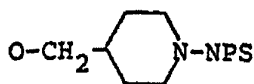
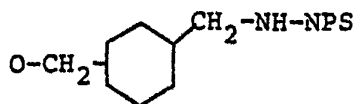
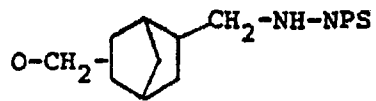












Los compuestos de fórmula V empleados como productos intermedios, son asimismo nuevos y se obtienen por acilación de los compuestos de fórmula III con cloroformiato de p-nitrofenilo según el procedimiento descrito en ésta solicitud.

5

Los compuestos amino de fórmula VI son conocidos.

Como ejemplos sean mencionados:

Amoniaco

metilamina

dimetilamina

10

	etilamina
	etilmetilamina
	dietilamina
	propilamina
5	metilpropilamina
	dipropilamina
	butilamina
	isobutilamina
	terc.-butilamina
10	sec.-butilamina
	pentilamina
	terc.-pentilamina
	2-etilhexilamina
	decilamina
15	2-hidroxietilamina
	2-metilaminoetanol
	1-amino-2-propanol
	bis-(2-hidroxiopropil)-amina
	4-amino-2-butanol
20	2-amino-2-metil-propanol
	2-amino-2-metil-1,3-propandiol
	2-amino-1-hidroxi-metil-1,3-propandiol
	2-metoxietilamina
	3-cloropropilamina
25	3-cianopropilamina
	3-metilaminopropannitrilo
	alilamina
	dialilamina
	propargilamina
30	2,2-dimetoxietilamina

	2-hidroxi-4-aliloxi-propilamina
	metilaminoacetamida
	1-amino-2-dimetilaminoetano
	1-amino-2-dietilaminoetano
5	1-amino-3-dimetilaminopropano
	1-amino-3-dietilaminopropano
	éster alaninético
	ciclohexilamina
	n-metilciclohexilamina
10	N-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilamina
	1-(ciclohexilamino)-2-propanol
	aminometilciclohexano
	pirrolidina
	piperidina
15	morfolina
	1-metil-piperazina
	1-(2-hidroxi-etil)-piperazina
	hexametilnamina
	N,N-dimetilhidrazina
20	N-hidroxi-etil-N-metil-hidrazina
	4-aminomorfolina
	hidroxilamina
	metoxiamina
	O,N-dimetilhidroxilamina
25	etoxiamina
	O,N-dietilhidroxilamina
	propoxiamina
	O-etil-N-propil-hidroxilamina
	butoxiamina
30	terc.-butoxiamina

ciclohexiloxiamina
benciloxiamina
4-clorobenciloxiamina
2,6-diclorobenciloxiamina
5 O-(2-dietilamino-etil)-hidroxilamina
isoxazolidina
tetrahidroisoxazolidina.

10 Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente tolueno, cloroformo, cloruro metilénico, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido dimetílico, los éteres, tales como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, piridina, los alcoholes tales como metanol y etanol así como sus mezclas.

15 Si se necesitan aceptores de ácido entonces se pueden emplear todos los aceptores de ácido orgánicos é inorgánicos usuales. Entre éstos se encuentran preferentemente los hidróxidos alcalinos y alcalino-terreos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico ó hidróxido cálcico, los carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos y alcalino-terreos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico y carbonato de calcio, óxido
20 cálcico, aminas terciarias, alifáticas y aromáticas, tales como trietilamina y N,N-dimetilanilina, así como las bases heterocíclicas tales como piridina y quinolina.

25 Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja a temperaturas desde unos -30°C hasta $+80^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre unos 0°C y unos $+25^{\circ}\text{C}$.

La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

30 En la realización del procedimiento de la presente

invención se hacen reaccionar 1 mol del compuesto de fórmula III
 con aproximadamente 1 hasta 3 moles, preferentemente 1,1 hasta 1,5
 moles de un compuesto de fórmula IV ó VII ó 1 mol del compuesto
 de fórmula V con aproximadamente 1 hasta 3 moles, preferentemente
 5 1,1 hasta 1,5 moles del compuesto de fórmula VI. Preferentemente
 se trabaja en piridina como diluyente a temperatura ambiente. A con-
 tinuación se disocian los grupos protectores y en la forma usual se
 sigue elaborando hacia el derivado 1-N libre y éste se transforma
 en caso dado en las sales farmacéuticamente utilizables. Empleando
 10 por ejemplo, el grupo protector o-nitrofenilsulfenilo, especialmente
 preferente, se efectua su separación cuidadosa con reagentes nucleó-
 filos, sulfurosos, tales como, por ejemplo, H₂S ó tiofenol.

Los compuestos de la presente invención son agentes
 antimicrobiales con un amplio espectro de eficacia y una especial
 15 eficacia contra las bacterias gram-negativas. Estas propiedades
 permiten su empleo como medicamento, especialmente para combatir
 las enfermedades provocadas por las bacterias en el ser humano y ani-
 males. Son bién adecuadas para la profilaxis y quemoterapia de in-
 fecciones locales y sistémicas, especialmente infecciones del sis-
 tema urogenital en la medicina humana y animal, provocada por bac-
 20 terias gram-negativas, por ejemplo, E. coli, Proteus, Klebsiella
 y Pseudomonas. Halos de inhibición en el ensayo con agar se encon-
 traron, por ejemplo, contra las siguientes cepas de bacterias en
 una concentración 100 microgram/ 1 cc:

25	Pseudomonas aerug.	5737
	Pseudomonas aerug.	F 41
	Klebsiella pneum.	2 Munich
	Klebsiella pneum.	1 Düsseldorf
	E. coli	Münster
30	E. coli	Neumann

El procedimiento para el tratamiento de las enfermedades provocadas por las bacterias se caracteriza porque los nuevos derivados 1-N se aplican al ser humano y animales que sufren de éstas enfermedades.

5 Por lo general depende la dosis de los compuestos de la invención a administrar de la edad y del peso del ser viviente, de la forma de administración, del tipo y de la gravedad de las infecciones bacteriales. La dosificación de los compuestos según la presente invención es por lo general similar a la dosificación de
10 los compuestos 1-N insustituídos. El margen de dosificación asciende desde 20 mg/día/ser humano hasta 2000 mg/día/ser humano, preferentemente a 100 mg - 500 mg/día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también topicamente en forma de ungüentos, cremas ó lociones. Ex-
15 cipientes farmacéuticos para éstas formulaciones comprenden el agua, aceite, grasas, poliésteres y polioles.

Como se muestra a continuación se caracteriza el procedimiento para la obtención de medicamentos que contienen los nuevos derivados 1-N-sisomicina, porque los nuevos compuestos se
20 mezclan con excipientes y/ó sustancias adicionales farmacéuticamente adecuadas.

Por lo general contienen los preparados topicales aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 3,0 g de los compuestos de la invención por 100 g de ungüento, crema ó loción. La adminis-
25 tración topical se efectua aproximadamente 2 hasta 5 veces por día.

Los medios antibacteriales de la invención se pueden presentar en forma líquida como soluciones ó suspensiones para su aplicación en oídos y ojos ó para la administración parenteral en forma de inyecciones intramusculares. Las soluciones ó suspensiones
30 inyectables se administran generalmente aplicando aproximadamente

1 hasta 15 mg de sustancia activa por kg de peso corporal en 2 hasta 4 dosis diarias en el organismo infectado. La dosis exacta depende de la clase de las infecciones, de la sensibilidad del germen infectador y de las características individuales del paciente.

5

Formulación 1

	<u>Tableta</u>	<u>de 10 mg</u>	<u>de 25 mg</u>	<u>de 100 mg</u>
10	a) 1-N-(2,3-dihidroxi-propiloxicarbonil)-sisomicina	10,50 ⁺ mg	26,25 ⁺ mg	105,00 ⁺ mg
	Lactosa	197,50 mg	171,27 mg	126,00 mg
	Fécula de maiz	25,00 mg	25,00 mg	35,00 mg
15	Polivinilpirrolidona	7,50 mg	7,50 mg	7,50 mg
	Estearato de magnesio	2,50 mg	2,50 mg	3,50 mg
	+ 5 % de exceso			
20	b) 1-N-(hidroxicarbamoil)-sisomicina	10,50 ⁺ mg	26,25 ⁺ mg	105,00 ⁺ mg
	Lactosa	197,50 mg	171,25 mg	126,00 mg
	Fécula de maiz	25,00 mg	25,00 mg	35,00 mg
25	Polivinilpirrolidona	7,50 mg	7,50 mg	7,50 mg
	Estearato de magnesio	2,50 mg	2,50 mg	3,50 mg
	+ 5 % de exceso			

Para la obtención de las tabletas se prepara una suspensión de 1-N-(2,3-dihidroxi-propiloxicarbonil)-sisomicina ó bién 1-N-(hidroxicarbamoil)-sisomicina, lactosa y polivinilpirrolidona y ésta se seca por pulverización. Se agrega fécula de maiz y estearato de magnesio y se prensa a tabletas.

Formulación 2

Ungüento

10	1-N-(2,3-dihidroxi-propiloxicarbonil)-sisomicina	1,0 g
	Metilparabeno U.S.P.	0,5 g
	Propilparabeno U.S.P.	0,1 g
	Petrolatum	completar a 1000 g

Preparación

- (1) Se funde el Petrolatum;
- (2) Se mezcla la 1-N-(2,3-dihidroxi-propiloxicarbonil)-sisomicina, el metilparabeno y el propilparabeno con aproximadamente un 10 % del petrolatum fundido;
- (3) La mezcla se introduce en un molino coloidal;
- (4) Se agrega bajo agitación el restante petrolatum y se enfría hasta estar semi-sólido. El producto se llena en recipientes adecuados.

Formulación 3

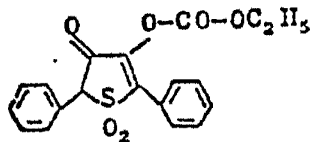
	<u>Solución inyectable</u>	<u>por vial de 2,0 cc</u>	<u>por 50 litros</u>
5	1-N-(2,3-dihidroxi-pro-piloxicarbonil)-siso-micina	84,0 mg ⁺	2100,0 gm
	Metilparabeno U.S.P.	3,6 mg	90,0 gm
	Propilparabeno U.S.P.	0,4 mg	10,0 gm
	Bisulfito sódico U.S.P.	6,4 mg	160,0 gm
	Disodioetilendiamin-tetraacetato-dihidrato	0,2 mg	5,0 gm
10	Agua U.S.P. q.s.	2,0 mg	50,0 litros

⁺ 5 % de exceso

15 Los ejemplos provistos de a se refieren a la obtención de los compuestos de partida.

Ejemplo la

20 1,1-dióxido de 4-etoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotio-feno



2 g de 5,5-dióxido de 4,6-difenil-tieno[3,4-d]/[1,3]-dioxol-2-ona (Angew. Chem. 88, 480 (1976)) se calientan en 40 cc de etanol hasta desaparecer el color amarillo. Después de enfriar

se aislan 1,2 g de 1,1-dióxido de 4-etoxicarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno que está impurificado por huellas de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno; Punto de fusión 132 - 133°C (descomposición).

5

$C_{19}H_{16}O_6S$ (372,4): Calculado: C 61,28 H 4,33
Hallado : 61,4 4,6

IR (KBr): 1723, 1772 cm^{-1}

10 RMN ($CDCl_3$): 1,34 t (CH_3), 4,3 q ($O-CH_2$), 5,17 s (CH),
7,1 - 7,65 m (8 protones aromáticos), 7,7 - 8,15 m
(2 protones aromáticos) [τ ppm];

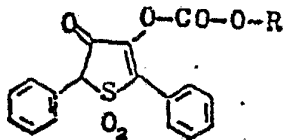
MS (70 eV): m/e 328 ($372-CO_2$), 300 ($372-CO_2C_2H_4$), 264.




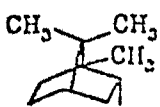
15

Análogo al ejemplo la se obtienen los correspondientes productos intermedios de la tabla 1. Aquí debiera realizarse la reacción con alcoholes con un punto de ebullición $>100^\circ C$, convenientemente en cantidades equivalentes en un disolvente inerte, tal como tolueno ó acetonitrilo. Los productos de reacción contienen frecuentemente una proporción más ó menos grande de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno, que no molesta en la siguiente reacción y por lo tanto no es necesario retirar.

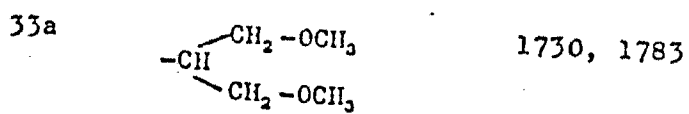
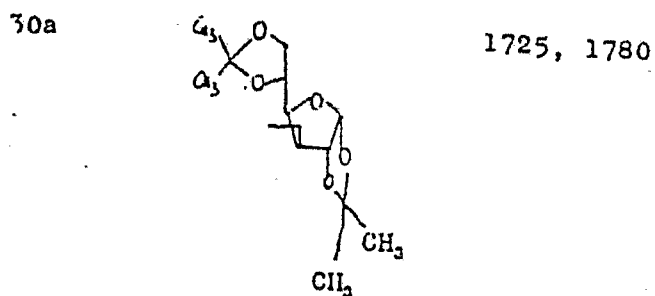
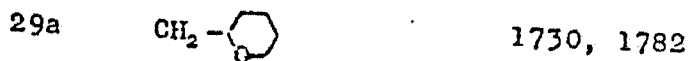
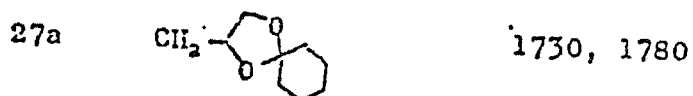
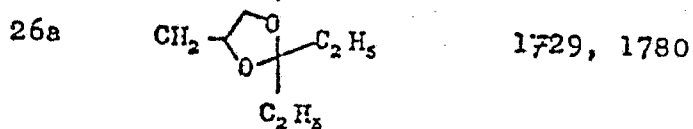
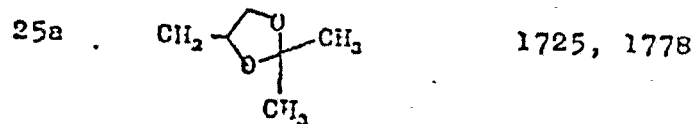
20

Tabla I: Productos intermedios de fórmula



Ejemplo No	R	IR (KBr) (cm ⁻¹)
2a	CH ₃	1730, 1780
3a	C ₃ H ₇	1730, 1775
4a	C ₄ H ₉	1730, 1775
5a	CH(CH ₃) ₂	1725, 1770, 1785
6a	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	1728, 1780
7a	C(CH ₃) ₃	
8a	$\begin{array}{l} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	1729, 1778
9a	C ₅ H ₁₁	1728, 1775
10a	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	1725, 1777
11a	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	1729, 1780
12a	(CH ₂) ₇ -CH ₃	1728, 1780
13a	CH ₂ CH ₂ Cl	1729, 1780
14a	(CH ₂) ₄ Cl	1720, 1777
15a	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1730, 1782
16a	CH ₂ CH ₂ CN	1725, 1780, 2260
17a	CH ₂ - 	1728, 1778
18a	CH ₂ - 	1730, 1778
19a		1730, 1770
20a		1725, 1770, 1730, 1775
21a	CH ₂ -CH=CH ₂	1728, 1778
22a	CH ₂ -C≡CH	1731, 1787
23a	CH ₂ -CH ₂ -O-C ₆ H ₅	1730, 1775
24a	CH ₂ -C ₆ H ₅	

Ejemplo No R IR (KBr)(cm^{-1})

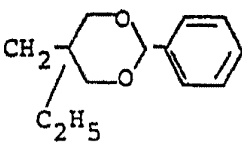


Ejemplo No	R	IR (KBr) (cm^{-1})
------------	---	-------------------------------

34a	$\begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	1730, 1789
-----	---	------------

35a	$\text{CH}_2-\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$	1729, 1753, 1790
-----	--	------------------

36a	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	1729, 1733, 1786
-----	--	------------------

37a		1730, 1781
-----	---	------------

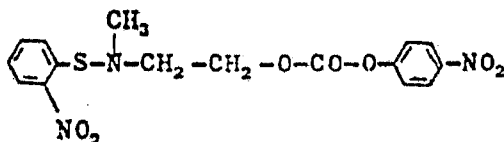
38a	$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	1730, 1782
-----	---	------------

39a		1732, 1780
-----	---	------------

40a		1728, 1778
-----	---	------------

Ejemplo 41 a

(4-nitrofenil)-[2-(2-nitrofenilsufenil-metil-amino)-etil]-carbonato



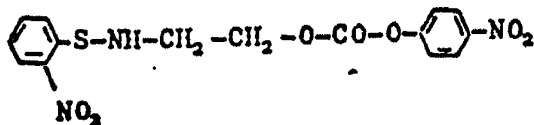
5

Se prepara una solución de 1,4 g de 2-metilamino-
 etanol en 30 cc de dioxano y manteniendo un pG de 8 se gotea simultaneamente una solución de 3,8 g de cloruro de ácido o-nitrofenil-sulfénico en 10 cc de dioxano y 8,5 cc de lejía sódica 2-n. Después
 10 de agitar durante varias horas a temperatura ambiente se concentra en vacío, el residuo se recoge en éster acético y se lava dos veces con agua, se seca con Na_2SO_4 y se concentra en vacío. El aceite residual se cromatografía con tolueno/éster acético (2:1) sobre
 100 g de gel de sílice y se separa el componente principal ($R_f =$
 15 0,29). Rendimiento: 2,9 g de amida del ácido N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-o-nitrosulfénico; P.f. : 53 - 56°C.

456 mg de éste compuesto y 600 mg de cloroformiato de p-nitrofenilo se disuelven en 5 cc de acetonitrilo y bajo enfriamiento con hielo se mezcla con 300 mg de trietilamina y 5 cc de
 20 acetonitrilo. Después de 1 hora a temperatura ambiente se concentra en vacío, se recoge en 30 cc de cloruro metilénico, se lava dos veces con agua, se seca con Na_2SO_4 , se concentra en vacío y el aceite naranja obtenido se cromatografía con tolueno/éster acético (2:1) sobre 100 g de gel de sílice y se separa la fracción principal.
 25 Rendimiento: 250 mg de aceite naranja que cristaliza lentamente. IR (KBr): 1770 cm^{-1} . Valor R_f (tolueno/éster acético 2:1): 0,84.

Ejemplo 42a

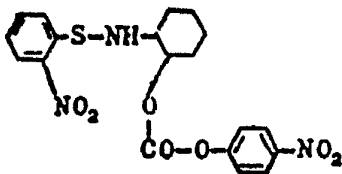
(4-nitrofenil)-[2-(2-nitrofenilsulfenilamino)-etil]-carbonato



5

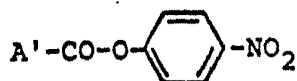
Se procede análogo al ejemplo 41a. IR: 1770 cm^{-1} ;Valor R_f (tolueno/éster acético 2:1): 0,77.Ejemplo 43a

10 (4-nitrofenil)-[2-(2-nitrofenilsulfenilamino)-ciclohexil]-carbonato

Se procede análogo al ejemplo 41a. IR: 1770 cm^{-1} ,Valor R_f (tolueno/éster acético 2:1): 0,92 (mezcla de cis-trans según RMN).

15

Los ejemplos mencionados en la siguiente tabla Ia se obtienen conforme al ejemplo 41a:

Tabla Ia: Productos intermedios de fórmula

Ejemplo No	A'	IR (cm ⁻¹)
44a	$\text{O}-\underset{\text{Cyclohexane ring}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1772
45a	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-\text{C}_3\text{H}_7$	1768
46a	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-\text{C}_4\text{H}_9$	1770
47a	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1769
48a	$\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-\text{CH}_3$	1766
49a	$\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{NH}-\text{NPS}$	1766
50a	$\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{NPS}$	1763
51a	$\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1763
52a	$\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	1767
53a	$\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1762
54a	$\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{NPS}$	1763
55a	$\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{NPS}$	1769

Ejemplo No	A'	IR (cm ⁻¹)
------------	----	------------------------

56a	O-(CH ₂) ₅ -NH-NPS	1768
-----	---	------

57a	O-(CH ₂) ₆ -NH-NPS	1770
-----	---	------

58a	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NPS} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1770
-----	--	------

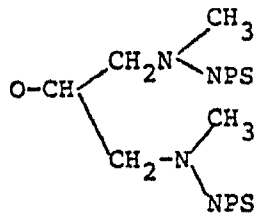
59a	O-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -NH-NPS	1768
-----	--	------

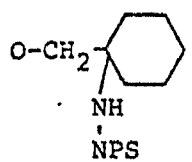
60a	O-CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₃ -NH-NPS	1770
-----	--	------

61a	O-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ -NH-NPS	1768
-----	--	------

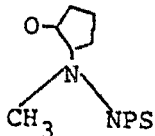
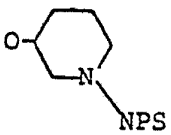
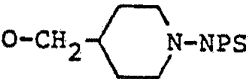
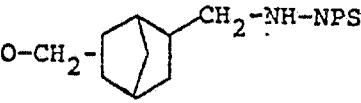
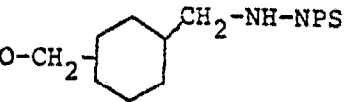
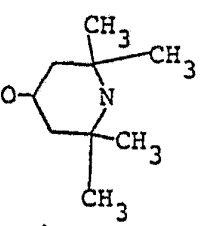
62a	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_3 \\ \\ \text{NPS} \end{array}$	1770
-----	--	------

63a	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CHCH}_2-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NPS} \\ \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{NPS} \end{array}$	1765
-----	--	------

64a		1750
-----	---	------

65a		1780
-----	---	------

66a		1770
-----	---	------

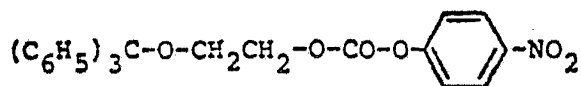
Ejemplo N ^o	Λ'	IR (cm ⁻¹)
67a		1767
68a		1765
69a		1760
70a		1768
71a		1765
72a		1765
73a	$\text{O}(\text{CH}_2)_2-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	1763
74a	$\text{O}(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NPS}}{\text{N}}-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	1763

Ejemplo Nº	A'	IR (cm ⁻¹)
75a	$\text{O}(\text{CH}_2)_2-\underset{\text{NPS}}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{C}_2\text{H}_5$	1761
76a	$\text{OCH}_2-\underset{\text{NH-NPS}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_3$	1762
77a	$\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{NH-NPS}$	1762
78a	$\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{NH-NPS}$	1770
79a	$\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1761
80a	$\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NPS}}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{C}_4\text{H}_9 \text{ (n)}$	1763
81a	$\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NHNPS}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_3$	1768
82a	$\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\underset{\text{NPS}}{\underset{ }{\text{N}}}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	1769
83a	$\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\underset{\text{NPS}}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1762
84a	$\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\underset{\text{NPS}}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{CH}_3$	1764

Ejemplo No	A'	IR (cm ⁻¹)
85a	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{NPS} \\ \qquad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NPS} \end{array}$	1761
86a	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{NHNPS} \end{array}$	1762
87a	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \qquad \\ \text{N} \qquad \text{NPS} \end{array}$	1763

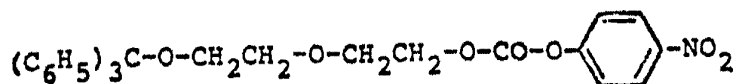
Ejemplo 88a4-nitrofenil-(2-trifenilmetiloxietil)-carbonato

5

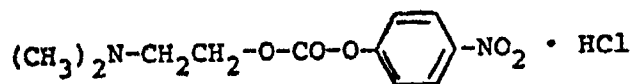


10

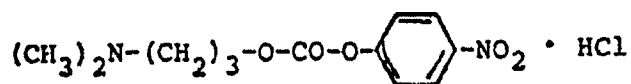
921 mg de O-monotrifenilmetilglicol (J. Chem. Soc. 1960, 2587) se mezclan en 5 cc de piridina con 630 mg de cloroformiato de p-nitrofenilo, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentra. Después de cromatografiar en 50 g de gel de sílice con tolueno como eluyente se obtienen 600 mg de 4-nitrofenil-(2-trifenilmetiloxietil)-carbonato del P.f. 136 - 141°C; IR : 1775 cm⁻¹.

Ejemplo 89a4-nitrofenil-(2-trifenilmetiloxietiloxietil)-carbonato

Se procede análogo al ejemplo 88a; Rendimiento:
0,9 g de aceite, IR: 1770 cm^{-1} .

Ejemplo 90aHidrocloreuro de 4-nitrofenil-(2-dimetilamino-etil)-carbonato

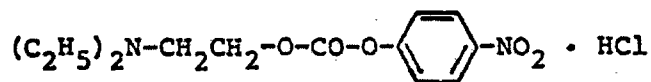
270 mg de 2-dimetilaminoetanol se agitan en 5 cc de acetonitrilo con 630 mg de cloroformiato de p-nitrofenilo durante 30 minutos a temperatura ambiente, se concentra en vacío, se agita con 2 cc de éster acético; Rendimiento: 0,4 g; IR: 1770 cm^{-1} .

Ejemplo 91aHidrocloreuro de 4-nitrofenil-(3-dimetilaminopropil)-carbonato

Se procede análogo al ejemplo 90a; IR: 1768 cm^{-1} .

Ejemplo 92a

5 Hidrocioruro de 4-nitrofenil-(2-dietilaminoetil)-carbonato



Se procede análogo al ejemplo 90a, IR: 1760 cm^{-1} .

Ejemplo 1

10

1-N-isoproxycarbonil-sisomicina

110 mg de 2', 3, 3'', 6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina (10^{-4} moles) se mezclan en 0,5 cc de piridina con
 15 50 mg de 1,1-dióxido de 4-isoproxycarboniloxi-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-tiofeno ($1,3 \times 10^{-4}$ moles) y se deja reposar durante 1 día a temperatura ambiente. Después se concentra en vacío, el residuo se disuelve en 0,3 cc de cloruro metilénico/metanol (95:5) y se filtra con cloruro metilénico/metanol (95:5) a través de una columna de gel de sílice. De ésta manera se separa el producto de acilación de un producto secundario que se queda en la iniciación. El eluado se evapora en vacío, el residuo se recoge en 3 cc de cloruro metilénico, se mezcla con 0,5 cc de una solución de hidrógeno sulfurado al 4 % en metanol y se acidifica con algunas gotas de una
 20 solución metanólica de hidrógeno clorado. Después de 5 minutos se extrae dos veces, cada una con 2 cc de agua, los extractos se agitan con cloruro metilénico, se tratan con carbón activo y la solución

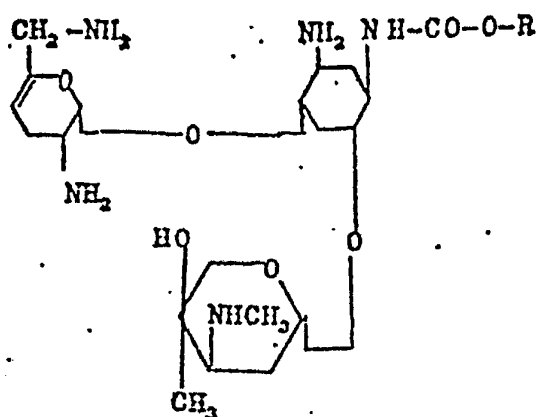
25

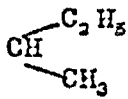
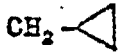
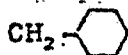

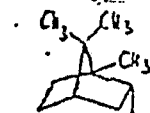
5 casi incolora se agita brevemente con aproximadamente 1 cc de un intercambiador de iones básico (Lewatit MP 500). Se evapora en alto vacío, el residuo se recoge en poco metanol y brevemente se trata de nuevo con carbón activo. Después de concentrar se obtienen 19 mg de l-N-isopropoxicarbonil-sisomicina; Valor R_f : 0,61.

(Siempre que no se indique otra cosa se miden todos los valores R_f indicados en los ejemplos en placas de gel de sílice terminadas 20 x 20-DC 60 F-254 (MERCK, Darmstadt) en el sistema eluyente diclorometano/metanol/ 20 % de amoníaco (2:4:1) a temperatura ambiente
10 contra sisomicina como sustancia de comparación ($R_f = 0,24$).

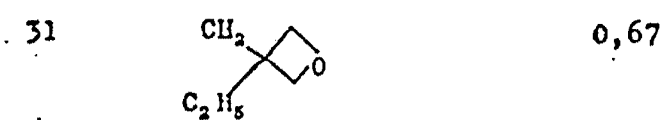
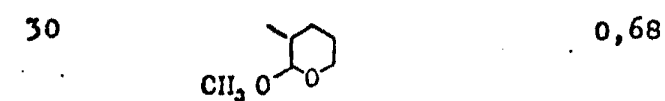
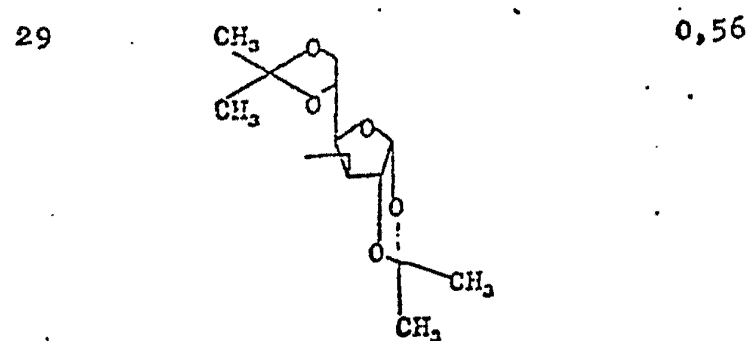
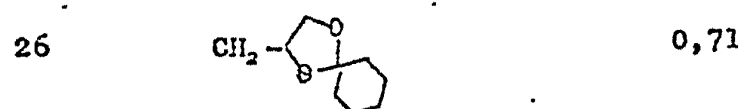
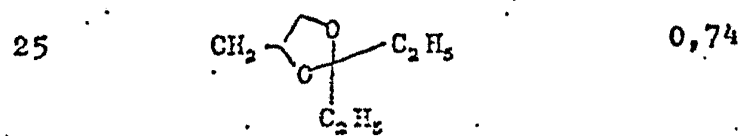
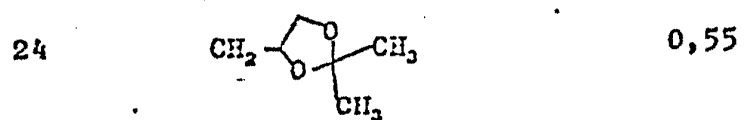
Análogo al ejemplo 1 se obtienen los compuestos mencionados en la tabla II.

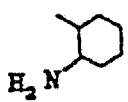
Tabla II: Compuestos de fórmula



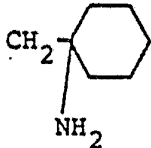
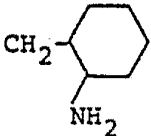
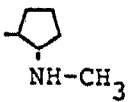
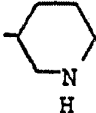
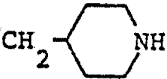
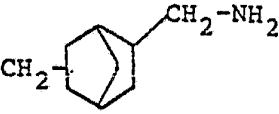
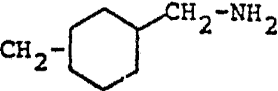
Ejemplo No	R	Valor R_f (véase ejemplo 1)
2	CH_3	0,54
3	C_2H_5	0,65
4	C_3H_7	0,65
5	C_4H_9	0,71
6	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0,65
7	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	0,79
8		0,70
9	C_5H_{11}	0,67
10	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0,69
11	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	0,74
12	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	0,72
13	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	0,57
14	$(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$	0,65
15	$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	0,65
16		0,62
17		0,67
18		0,75
19		0,75
20	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	0,72
21	$\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	0,55
22	$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	0,67
23	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	0,65

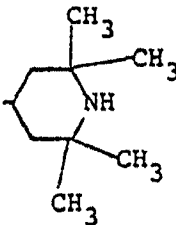
Ejemplo N ^o	R	Valor R _f
------------------------	---	----------------------

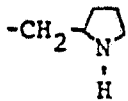



Ejemplo N ^o	R	Valor R _f
32	$\begin{array}{l} \text{CH}_2 \text{ OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \text{ OCH}_3 \end{array}$	0,66
33	$\begin{array}{l} \text{CH}_2 \text{ OC}_2 \text{ H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \text{ OC}_2 \text{ H}_5 \end{array}$	0,75
34	$\text{CH}_2 - \text{CO}_2 - \text{C}_4 \text{ H}_9$	
35	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CO}_2 \text{ C}_2 \text{ H}_5 \end{array}$	0,50
36	$\text{CH}_2 \text{ CH}_2 - \text{NH}_2$	0,28
37	$\text{CH}_2 \text{ CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_3$	0,30
38		0,28
39	$\begin{array}{l} \text{CHCH}_2 - \text{NH} - \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	0,62
40	$\text{CH}_2 \text{ CH}_2 - \text{NH} - \text{C}_3 \text{ H}_7 - n$	0,46
41	$\text{CH}_2 \text{ CH}_2 - \text{NH} - \text{C}_4 \text{ H}_9 - n$	0,50
42	$\text{CH}_2 \text{ CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2 \text{ CH}(\text{CH}_3)_2$	0,54
43	$\begin{array}{l} \text{CHCH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,28

Ejemplo N ^o	R	Valor, R _f
44	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,27
45	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	0,36
46	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,52
47	$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	0,56
48	$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	0,56
49	$(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	0,20
50	$(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	0,18
51	$(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$	0,25
52	$(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2$	0,23
53	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,49

Ejemplo No	R	Valor R _f
54	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$	0,30
55	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$	0,15
56	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$	0,38
57	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$	0,47
58	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	0,35
59	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NH-CH}_3 \\ \\ \text{-CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{NH-CH}_3 \end{array}$	0,16
60		0,49
61		0,43
62		0,43
63		0,28
64		0,16
65		0,49
66		0,35

Ejemplo No	R	Valor R _f
67		0,57
68	$(\text{CH}_2)_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$	0,56
69	$(\text{CH}_2)_3\text{-NH-CH(CH}_3)_2$	0,51
70	$(\text{CH}_2)_2\text{NH-C}_2\text{H}_5$	0,43
71	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	0,48
72	$\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	0,50
73	$\text{-CH}_2\text{-CHCH}_3\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	0,29
74	$\text{-CHCH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2$	0,61
75	$\text{-(CH}_2)_3\text{-NH-C}_4\text{H}_9\text{ (n)}$	0,54
76	$\begin{array}{c} \text{-(CH}_2)_3\text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	0,32
77	$\text{-(CH}_2)_2\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-O-C}_2\text{H}_5$	0,53
78	$\text{-CHCH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-C(CH}_3)_3$	0,64
79	$\text{-CHCH}_3\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-NH-CH}_3$	0,34
80	$\text{-CHCH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$	0,10
81	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH-COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	0,47

Ejemplo N ^o	R	Valor R _f
82		0,30
83	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	0,40
84	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,46
85	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	0,37
86	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SCH}_3$	0,56
87		0,52

bonilazida como agente de acilación. Rendimiento: 23 mg; Valor R_f : 0,79.

Ejemplo 92

5

1-N-(2,3-dihidroxiopropiloxycarbonil)-sisomicina

Se hacen reaccionar 110 g de 2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina con 58 mg de 1,1-dióxido de 4-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il-metoxicarbonilo)-3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidrotiofeno (del ejemplo 26a) análogo al ejemplo 1. Para la disociación de los grupos protectores se acidifica a un pH de 1 y se deja reposar durante 10 - 15 minutos. Después se elabora como en el ejemplo 1. Rendimiento: 10 mg; Valor R_f : 0,36.

15

Ejemplo 93

a) 1-N-(p-nitrofenoxycarbonil)-2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitro-fenil-sulfenil)-sisomicina

20

617 mg de cloroformiato de p-nitrofenilo en 25 cc de diclorometano absoluto se mezclan bajo enfriamiento con hielo con 1,23 cc de piridina absoluta y después de 2 minutos con 1,8 g de 2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina y bajo exclusión de humedad se agita fuertemente. Después de 5 minutos se vierte la solución roja en 200 cc de éter, el precipitado se separa por succión, se disuelve en 40 cc de diclorometano, se agita dos veces, cada una con 150 cc de agua, la fase orgánica se concentra después de secar sobre sulfato sódico a 15 cc y se filtra a través de una columna de gel de sílice (3 x 8 cm). Después de eluir

30

la zona amarilla con diclorometano se eluye la fracción rojo oscura con diclorometano/metanol (98/2) y se evapora en vacío. Rendimiento: 1,2 g.

5 IR (KBr): 1740 (m), 1510 (s), 1358 (s);

R_f : ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 97,5 / 2,5$): 0,32

Para las reacciones siguientes con compuestos amino no es necesario una purificación por cromatografía en columna.

10

b) 1-N-(hidroxicarbamoil)-sisomicina




135 mg de 1-N-(p-nitrofenoxicarbonil)-2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina en 1,5 cc de dioxano se
15 mezclan con 0,5 cc de una solución acuoso-metanólica 1-molar de hidroxilamina, después de 3 horas se evapora en vacío, el residuo se recoge en 2 cc de diclorometano y se mezcla con 3 cc de una solución metanólica, saturada a 0°C de H_2S , así como 0,2 cc de una solución metanólica saturada a 20°C de hidrógeno clorado. Después de 1 mi-
20 nuto se neutraliza con solución concentrada de amoníaco, se evapora en vacío, el residuo se digiere con 5 cc de agua y el preparado se filtra. El filtrado se lava dos veces con éter, la fase acuosa se filtra a través de 5 cc de intercambiador de iones básico (forma OH^-) y se evapora en vacío. Rendimiento: 34 mg de polvo incoloro; R_f : 0,19.

25

Los compuestos de la tabla III se obtienen en forma análoga por reacción de 1-N-(p-nitrofenoxi-carbonil)-2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina con las correspondientes aminas, hidrazinas ó hidroxilaminas. Aquí se efectúan las reacciones preferentemente con las bases libres en diclorometano, dioxano, piridina
30 ó DMF. Las sales de los compuestos amino empleados se tratan antes

de la reacción con un intercambiador de iones adecuado ó con metilato sódico en metanol, para obtener las bases libres.

Tabla III: Compuestos de fórmula II

Ejemplo Nº	A	Valor R _f
94	NH ₂	0,27
95	NH-CH ₃	0,44
96	N(CH ₃) ₂	0,59
97		0,64
98	NH-CH ₂ -C≡CH	0,46
99	NH-C(CH ₃) ₃	0,72
100	NH- 	0,75
101	NH-OH	0,19
102	NH-(CH ₂) ₂ OH	0,30
103	(NCH ₃)-(CH ₂) ₂ OH	0,38
104	NH-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -O-CH ₂ -CH=CH ₂	0,55
105	NH-CH(CH ₃)-COOC ₂ H ₅	0,57
106	(NCH ₃)-CH ₂ -CO-NH ₂	0,39
107	NH-(CH ₂) ₃ CN	0,52
108	NH-CH ₂ -CF ₃	0,56
109	NH-NH ₂	0,19
110	NH-N(CH ₃) ₂	0,59
111	NH-(CH ₂) ₂ -N 	0,51
112	NH-O-CH ₃	0,47
113	NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	0,25

Ejemplo 1201-N-(fenoxicarbonil)-carbamoil)-2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenil-sulfenil)-sisomicina

5

440 mg de 2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina en 4 cc de diclorometano absoluto se mezclan gota a gota con 0,41 cc de una solución de 0,15 cc de fenoxicarbonil-isocianato en 0,85 cc de diclorometano, el preparado se vierte después de 2 minutos sobre 50 cc de éter, el precipitado se separa por filtración y se seca. Rendimiento: 405 mg. IR (KBr): 1740 (m), 1700 (m). 1510 (s); R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$): 0,95.

10

Ejemplo 121

15

1-N-(alofanil)-sisomicina

20

120 mg de 1-N-(fenoxicarbonil-carbamoil)-2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina en 2 cc de ciclotmetano y 1 cc de metanol se mezclan con pocas gotas de amoniaco concentrado y la solución se elabora como descrito bajo el ejemplo 114. Rendimiento: 40 mf; Valor R_f : 0,36.

Ejemplo 122

25

1-N-(4-hidroxietilalofanil)-sisomicina

30

La obtención se logra con etanolamina, por lo demás como descrito en el ejemplo 121. Rendimiento: 35 mg; Valor R_f : 0,43.

Ejemplo 1231-N-(N-metil-N-morfolinocarbonil-carbamoil)-sisomicina

5 110 mg de 2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenilsufenil)-
 sisomicina y 40 mg de N-metil-N-morfolinocarbonil-(2-cloro-4-nitro-
 fenil)-uretano se dejan durante 24 horas a temperatura ambiente en
 0,5 cc de piridina absoluta, se evapora en vacío y la disociación
 de los grupos protectores y la elaboración se efectúa como en el
 10 ejemplo 114. Rendimiento: 38 mg; Valor R_f : 0,62.

Ejemplo 1241-N-(2-hidroxietiloxicarbonil)-sisomicina

15 Se hacen reaccionar análogo al ejemplo 1, 165 mg
 de 2',3,3'',6'-tetra-N-(o-nitrofenilsulfenil)-sisomicina con 84 mg
 de 4-nitrofenil-(2-trifenilmetiloxietil)-carbonato. Para la diso-
 20 ciación adicional del resto tritilo, que se puede seguir por cromatografía de capa delgada, se deja reposar la solución ácido clorhídrica durante 15 minutos a temperatura ambiente, se diluye con agua y después se elabora como en el ejemplo 1. Rendimiento: 25 mg; Valor R_f : 0,43.

25 Ejemplo 1251-N-(1,3-dihidroxi-prop-2-iloxicarbonil)-sisomicina

30 Se trabaja análogo al ejemplo 92 con el producto
 intermedio del ejemplo 39a. Valor R_f : 0,32.

Ejemplo 1261-N-(2,2-bis-hidroximetil-butiloxicarbonil)-sisomicina

5 Se trabaja análogo al ejemplo 92 con el producto intermedio del ejemplo 37a. Valor R_f : 0,50.

Ejemplo 127

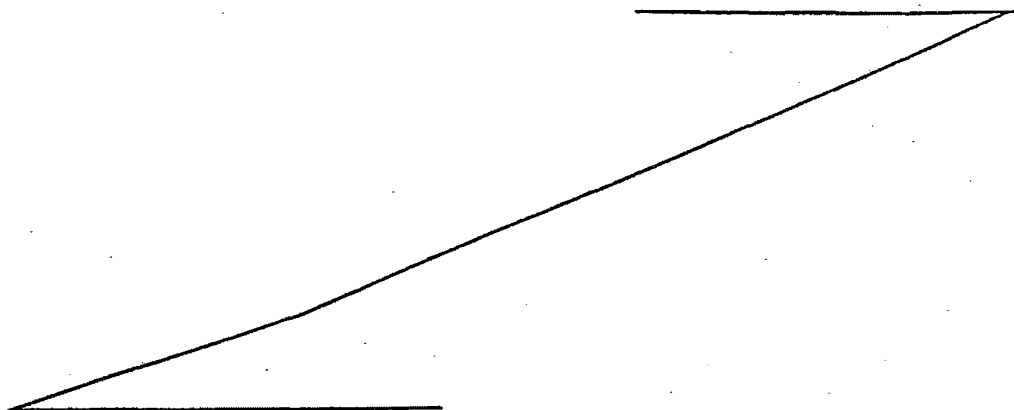
10 1-N-(D-glucopiranosil-3-carbonil)-sisomicina

 Se disuelven 35 mg del producto del ejemplo 29 en poco ácido clorhídrico diluido y para la disociación de los grupos isopropilideno se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, se trata con intercambiador de iones básico y se evapora. Rendimiento: 22 mg; Valor R_f : 0,48.

15

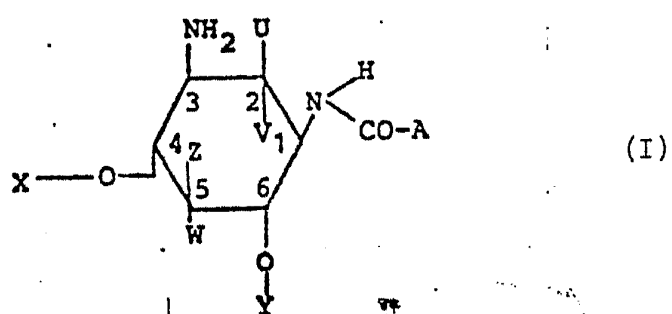
 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

20

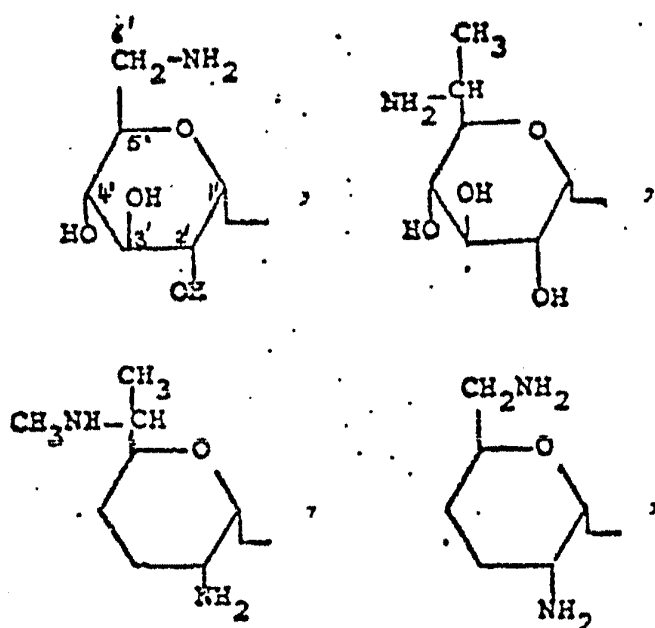


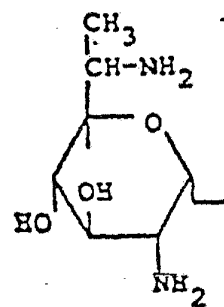
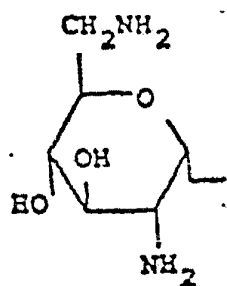
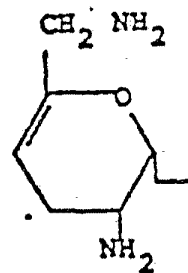
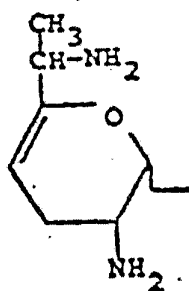
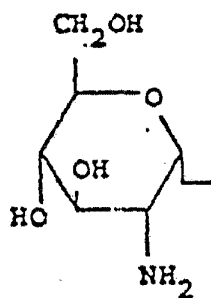
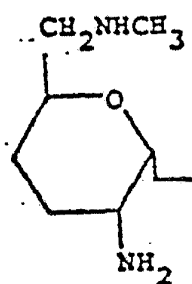
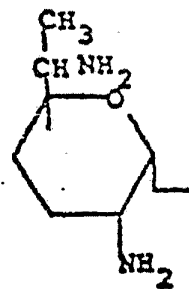
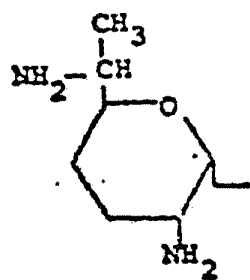
Reivindicaciones

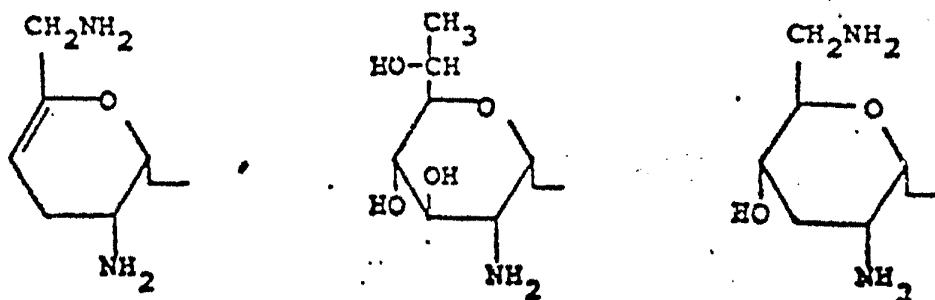
1. Procedimiento para la obtención de derivados de 1-N-4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diaminociclitol de fórmula I



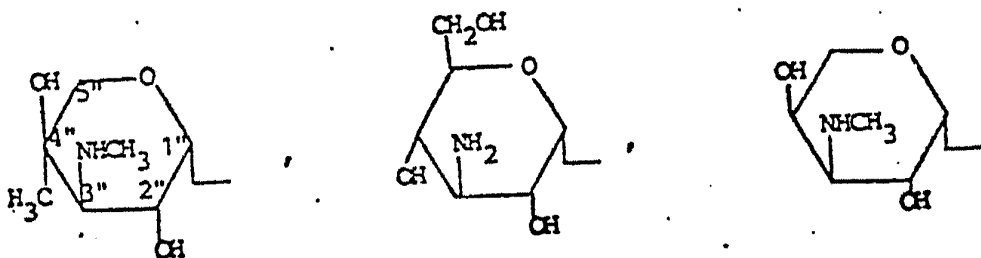
donde X significa el resto



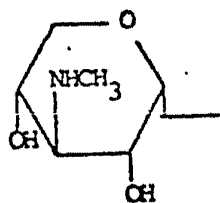




donde Y significa el resto



6



y

U, V, W significan hidrógeno ó hidroxí, donde U y V no pueden ser simultaneamente hidroxí y

Z significa hidrógeno, hidroxí ó amino;

5 donde además

A significa un resto -OR ó $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ donde

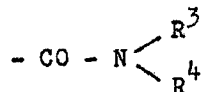
R significa alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde los mencionados restos R pueden estar sustituidos;

10

R^1 puede tener los significados indicados para R y designar adicionalmente hidrógeno;

R^2 significa, adicionalmente a los significados mencionados para R^1 , hidroxí, alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, en caso dado sustituido, heterocicliloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcocicarbonilo ó un grupo de fórmula

15



donde

R^3, R^4 adicionalmente a los significados indicados para R^1 , significan hidroxí, alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, en caso dado sustituido, heterocicliloxi, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino y

20

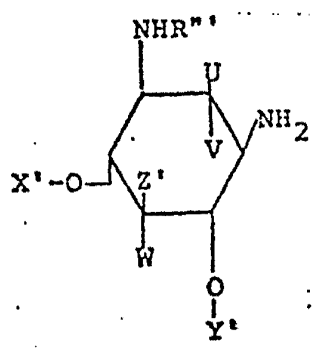
R^1-R^2 ó

R^3-R^4

pueden formar también bajo inclusión del átomo de nitrógeno con el cual están enlazados un anillo heterocíclico saturado, así como sus sales farmacéuticamente utilizables,

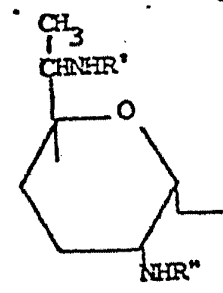
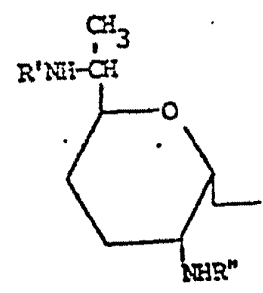
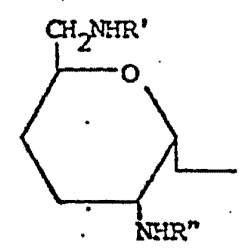
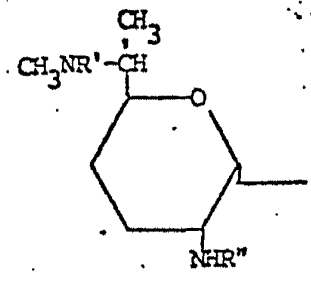
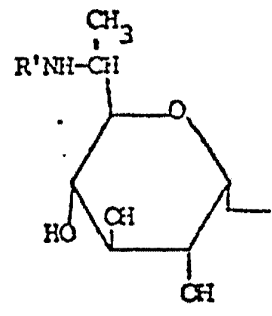
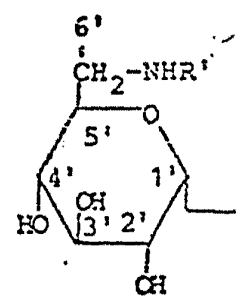
25

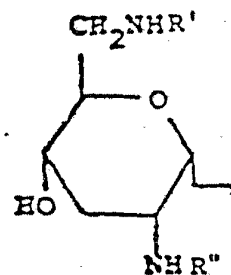
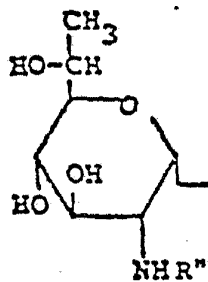
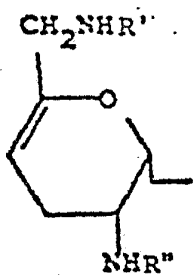
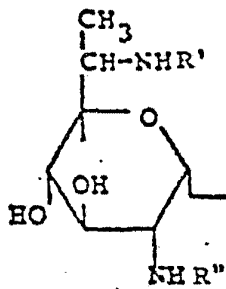
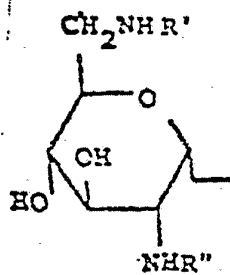
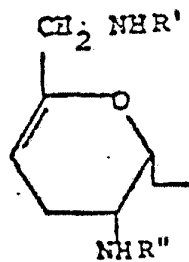
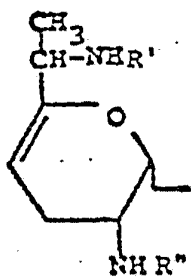
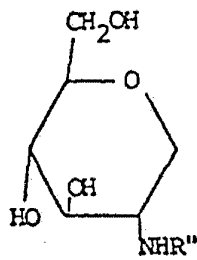
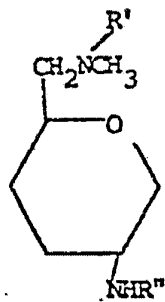
caracterizado porque compuestos de fórmula III



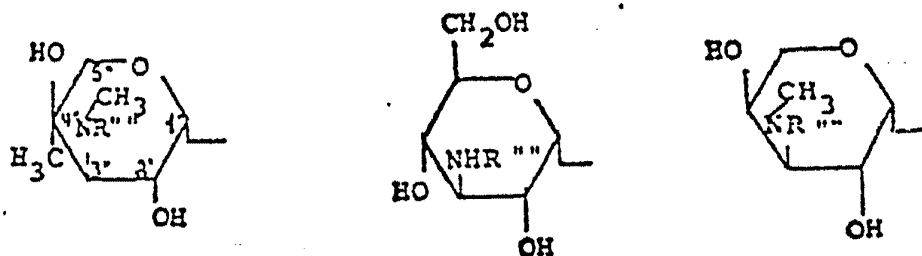
(III)

donde X' significa el resto

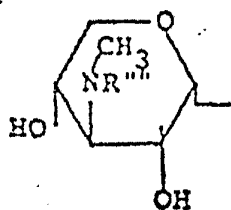




e Y' significa el resto



ó



U, V, W significan hidrógeno ó hidroxí y

Z' significa hidrógeno, hidroxí ó - NHR^V

donde

- 5 R', R'', R''', R'''' y R^V significan hidrógeno ó grupo protectores amino fácilmente dissociables, ó sus sales, que contienen un resto ácido inorgánico ú orgánico en forma en sí conocida, se hacen reaccionar con un agente de acilación de fórmula

IV

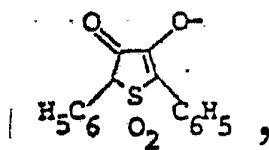
10

A' - CO - E (IV)

donde

A' tiene el significado arriba indicado para A con la expresión de que en A los grupos amino libres, en caso dado existentes están bloqueados con los grupos protectores amino usuales, preferentemente, sin embargo, el grupo protector nitrofenil-sulfenilo y

E significa halógeno, preferentemente Cl ó Br, N₃, -O-CO-O-R* donde -OR* tiene el significado arriba indicado para A', fenoxi, 4-nitrofenoxi, 2,4,5-triclorofenoxi ó



y el preparado se elabora en la forma usual, en caso dado bajo disociación de los grupos protectores a los compuestos de fórmula I ó bien éstos se transforman en sus sales farmacéuticamente utilizables.

2. Procedimiento para la obtención de derivados de 1-N-4,6-di-O-(aminoglicosil)-1,3-diamino-ciclitol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 90 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -- 1 DIC. 1970

~~BAYER AKTIENGESELLSCHAFT~~

J. M. GOMEZ ACEDO Y PARRA
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz