

NUEVO ANTIBIÓTICO AMINOGLUCÓSIDO EFECTIVO PARA BACTERIAS RESISTENTES A
MÚLTIPLES FÁRMACOS

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

5 [0001]

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente japonesa No. 2015-151250 (fecha de presentación: 30 de julio de 2015) que es una solicitud previa solicitada por Japón. La totalidad del contenido de la solicitud previa se incorpora por referencia en el presente documento.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0002]

15 La presente invención hace referencia a un nuevo antibiótico aminoglucósido y una composición farmacéutica que lo comprende.

Antecedentes del arte previo

[0003]

20 Los antibióticos aminoglucósidos tienen, al igual que las beta-lactamas y quinolonas, actividades antibacterianas contra bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas. Sin embargo, actualmente no hay una medicina disponible que incluya estos agentes antibacterianos mencionados con anterioridad con una actividad de amplio espectro que hace frente a las bacterias resistentes a antibióticos. Como se describe más adelante, el desarrollo de tal medicina también enfrenta dificultades.

25

[0004]

Recientemente, han aumentado rápidamente los casos de enfermedades infecciosas causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (denominada “MRSA” más adelante) tanto en Japón como en el extranjero. La MRSA plantea problemas clínicos como una bacteria causal para dar lugar a enfermedades infecciosas graves, y se ha estudiado la posibilidad de explotar los agentes terapéuticos para estas enfermedades infecciosas.

[0005]

Se informó que la (S)-1-N-(4-amino-2-hidroxitiril)dibekacina (arbakacina), que se obtiene por acilación de un grupo amino en la posición 1 de la dibekacina (un tipo de aminoglucósidos) con ácido aminohidroxitirílico (HABA), es efectiva contra la *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (documento no patente 1). Actualmente, la arbekacina se ha utilizado como una receta mágica para la infección de MRSA en Japón desde fines de 1990.

[0006]

Sin embargo, la arbekacina se ha utilizado como un agente terapéutico para el tratamiento de la MRSA durante más de 20 años y la MRSA resistente a arbekacina emergente plantea problemas en las prácticas clínicas.

[0007]

Además, recientemente, las bacterias resistentes a múltiples fármacos se han incrementado, lo que incluye no sólo las bacterias gram-positivas como la MRSA, sino también las bacterias gram-negativas tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*. Entre estas bacterias, muchas tienen resistencia contra antibióticos aminoglucósidos, antibióticos beta-lactámicos y nuevos antibióticos de quinolona convencionales y a menudo causan enfermedades infecciosas intratables.

[0008]

Para las bacterias gram-negativas resistentes a múltiples fármacos tales como la *Escherichia coli* resistente a múltiples fármacos y la *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos, se informa que la (S)-1-N-(4-amino-2-hidroxi-butiril)-6'-N-hidroxi-etil-sisomicina (Plazomicina) es efectiva, la cual se produce a partir de sisomicina (un tipo de antibiótico aminoglucósido) mediante acilación del grupo amino en la posición 1 de sisomicina con ácido aminohidroxi-butírico (HABA) y alquilación del grupo amino en la posición 6' de la sisomicina (documento de patente 1).

[0009]

Sin embargo, la plazomicina no es efectiva contra bacterias gram-negativas que producen metilasa resistente, a pesar de que muestra eficacia contra ciertas bacterias gram-negativas resistentes a múltiples fármacos. Además, la actividad antimicrobiana fundamental y su seguridad no son suficientes.

[0010]

Por otra parte, se describe que la apramicina es moderadamente efectiva contra bacterias gram-negativas resistentes a carbapenem para las que la mayoría de los antibióticos aminoglucósidos son inefectivos (documento no patente 2). Se divulga un compuesto producido mediante modificación química del grupo hidroxilo en la posición 5, 6 o 6" de esta apramicina (documentos de patente 2, 3 y 4). También se divulga un compuesto producido mediante modificación química del grupo amino en la posición 1 o la posición 4" de apramicina (documentos de patente 5 y 6). Sin embargo, ninguno de los compuestos se divulgó con claridad respecto de sus eficacias contra bacterias resistentes.

DOCUMENTOS DEL ARTE PREVIO

Documentos de patente

[0011]

Documento de patente 1: WO 2009/067692

Documento de patente 2: publicación de solicitud de patente no examinada japonesa No. 57-72998

Documento de patente 3: publicación de solicitud de patente no examinada japonesa No. 57-72999

5 Documento de patente 4: patente estadounidense No. 4379917

Documento de patente 5: patente estadounidense No. 4424345

Documento de patente 6: patente estadounidense No. 4360665

Documentos de no patente

10 [0012]

Documento no patente 1: Kondo, S. et al., The Journal of Antibiotics, Vol. 26, páginas 412-415, de 1973

Documento no patente 2: J Antimicrob Chemother, Vol. 66, páginas 48-53, de 2011

15

RESUMEN DE LA INVENCION

[0013]

La presente invención tiene por objeto proporcionar un nuevo antibiótico aminoglucósido, que es efectivo contra bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas, especialmente contra bacterias gram-negativas y gram-positivas resistente a múltiples fármacos.

20

[0014]

Los inventores de la presente invención hallaron compuestos que tienen actividades antibacterianas contra bacterias gram-positivas y gram-negativas como resultado de su seria investigación de derivados de apramicina, un tipo de antibiótico aminoglucósido. Estos compuestos probaron ser también efectivos contra bacterias

25

resistentes como la MRSA y bacterias gram-negativas resistentes a múltiples fármacos.

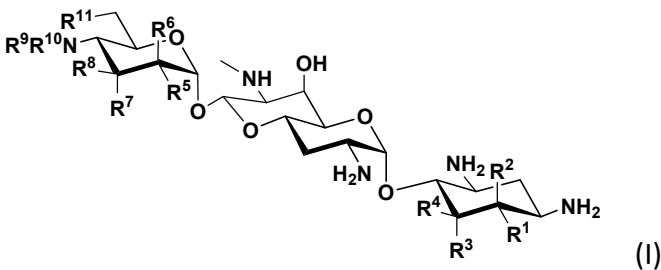
La presente invención se basa en estos hallazgos.

[0015]

En consecuencia, la presente invención incluye la siguiente invención.

- 5 (1) Un compuesto que se representa mediante una fórmula general (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 1]



en donde,

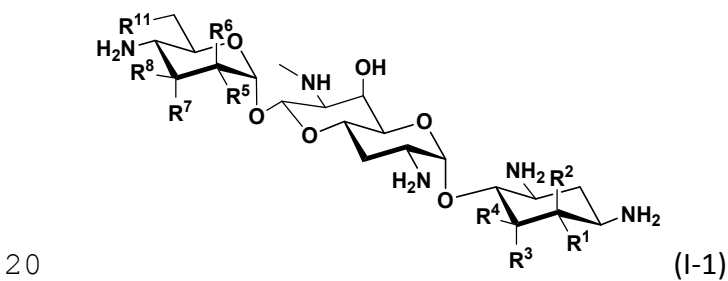
- 10 R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
R² es un átomo de hidrógeno o un grupo amino,
R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,
R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo
15 amino,
en donde R¹ y R⁴ pueden formar un enlace doble entre sí,
R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,
R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,
R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,
20 R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,
R⁹ y R¹⁰ son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ guanidino, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ cicloalquilo - C₃₋₇ amino, un grupo amidino, un grupo azetidino opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo

glicilo, un grupo sarcosilo, un grupo L-alanilo, un grupo D-alanilo, un grupo L-serilo , un grupo D-serilo, un grupo β-alanilo, un grupo L-isoserilo o un grupo D-isoserilo; y R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o átomo de flúor, excepto cuando

- 5 (i) R¹, R⁴, R⁵, R⁸ y R¹¹ son grupos hidroxilo, R², R³, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ son átomos de hidrógeno (apramicina),
- (ii) R⁵, R⁸ y R¹¹ son grupos hidroxilo, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ son átomos de hidrógeno (5,6-didesoxiapramicina),
- (iii) R¹, R⁵, R⁸ y R¹¹ son grupos hidroxilo, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ son átomos de hidrógeno (5-desoxiapramicina),
- 10 (iv) R¹, R⁴, R⁵ y R⁸ son grupos hidroxilo, R², R³, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son átomos de hidrógeno (6"-desoxiapramicina),
- (v) R¹, R⁴, R⁵, R⁸ y R¹¹ son grupos hidroxilo, R², R³, R⁶ y R⁷ son átomos de hidrógeno, cualquiera de R⁹ o R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, el otro es un grupo etilo o un grupo
- 15 2-aminoetilo.

(2) El compuesto de acuerdo con (1) que se representa mediante una fórmula general (I-1) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 2]



en donde,

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo amino,

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo amino,

en donde R¹ y R⁴ pueden formar un enlace doble entre sí,

5 R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino; y

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o átomo de flúor,

10 excepto cuando

(i) R⁵, R⁸ y R¹¹ son grupos hidroxilo, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ y R⁷ son átomos de hidrógeno (5,6-didesoxiapramicina),

(ii) R¹, R⁵, R⁸ y R¹¹ son grupos hidroxilo, R², R³, R⁴, R⁶ y R⁷ son átomos de hidrógeno (5-desoxiapramicina),

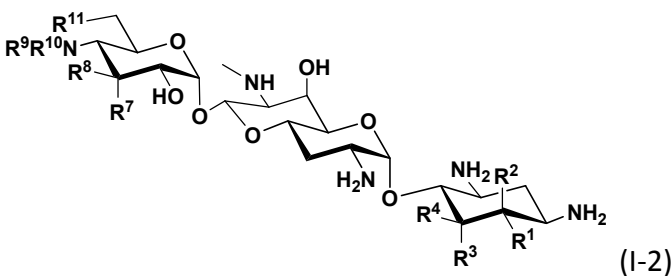
15 (iii) R¹, R⁴, R⁵ y R⁸ son grupos hidroxilo, R², R³, R⁶, R⁷ y R¹¹ son átomos de hidrógeno (6''-desoxiapramicina).

(3) El compuesto de acuerdo con (1) que se representa mediante una fórmula general

(I-2) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 3]

20



en donde,

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo amino,

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo amino,

en donde R¹ y R⁴ pueden formar un enlace doble entre sí,

5 R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ amino,

R¹⁰ es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ amino, un grupo alquilo C₁₋₆

guanidino, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ cicloalquilo - C₃₋₇

10 amino, un grupo amidino, un grupo azetidino opcionalmente sustituido con un grupo

alquilo C₁₋₆, un grupo glicilo, un grupo sarcosilo, un grupo L-alanilo, un grupo D-alanilo,

un grupo L-serilo, un grupo D-serilo, un grupo β-alanilo, un grupo L-isoserilo o un grupo

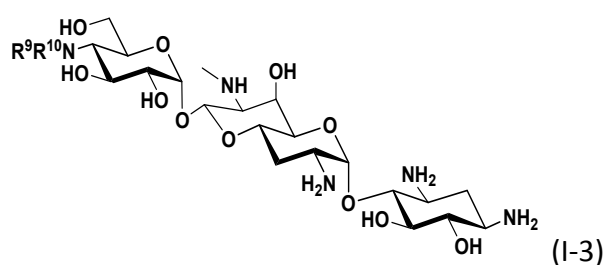
D-isoserilo; y

R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

15 (4) El compuesto de acuerdo con (1) que se representa mediante una fórmula general

(I-3) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 4]



en donde,

20 R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ de amino,

R¹⁰ es un grupo metilo, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ amino, un grupo

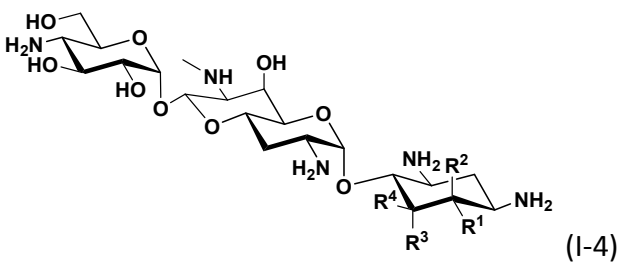
alquilo C₁₋₆ guanidino, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ cicloalquilo

- C₃₋₇ amino, un grupo amidino, un grupo azetidino opcionalmente sustituido con un

grupo alquilo C₁₋₆, un grupo glicilo, un grupo sarcosilo, un grupo L-alanilo, un grupo D-

alanilo, un grupo L-serilo , un grupo D-serilo, un grupo β-alanilo, un grupo L-isoserilo o un grupo D-isoserilo.(5) El compuesto de acuerdo con (1) que se representa mediante una fórmula general (I-4) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 5]



en donde,

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo amino,

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo

amino,

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo amino; y

en donde R¹ y R⁴ pueden formar un enlace doble entre sí,

excepto cuando

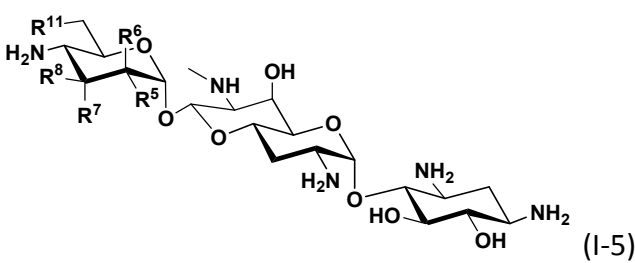
(i) R¹, R², R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno (5,6-didesoxiapramicina),

(i) R¹ es un grupo hidroxilo y R², R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno (5-didesoxiapramicina),

(6) El compuesto de acuerdo con (1) que se representa mediante una fórmula general

(I-5) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 6]



en donde,

- R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,
 R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,
 R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,
 R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino; y
- 5 R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o átomo de flúor,
 excepto cuando
- (i) R⁵, R⁸ y R¹¹ son grupos hidroxilo, R⁶ y R⁷ son átomos de hidrógeno (apramicina),
 (ii) R⁵ y R⁸ son grupos hidroxilo, y R⁶, R⁷ y R¹¹ son átomos de hidrógeno (6"-desoxiapramicina).
- 10 (7) Un compuesto de acuerdo con (1) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto es:
- 4"-N-metilapramicina,
 4"-N-(3-aminopropil)apramicina,
 4"-N-((1-aminociclopentil)metil)apramicina,
- 15 4"-N-(1,3-diaminopropan-2-il)apramicina,
 4"-N,N-bis(2-aminoetil)apramicina,
 4"-N-(cis-1,4-4-aminociclohexil)apramicina,
 4"-N-(trans-1,4-4-aminociclohexil)apramicina,
 4"-N-(azetidin-3-il)apramicina,
- 20 4"-N-(1-metilazetidin-3-yl)apramicina,
 4"-desamino-4"-guanidinoapramicina,
 4"-N-guanidinoetilapramicina,
 5-epiapramicina,
 5-desoxi-5-epi-5-fluoroapramicina,
- 25 6-desoxi-5-epiapramicina,
 5,6-didesoxi-5-fluoroapramicina,
 5-amino-5-desoxi-5-epiapramicina,

- 5-amino-5-desoxiapramicina,
- 6-amino-5,6-didesoxi-5,6-diepi-5-fluoroapramicina,
- 5-amino-5,6-didesoxiapramicina,
- 2"-amino-2"-desoxi-2",3"-diepiapramicina,
- 5 3"-amino-3"-desoxiapramicina,
- 3"-epiapramicina,
- 2",3"-diepiapramicina,
- 6"-desoxi-6"-fluoroapramicina,
- 3",6"-didesoxiapramicina,
- 10 5,6"-didesoxiapramicina,
- 5,3"-didesoxiapramicina,
- 3"-desoxi-5-epiapramicina,
- 5,3"-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramicina,
- 6,3"-didesoxi-5-epiapramicina,
- 15 5,6,3"-tridesoxiapramicina,
- 5-amino-5,3"-didesoxi-5-epiapramicina,
- 5,2"-didesoxi-5,3"-diepi-5-fluoroapramicina,
- 5,3"-diepiapramicina,
- 6,6"-didesoxi-5-epiapramicina,
- 20 5-eno-5,6,6"-tridesoxiapramicina,
- 5,6,6"-tridesoxiapramicina,
- 5-desoxi-4"-N-metilapramicina,
- 4"-N-(2-aminoetil)-5-desoxiapramicina,
- 4"-N-(3-aminopropil)-5-desoxiapramicina,
- 25 5-desoxi-4"-N-(1,3-diaminopropan-2-il)apramicina,
- 4"-desamino-5-desoxi-4"-guanidinoapramicina,
- 5-epi-4"-N-metilapramicina,

- 4"-N-(2-aminoetil)-5-epiapramicina,
- 4"-N-(3-aminopropil)-5-epiapramicina,
- 4"-N-(1,3-diaminopropan-2-il)-5-epiapramicina,
- 4"-desamino-5-epi-4"-guanidinoapramicina,
- 5 4"-desamino-5-desoxi-5-epi-5-fluoro-4"-guanidinoapramicina,
- 5,6-didesoxi-4"-N-metilapramicina,
- 4"-N-(2-aminoetil)-5,6-didesoxiapramicina,
- 4"-N-(3-aminopropil)-5,6-didesoxiapramicina,
- 4"-N-(1,3-diaminopropan-2-il)-5,6-didesoxiapramicina,
- 10 4"-desamino-5,6-didesoxi-4"-guanidinoapramicina,
- 6-desoxi-5-epi-4"-N-metilapramicina,
- 4"-N-(2-aminoetil)-6-desoxi-5-epiapramicina,
- 4"-N-(3-aminopropil)-6-desoxi-5-epiapramicina,
- 4"-desamino-6-desoxi-5-epi-4"-guanidinoapramicina,
- 15 4"-N-(1,3-diaminopropan-2-il)-5,6"-didesoxiapramicina,
- 4"-desamino-5,6"-didesoxi-4"-guanidinoapramicina,
- 4"-desamino-5,3"-didesoxi-4"-guanidinoapramicina,
- 4"-N-glicilapramicina,
- 4"-N-sarcosilapramicina,
- 20 4"-N-(L-alanil)apramicina,
- 4"-N-(D-alanil)apramicina,
- 4"-N-(L-seril)apramicina,
- 4"-N-(D-seril)apramicina,
- 4"-N-(β -alanil)apramicina,
- 25 4"-N-(L-isoseril)apramicina,
- 5-epi-4"-N-glicilapramicina,
- 5-epi-4"-N-sarcosilapramicina,

- 4"-N-(L-alanil)-5-epiapramicina,
- 5-epi-4"-N-(L-seril)apramicina,
- 4"-N-(β -alanil)-5-epiapramicina,
- 5-epi-4"-N-(L-isoseril)apramicina,
- 5 5-epi-4"-N-(D-isoseril)apramicina,
- 6-desoxi-5-epi-4"-N-glicilapramicina,
- 6-desoxi-5-epi-4"-N-sarcosilapramicina,
- 4"-N-(β -alanil)-6-desoxi-5-epiapramicina,
- 6-desoxi-5-epi-4"-N-(L-isoseril)apramicina,
- 10 5-amino-4"-desamino-5-desoxi-5-epi-4"-guanidinoapramicina,
- 5-amino-5-desoxi-5-epi-4"-N-glicilapramicina,
- 5-amino-5-desoxi-5-epi-4"-N-(L-isoseril)apramicina,
- 4"-desamino-3"-desoxi-5-epi-4"-guanidinoapramicina,
- 4"-desamino-5,3"-didesoxi-5-epi-5-fluoro-4"-guanidinoapramicina o
- 15 2"-desoxi-5,3"-diepiapramicina.

(8) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (7) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(9) La composición farmacéutica de acuerdo con (8) para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas.

- 20 (10) La composición farmacéutica de acuerdo con (8) o (9), en donde la enfermedad infecciosa son sepsis, endocarditis infecciosa, infecciones dermatológicas, infecciones en el sitio quirúrgico, infecciones ortopédicas en el sitio quirúrgico, infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario, infecciones enterales, peritonitis, meningitis, infecciones oftalmológicas o infecciones otolaringológicas.

- 25 (11) La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de (8) a (10), en donde la enfermedad infecciosa es causada por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA), *Staphylo*

coccus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae o Pseudomonas aeruginosa.

(12) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (7) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento.

5 (13) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (7) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas.

(14) Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (7) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la producción de un medicamento para la
10 prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas.

(15) Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (7) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas.

(16) El uso de acuerdo con (15), en donde se usan otros agentes medicinales (por
15 ejemplo, antibióticos) en combinación con ellos.

(17) Un método para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas, que comprende la administración de una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (7) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables a un animal, eso incluye un ser humano.

20 (18) Un agente antimicrobiano que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (7) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0016]

El compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables es ventajoso en términos de un amplio espectro
25 antibacteriano frente a una variedad de bacterias gram-positivas y bacterias gram-negativas. Además, es ventajoso desde el punto de vista de una actividad antibacteriana contra bacterias gram-positivas y gram-negativas resistentes a múltiples

aminobutilo, grupo aminopentilo, grupo aminohexilo, grupo 1,3-diaminopropanilo y similares.

[0021]

En un compuesto de la presente invención, el grupo alquilo C₁₋₆ guanidino
5 significa el grupo alquilo C₁₋₆ que se menciona anteriormente en el que 1 a 2 átomos de hidrógeno se sustituyen con un grupo o grupos guanidinos y la posición de sustitución no está limitada en particular. Por ejemplo, los grupos alquilo C₁₋₆ guanidino incluyen grupo guanidinometilo, grupo guanidinoetilo, grupo guanidinopropilo y similares.

10 [0022]

En un compuesto de la presente invención, el grupo cicloalquilo C₃₋₇ amino
significa un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 7 átomos de carbono en el que 1 a 2 átomos de hidrógeno se sustituyen con un grupo o grupos aminos y la posición de sustitución no está limitada en particular. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ amino
15 incluyen grupo aminociclopropilo, grupo aminociclobutilo, grupo aminociclopentilo, grupo aminociclohexilo, grupo aminocicloheptilo y similares.

[0023]

En un compuesto de la presente invención, el grupo alquilo C₁₋₆ cicloalquilo
- C₃₋₇ amino significa el grupo alquilo C₁₋₆ que se menciona anteriormente
20 sustituido con los grupos cicloalquilos C₃₋₇ amino mencionados con anterioridad. Los grupos alquilo C₁₋₆ cicloalquilo - C₃₋₇ amino incluyen grupo aminociclopropilmetilo, grupo aminociclobutilmetilo, grupo

aminociclopentilmetilo, grupo aminociclohexilmetilo y similares.

25 [0024]

En un compuesto de la presente invención, el grupo azetidino
opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ significa un grupo azetidino no

sustituido o sustituido con el grupo alquilo C₁₋₆ que se menciona anteriormente.
Los grupos azetidino sustituidos con alquilo C₁₋₆ incluyen grupo N-metilazetidino, grupo N-etilazetidino, grupo N-propilazetidino, grupo N-isopropilazetidino y similares.

5

[0025]

En un compuesto de la presente invención, "opcionalmente sustituido" significa que puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes o puede no estar
10 sustituido.

[0026]

Antibiótico aminoglucósido

El compuesto de la presente invención es un compuesto representado por las fórmulas generales (I), (1-1), (1-2), (1-3), (1-4) o (1-5) que se mencionan
15 anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[0027]

En una forma de realización, R⁹ y R¹⁰ en la fórmula general (I) que se menciona anteriormente representan cada uno, de modo independiente, un
20 átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ guanidino, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ cicloalquilo - C₃₋₇ amino, un grupo amidino, un grupo azetidino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆.

[0028]

25 En una forma de realización, R¹⁰ en la fórmula general (1-2) que se menciona anteriormente representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ guanidino, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ amino, un grupo

alquilo C₁₋₆ cicloalquilo - C₃₋₇ amino, un grupo amidino o un grupo azetidino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆.

[0029]

En una forma de realización, R¹⁰ en la fórmula general (I-3) que se
5 menciona anteriormente representa un grupo metilo, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ guanidino, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ cicloalquilo - C₃₋₇ amino, un grupo amidino o un grupo azetidino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆.

[0030]

10 Un compuesto de la presente invención puede estar presente como una sal. La sal incluye, por ejemplo, una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable. Ejemplos específicos de la sal incluyen sal de haluro de hidrógeno tales como sal de fluoruro de hidrógeno, sal de cloruro de hidrógeno, sal de bromuro de hidrógeno y sal de yoduro de hidrógeno; sal de ácido inorgánico tales como
15 sulfato, nitrato, fosfato, perclorato y carbonato; carboxilatos tales como acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, hidroxiacetato, lactato, citrato, tartrato, oxalato, benzoato, mandelato, butirato, maleato, propionato, formiato y malato; sales aminoácidos tales como argininato, aspartato y glutamato; sulfonatos tales como metansulfonato, para-toluensulfonato, y ejemplos preferibles incluyen sales de
20 ácidos inorgánicos tales como sulfato y similares.

[0031]

Un compuesto de la presente invención puede estar presente como un solvato. Los solvatos preferibles incluyen hidrato y solvato de etanol.

[0032]

25 Un método para producir antibiótico aminoglucósido

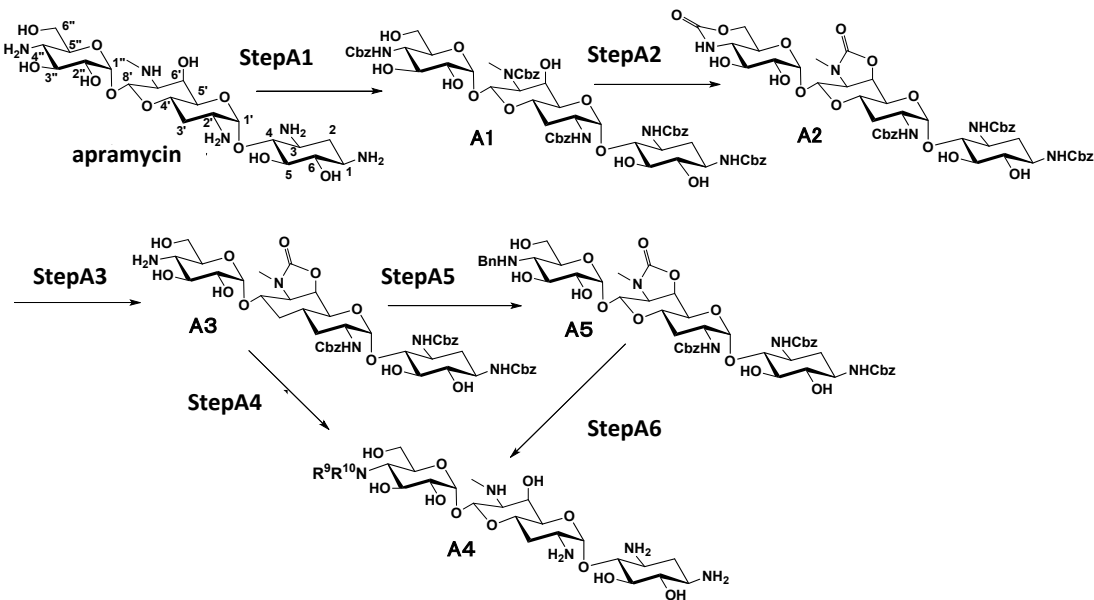
Los compuestos de la presente invención se pueden producir de acuerdo con los siguientes métodos que van de la A a la U, pero los métodos se limitan a ellos solamente.

[0033]

5 Método A

El método A es una forma de producir un compuesto representado por una fórmula general (A4) que comprende la introducción de un sustituyente en la posición 4'' de apramicina y posterior desprotección. Las etapas se muestran a continuación. Además, las etapas A1 a A3 se llevaron a cabo de acuerdo con un método descrito en el documento US2013/0165395 A1.

[Quím. 7]



[0034]

Etapas A4

La etapa A4 es una forma de producir un compuesto representado por una fórmula general (A4) por alquilación o amidinación del grupo amino en la posición 4'' de un compuesto representado por la fórmula (A3) seguido por su desprotección. Esta etapa se logra por la reacción de varias cetonas con un compuesto de la fórmula (A3) y un agente de reducción en presencia de un ácido para monoalquilación, mediante reacción de diversos aldehidos con el compuesto de la fórmula (A3) y un agente de

reducción en presencia de un ácido para dialquilación y por reacción con un reactivo de reacción con amidino en presencia de una base como para amidinación.

[0035]

Los agentes de reducción que se utilizan en la presente etapa incluyen

- 5 borhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio y complejo de borano-2-metilpiridina, se prefiere el cianoborhidruro de sodio. Los solventes que se utilizan incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, dioxano, agua o uno de sus solventes mezclados, se prefiere un solvente mezclado de metanol y dioxano. Los reactivos que se utilizan en la amidinación incluyen 1,3-bis (ter-butoxicarbonil)-2-(trifluorometansulfonil)guanidina
- 10 (reactivo de Goodman), N,N'-di-(t-butoxicarbonil)tiourea, t-butil-(Z)-(((t-butoxicarbonil)imino)(1H-pirazol-1-il)metil)carbamato y similares, se prefiere el reactivo de Goodman y la trietilamina como base. Todas las reacciones se llevan a cabo bajo la temperatura de reacción de 10°C a 90°C durante el tiempo de reacción de 1 a 24 horas.

15 [0036]

- El grupo benciloxycarbonilo se puede eliminar mediante reacción con hidrógeno y un catalizador de reducción catalítico. Los catalizadores de reducción catalíticos que se utilizan incluyen paladio-carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino y similares, se prefiere el paladio-carbón. Los solventes que se utilizan no están
- 20 particularmente limitados si es que no están implicados en esta reacción, y son preferentemente metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano o un solvente mezclado de estos solventes orgánicos y agua. La temperatura de reacción es de 10°C a 30°C y el tiempo de reacción es usualmente de 1 a 24 horas. El carbamato cíclico se puede eliminar mediante hidrólisis de base. Las bases incluyen hidróxido de sodio e hidróxido
- 25 de potasio. La temperatura de reacción es de 20°C a 110°C y el tiempo de reacción es de 0,5 a 48 horas.

[0037]

Etapas A5

La etapa A5 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (A5) al introducir un grupo bencilo para la monoalquilación del grupo amino en la posición 4'' de un compuesto de la fórmula (A3). Esta etapa se logra mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula (A3) con benzaldehído y borhidruro de sodio en presencia de una base. Los solventes que se utilizan en la etapa A5 incluyen metanol, tetrahidrofurano, dioxano y uno de sus solventes mezclados, se prefiere el metanol. La temperatura de reacción es de 10°C a 20°C y el tiempo de reacción es de 1 a 2 horas.

10 [0038]

Etapas A6

La etapa A6 es una forma de producir un compuesto representado por una fórmula general (A4) mediante alquilación del grupo amino bencilado en la posición 4'' de un compuesto de la fórmula (A5) seguido por su desprotección. Esta etapa se logra mediante varios tipos de aldehidos que reaccionan con el compuesto de la fórmula (A5) y un agente de reducción en presencia de un ácido.

15 [0039]

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen tetrahidrofurano, dioxano, metanol y uno de sus solventes mezclados. Los agentes de reducción incluyen cianoborhidruro de sodio y complejo de borano-2-metilpiridina. La desprotección del grupo bencilo, grupo benciloxicarbonilo y carbamato cíclico se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A4 antes mencionada.

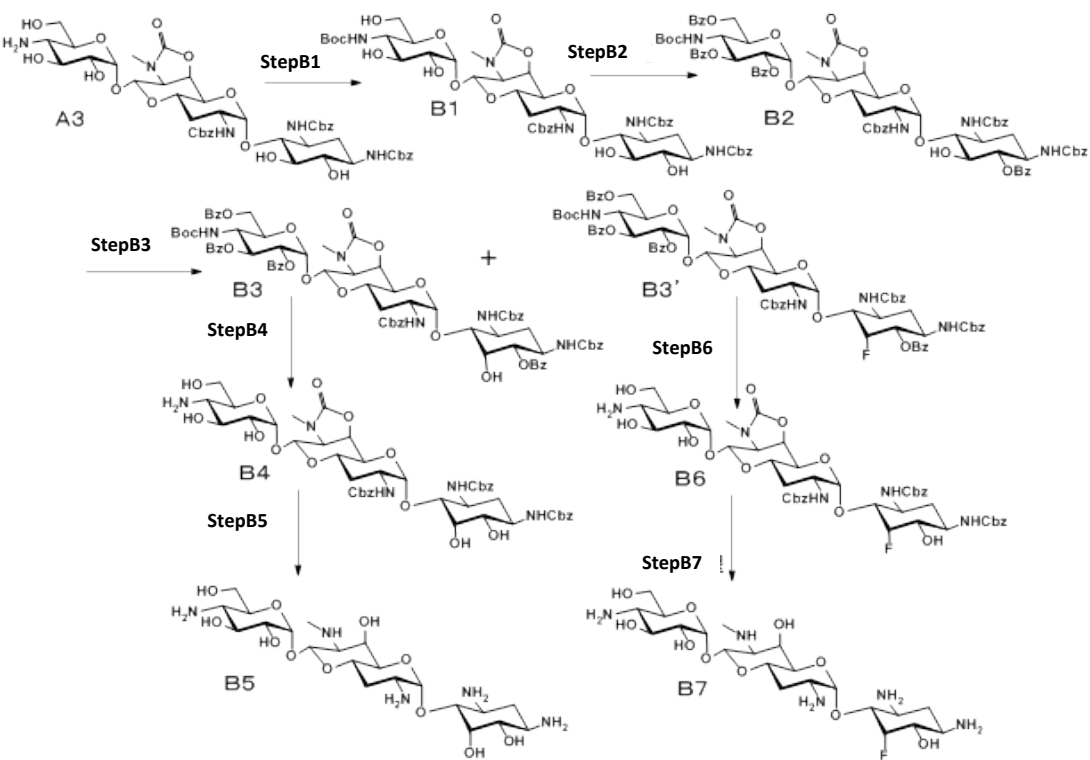
20 [0040]

Método B

25 El método B es una forma de producir un compuesto representado por las fórmulas (B5) y (B7) al modificar químicamente la posición 5 de un compuesto que se

obtiene mediante la liberación de un grupo hidroxilo solo en la posición 5 de apramicina y posterior desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 8]



5 [0041]

Etapas B1

La etapa B1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (B1) al introducir un grupo t-butoxicarbonilo en el grupo amino en la posición 4'' de un compuesto representado por la fórmula (A3). Esta etapa se lleva a cabo al

10 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (A3) con dicarbonato de di-t-butilo en presencia de una base.

[0042]

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen agua, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y uno de sus solventes mezclados, se

15 prefiere un solvente mezclado de agua y N,N-dimetilformamida. Las bases que se utilizan pueden incluir hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trietilamina y similares, se prefiere la

trietilamina. La temperatura de reacción es de 0°C a 40°C y el tiempo de reacción es de 1 a 3 horas.

[0043]

Etapas B2

5 La etapa B2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (B2) al introducir selectivamente un grupo protector de benzoílo en un grupo hidroxilo en las posiciones 6, 2", 3", 6" de un compuesto representado por la fórmula (B1). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (B1) con cloruro de benzoílo en presencia de una base.

10 [0044]

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen piridina, N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, se prefiere la piridina. Las bases que se utilizan incluyen trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares, se prefiere la piridina. La temperatura de reacción es de 0°C a 30°C y el tiempo de reacción es de 1 a 5 horas.

[0045]

Etapas B3

La etapa B3 es una forma de producir compuestos representados por las fórmulas (B3) y (B3') mediante la epimerización o epi-fluoración de un grupo hidroxilo en la posición 5 de un compuesto representado por (B2). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (B2) con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST).

20

[0046]

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, se prefiere el cloruro de metileno. La temperatura de reacción es -5°C a 5°C y el tiempo de reacción es de 1 a 5 horas.

25

[0047]

Etapas B4

La etapa B4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (B4) al remover un grupo benzoilo y un grupo t-butoxicarbonilo de un compuesto representado por la fórmula (B3). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (B3) con una base para eliminar el grupo protector del grupo hidroxilo y hacer reaccionar el compuesto resultante con un ácido para remover el grupo protector del grupo amino en la posición 4".

[0048]

Los solventes que se utilizan en la etapa de remoción del grupo protector del grupo hidroxilo incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol ter-butílico, cloruro de metileno, cloroformo y uno de sus solventes mezclados, se prefiere un solvente mezclado de metanol y cloroformo. Las bases que se utilizan incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, se prefiere el metóxido de sodio. La temperatura de reacción es de 0°C a 30°C y el tiempo de reacción es de 1 a 5 horas.

[0049]

Los solventes que se utilizan en la etapa de remoción del grupo protector del grupo amino en la posición 4" incluyen acetato de etilo, cloruro de metileno, acetonitrilo, acetona, metanol y similares, se prefiere el metanol. Los ácidos que se utilizan incluyen ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, se prefiere el ácido trifluoroacético. La temperatura de reacción es normalmente de 0°C a 50°C y el tiempo de reacción es de 1 a 5 horas.

[0050]

25 Etapas B5

La etapa B5 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (B5) al remover el grupo benciloxycarbonilo y el carbamato cíclico del

compuesto representado por la fórmula (B4). El grupo benciloxycarbonilo se puede eliminar mediante reacción con hidrógeno y un catalizador de reducción de hidrógeno catalítico. Los catalizadores de reducción de hidrógeno catalíticos que se utilizan incluyen paladio-carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino y
5 similares, se prefiere el paladio-carbón. Los solventes que se utilizan no están particularmente limitados si es que no están implicados en esta reacción, y son preferentemente metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano o un solvente mezclado de estos solventes orgánicos y agua. La temperatura de reacción es de 10°C a 30°C y el tiempo de reacción es usualmente de 1 a 24 horas. El carbamato cíclico se puede
10 eliminar mediante hidrólisis con base. Las bases incluyen hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La temperatura de reacción es de 90°C a 110°C y el tiempo de reacción es de 0,5 a 1 hora.

[0051]

Etapas B6

15 La etapa B6 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (B6) al remover un grupo benzoílo y un grupo t-butoxicarbonilo de un compuesto representado por la fórmula (B3'). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B4 antes mencionada.

[0052]

20 Etapas B7

La etapa B7 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (B7) al remover el grupo benciloxycarbonilo y el carbamato cíclico del compuesto representado por la fórmula (B6). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B5 antes mencionada.

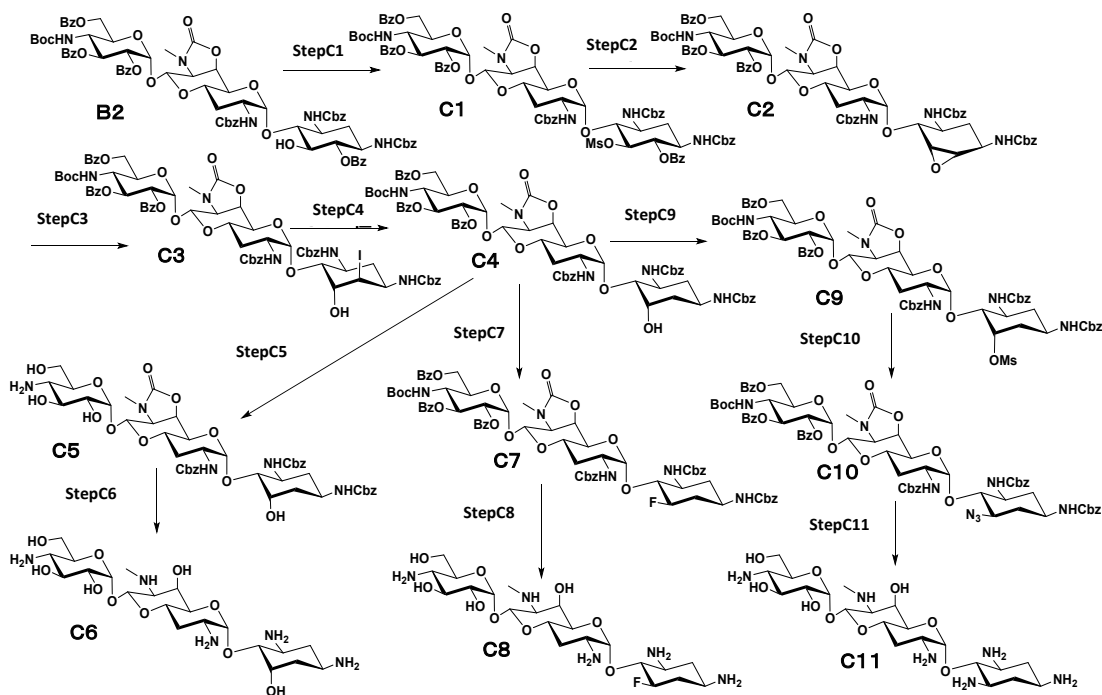
25 [0053]

Método C

El método C es una forma de producir compuestos representados por las fórmulas (C6), (C8) y (C11) al introducir primero un grupo saliente en la posición 5 de apramicina y luego al obtener derivados de 6-desoxi-5-epi, 6-desoxi-5-fluoro y 5-azido-6-desoxi, seguido por desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

5

[Quím. 9]



[0054]

Etapas C1

La etapa B1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (B1) al introducir un grupo metansulfonilo en un grupo hidroxilo en la posición 5 de un compuesto representado por la fórmula (B2). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (B2) con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base.

15 [0055]

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen piridina, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, se prefiere el cloruro de metileno. Las bases que se utilizan incluyen trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y

similares, se prefiere la 4-dimetilaminopiridina. La temperatura de reacción es de 0°C a 30°C y el tiempo de reacción es de 1 a 2 horas.

[0056]

Etapas C2

- 5 La etapa C2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (C2) al remover primero el grupo benzoílo del compuesto representado por la fórmula (C1) y al realizar simultáneamente la anhidración (epoxidación) de las posiciones 5 y 6 seguido por la introducción de un grupo protector de benzoílo en los grupos hidroxilo en las posiciones 2'', 3'' y 6''. Esta etapa se lleva a cabo al hacer
- 10 reaccionar el compuesto representado por la fórmula (C1) con una base y luego con cloruro de benzoílo en presencia de una base.

[0057]

- Los solventes que se utilizan en la etapa de desbenzoilación y anhidrización incluyen metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares,
- 15 se prefiere el cloroformo. Las bases que se utilizan incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, se prefiere el metóxido de sodio. La temperatura de reacción es de 0°C a 30°C y el tiempo de reacción es de 1 a 5 horas.

[0058]

- 20 La benzoilación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B2 antes mencionada.

[0059]

Etapas C3

- La etapa C3 es una forma de producir un compuesto representado por la
- 25 fórmula (C3) al abrir un epóxido del compuesto representado por la fórmula (C2). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (C2) con yoduro de sodio en presencia de una solución tamponante ácida. Los

solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen acetona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y similares, se prefiere la acetona. Las soluciones tamponantes ácidas que se utilizan incluyen 5% de solución de ácido acético - acetato de sodio y similares. La temperatura de reacción es de 60°C a 100°C y el tiempo de
5 reacción es de 1 a 6 horas.

[0060]

Etapas C4

La etapa C4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (C4) al reducir un yodo del compuesto representado por la fórmula (C3). Esta
10 etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (C3) con hidruro de tributilestano en presencia de 2,2'-azobis(isobutil nitrilo).

[0061]

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen tolueno, tetrahidrofurano, dioxano y similares, se prefiere el dioxano. La temperatura de
15 reacción es de 60°C a 100°C y el tiempo de reacción es de 3 a 8 horas.

[0062]

Etapas C5

La etapa C5 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (C5) al remover el grupo benzoilo y el grupo t-butoxicarbonilo del compuesto
20 representado por la fórmula (C4). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B4 antes mencionada.

[0063]

Etapas C6

La etapa C6 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (C6) al remover el grupo benciloxycarbonilo y el carbamato cíclico del
25 compuesto representado por la fórmula (C5). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B5 antes mencionada.

[0064]

Etapas C7

La etapa C7 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (C7) mediante epi-fluoración de la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (C4). La epi-fluoración se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B3 antes mencionada.

[0065]

Etapas C8

La etapa C8 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (C8) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (C7). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de las etapas B4 y B5 antes mencionadas.

[0066]

Etapas C9

La etapa C9 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (C9) mediante metano-sulfonilación del grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (C4). La metano-sulfonilación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C1 antes mencionada.

[0067]

Etapas C10

La etapa C10 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (C10) mediante azidación en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (C9). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (C9) con azida de sodio. Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen acetona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y similares, se prefiere la N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción es de 60°C a 100°C y el tiempo de reacción es de 1 a 6 horas.

[0068]

Etapas C11

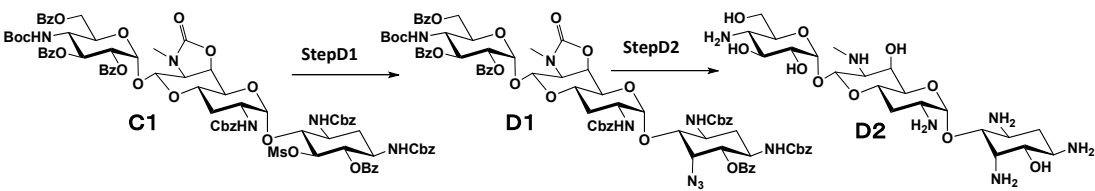
La etapa C11 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (C11) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (C10). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de las etapas B4 y B5 antes mencionadas.

[0069]

Método D

El método D es una forma de producir un compuesto representado por (D2) mediante azidación del compuesto representado por la fórmula (C1) en la posición 5 seguido por reducción y desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 10]



[0070]

Etapas D1

La etapa D1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (D1) mediante azidación en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (C1). La azidación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C10 antes mencionada.

[0071]

Etapas D2

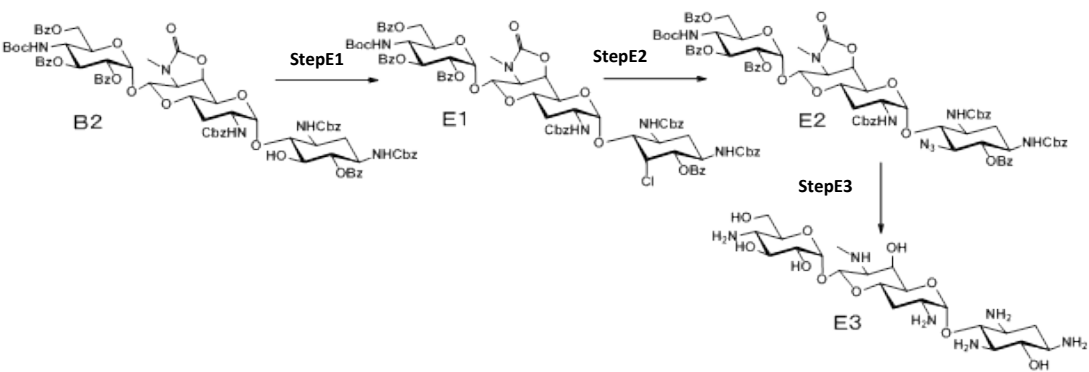
La etapa D2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (D2) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (D1). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de las etapas B4 y B5 antes mencionadas.

[0072]

Método E

El método E es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (E3) mediante cloración de la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (B2) en el método B seguido por azidación y desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 11]



[0073]

10 Etapas E1

La etapa E1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (E1) mediante cloración de la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (B2). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (B2) con cloruro de sulfurilo en presencia de una base.

15 [0074]

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen piridina, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, se prefiere el cloruro de metileno. Las bases que se utilizan incluyen trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares, se prefiere la 4-dimetilaminopiridina. La temperatura de reacción es de 0°C a 30°C y el tiempo de reacción es de 1 a 2 horas.

[0075]

Etapas E2

La etapa E2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (E2) mediante azidación en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (E1). La azidación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C10 antes mencionada.

5 [0076]

Etapa E3

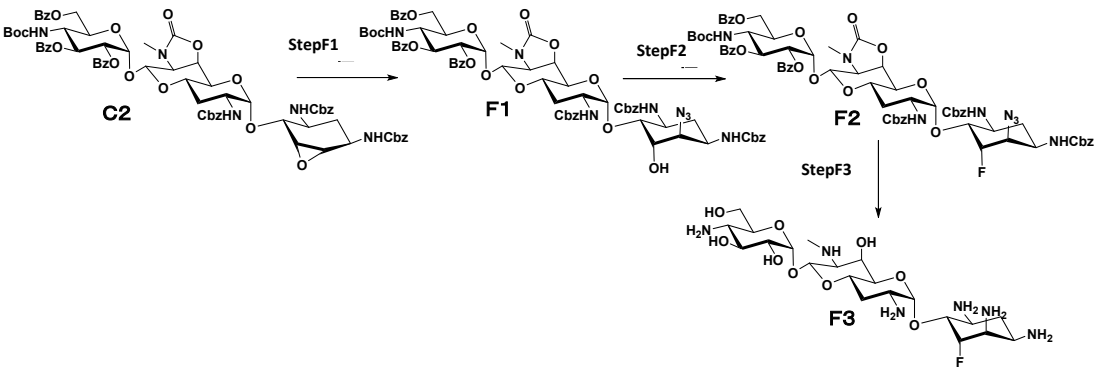
La etapa E3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (E3) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (E2). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de las etapas B4 y B5 antes mencionadas.

[0077]

Método F

El método F es una forma de producir un compuesto representado por la (E3) mediante azidación en la posición 6 del compuesto representado por la fórmula (C2), que es un intermediario común en el método C, seguido por fluorinación y desprotección en la posición 5. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 12]



[0078]

Etapa F1

La etapa F1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (F1) al abrir el epóxido del compuesto representado por la fórmula (C2) para convertir el epóxido en azida y un grupo hidroxilo. Esta etapa se lleva a cabo al hacer

reaccionar el compuesto representado por la fórmula (C2) con azida de sodio en presencia de cloruro de amonio.

[0079]

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen acetona, N,N-
5 dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y similares, se prefiere la N,N-
dimetilformamida. La temperatura de reacción es de 60°C a 100°C y el tiempo de
reacción es de 1 a 6 horas.

[0080]

Etapas F2

10 La etapa F2 es una forma de producir un compuesto representado por la
fórmula (F2) mediante fluoración en la posición 5 del compuesto representado por la
fórmula (F1). La fluoración se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la
etapa B3 antes mencionada.

[0081]

15 Etapas F3

La etapa F3 es una forma de producir un compuesto representado por la
fórmula (F3) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula
(F2). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a
las de las etapas B4 y B5 antes mencionadas.

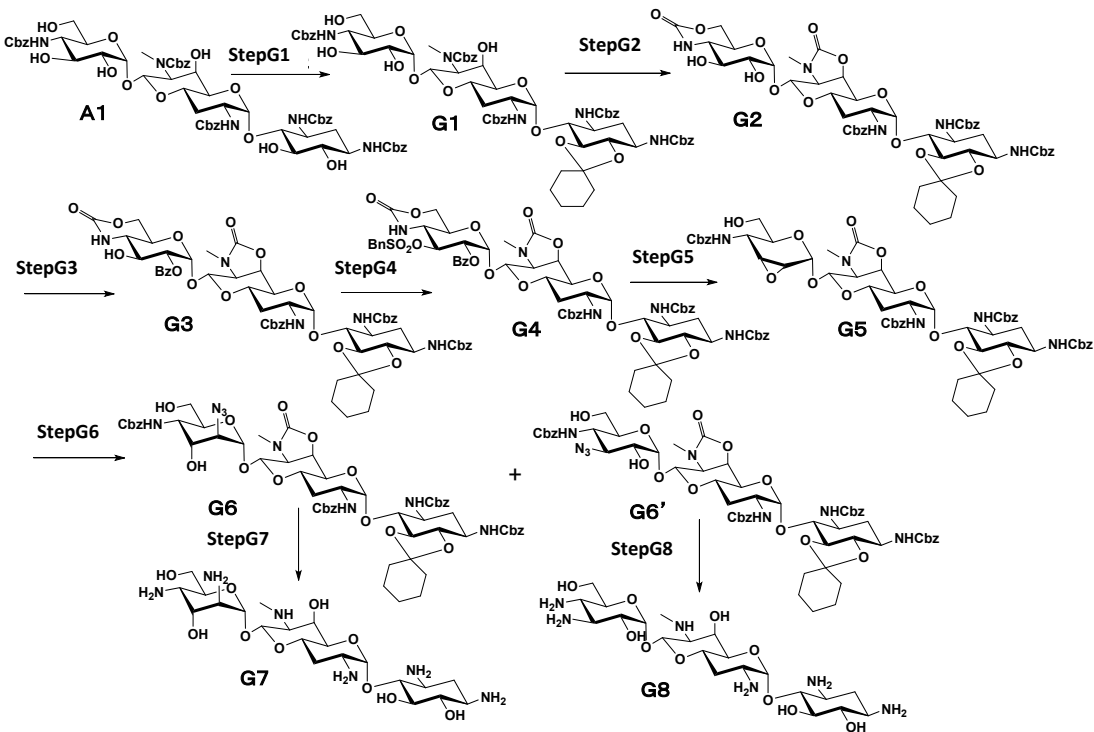
20 [0082]

Método G

El método G es una forma de producir los compuestos representados por las
fórmulas (G7) y (G8) al introducir primero un grupo saliente en la posición 3" del
compuesto representado por la fórmula (G3) (en donde solo el grupo hidroxilo en la
25 posición 3" está presente en una forma libre) que se obtiene a partir de apramicina en
4 etapas, luego al obtener los derivados 3"-azida-3"-desoxi y 2"-azida-2",3"-diepi-2"-

desoxi, por medio del intermediario 2'',3''-anhidro, seguido por la realización de la desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 13]



5 [0083]

Etapas G1

La etapa G1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (G1) al introducir grupos protectores en grupos hidroxilo en las posiciones 5 y 6 del compuesto representado por la fórmula (A1). Esta etapa se lleva a cabo al hacer
10 reaccionar el compuesto representado por la fórmula A1 con 1,1- dimetoxiciclohexano en presencia de un ácido. Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2- dicloroetano, acetato de etilo y similares, se prefiere la N,N-dimetilformamida. Los ácidos que se utilizan incluyen ácido p-toluensulfónico, p-toluensulfonato de piridinio, ácido canforsulfónico,
15 ácido clorhídrico y similares, se prefiere el ácido p-toluensulfónico. La temperatura de reacción es de 20°C a 60°C y el tiempo de reacción es de 1 a 8 horas.

[0084]

Etapas G2

La etapa G2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (G2) al conectar las posiciones 6' y 7' y las posiciones 4'' y 6'' del compuesto representado por la fórmula (G1) en carbamatos cíclicos. La conversión en carbamato cíclico se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A2 antes mencionada.

[0085]

Etapas G3

La etapa G3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (G3) al introducir selectivamente un grupo protector de benzoílo en el grupo hidroxilo en la posición 2'' del compuesto representado por la fórmula (G2). La introducción del grupo protector de benzoílo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B2 antes mencionada.

[0086]

Etapas G4

La etapa G4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (G4) al introducir un grupo bencílsulfonilo en el grupo hidroxilo en la posición 3'' del compuesto representado por la fórmula (G3). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (G3) con cloruro de bencílsulfonilo en presencia de una base. Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen piridina, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, se prefiere la piridina. Las bases que se utilizan incluyen trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares, se prefiere la piridina. La temperatura de reacción es de -20°C a temperatura ambiente y el tiempo de reacción es de 0,5 a 1 hora.

[0087]

Etapas G5

La etapa G5 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (G5) al remover el grupo benzoílo del compuesto representado por la fórmula

(G4) y realizar simultáneamente la anhidración (epoxidación) en las posiciones 2" y 3".

Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (G4) con una base.

[0088]

5 Los solventes que se utilizan en la realización de anhidrización incluyen metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, se prefiere el cloroformo. Las bases que se utilizan incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, se prefiere el metóxido de sodio. La temperatura
10 de reacción es de 0°C a 30°C y el tiempo de reacción es de 1 a 5 horas.

[0089]

Etapas G6

La etapa G6 es una forma de producir compuestos representados por las fórmulas (G6) y (G6') al abrir el epóxido del compuesto representado por la fórmula
15 (G5) para convertir el epóxido en una azida y un grupo hidroxilo. La azidación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa F1 antes mencionada.

[0090]

Etapas G7

La etapa G7 es una forma de producir un compuesto representado por la
20 fórmula (G7) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (G6). Esta etapa se logra al remover el grupo protector del grupo hidroxilo a través de hidrólisis ácida del compuesto representado por la fórmula (G6) y luego al remover el grupo protector del grupo amino a través de una reducción catalítica e hidrólisis
25 alcalina del compuesto que se obtiene. Los ácidos que se utilizan en la hidrólisis ácida incluyen ácido clorhídrico 1 N, ácido sulfúrico 1 N, 80% de solución acuosa de ácido acético, 80% de solución acuosa de ácido fórmico y similares, se prefiere el 80% de solución acuosa de ácido acético. La temperatura de reacción es de 30°C a 80°C y el

tiempo de reacción es de 1 a 3 horas. La remoción del grupo protector del grupo amino se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B5 antes mencionada.

[0091]

5 Etapas G8

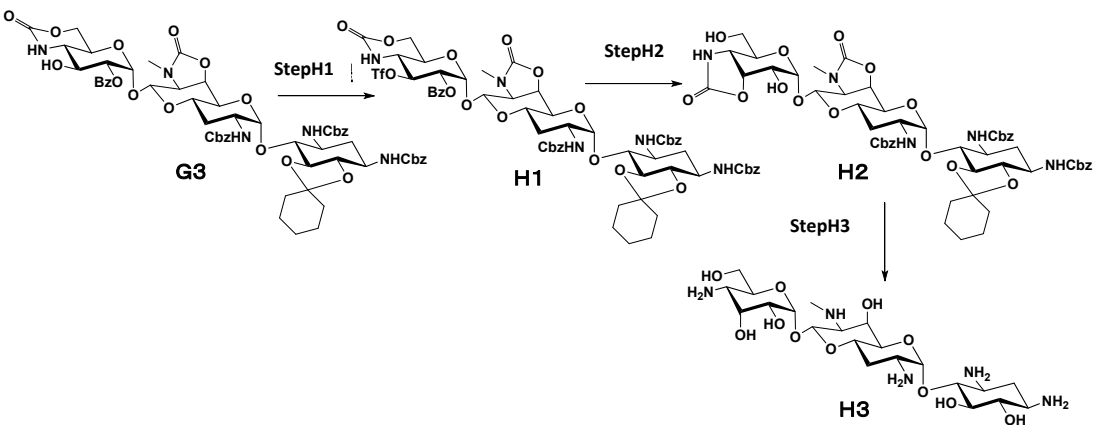
La etapa G8 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (G8) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (G6'). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa G7 antes mencionada.

10 [0092]

Método H

El método H es una forma de producir el compuesto representado por la fórmula (H3) al introducir primero un grupo saliente en la posición 3'' del compuesto representado por la fórmula (G3) (en donde teniendo solo el grupo hidroxilo en la posición 3'' está presente en una forma libre) que se obtiene a partir de apramicina en 4 etapas, luego al invertir el grupo hidroxilo en la posición 3'', seguido por la realización de la desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 14]



20 [0093]

Etapas H1

La etapa H1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (H1) al introducir un grupo trifluorometansulfonilo en el grupo hidroxilo en la posición 3" del compuesto representado por la fórmula (G3). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (G3) con anhídrido

5 trifluorometansulfónico en presencia de una base.

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen piridina, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, se prefiere el cloruro de metileno.

Las bases que se utilizan incluyen trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares, se prefiere la piridina. La temperatura de reacción es de -10°C a 5°C y el

10 tiempo de reacción es de 0,5 a 1 hora.

[0094]

Etapas H2

La etapa H2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (H2) mediante epimerización del grupo hidroxilo en la posición 3" y conversión

15 de la posición 4" junto con la posición 3" en carbamato cíclico en el compuesto

representado por la fórmula (H1). La epimerización en esta etapa se lleva a cabo al

hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (H1) con acetato de cesio seguido por tratamiento de base. Los solventes que se utilizan en la presente etapa

incluyen dioxano, N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano y similares, se prefiere la

20 N, N-dimetilformamida. La temperatura de reacción es de 50°C a 80°C. El tiempo de reacción es de 1 a 3 horas.

Las bases que se utilizan para la conversión en carbamato cíclico incluyen

carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio,

metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, se prefiere el

25 metóxido de sodio. La temperatura de reacción es de 0°C a 30°C y el tiempo de

reacción es de 1 a 3 horas.

[0095]

Etapa H3

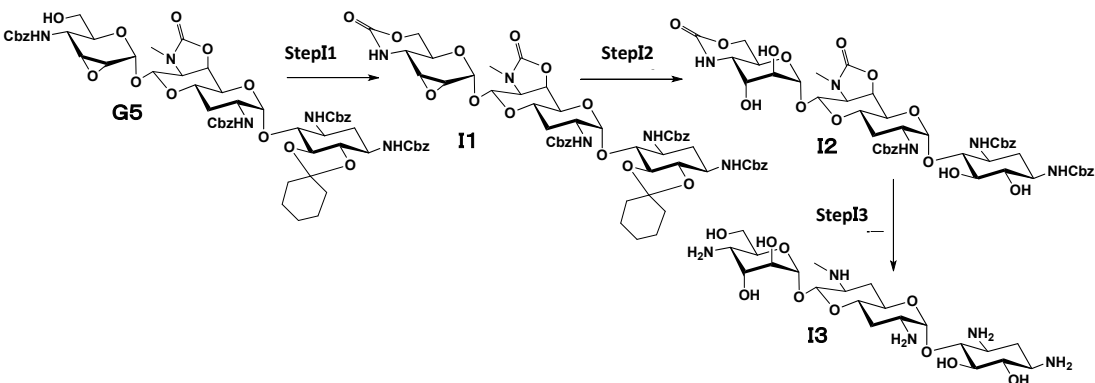
La etapa H3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (H3) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (H2). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa G7 antes mencionada.

[0096]

Método I

El método I es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (I3) mediante escisión diaxial de un epóxido del compuesto representado por la fórmula (G5) para obtener el derivado 2",3"-diepi y posterior desprotección, en donde el compuesto (G5) se obtiene a partir de apramicina en 6 etapas. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 15]



[0097]

Etapa I1

La etapa G2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (I1) al convertir las posiciones 4'' y 6'' del compuesto representado por la fórmula (G5) en carbamato cíclico. La conversión en carbamato cíclico se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A2 antes mencionada.

[0098]

Etapa I2

La etapa I2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (I2) mediante diepimerización en las posiciones 2'' y 3'' a través de hidrólisis ácida del compuesto representado por la fórmula (I1). Los ácidos que se utilizan para la hidrólisis ácida incluyen ácido clorhídrico 1 N, ácido sulfúrico 1 N, 80% de solución acuosa de ácido acético, 80% de solución acuosa de ácido fórmico y similares, se prefiere el 80% de solución acuosa de ácido acético. La temperatura de reacción es de 30°C a 80°C y el tiempo de reacción es de 1 a 3 horas.

[0099]

Etapa I3

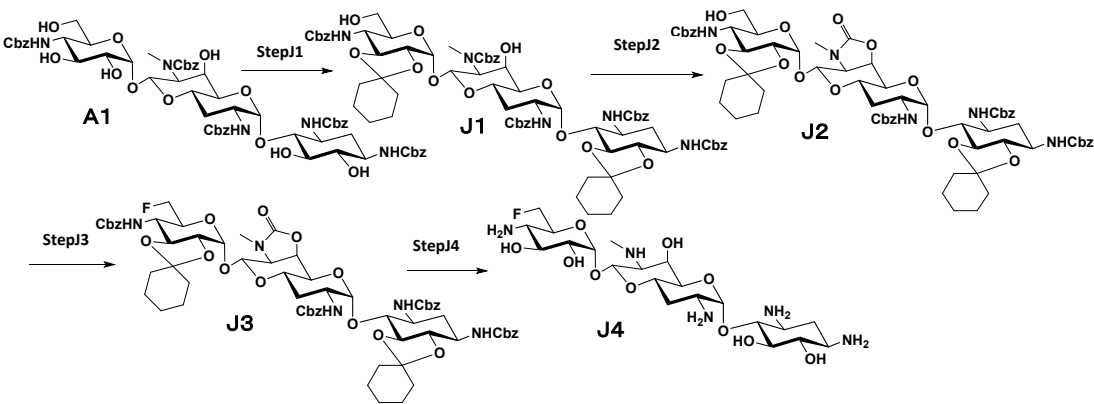
La etapa I3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (I3) al remover el grupo benciloxycarbonilo y el carbamato cíclico del compuesto representado por la fórmula (I2). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B5 antes mencionada.

[0100]

Método J

El método J es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (J4) mediante fluoración de la posición 6'' del compuesto representado por la fórmula (A1) que se obtiene a partir de apramicina en 3 etapas seguido por desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 16]



[0101]

Etapa J1

La etapa G1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (J1) al introducir grupos protectores en grupos hidroxilo en las posiciones 5, 6 y las posiciones 2", 3" del compuesto representado por la fórmula (A1). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula A1 con 1,1-dimetoxiciclohexano en presencia de un ácido.

[0102]

Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2- dicloroetano, acetato de etilo y similares, se prefiere la N,N-dimetilformamida. Los ácidos que se utilizan incluyen ácido p-toluensulfónico, p-toluensulfonato de piridinio, ácido canforsulfónico, ácido clorhídrico y similares, se prefiere el ácido p-toluensulfónico. La reacción se lleva a cabo a la temperatura de 40°C a 60°C, a presión reducida de 20 a 40 Torr y el tiempo de reacción es de 1 a 8 horas.

[0103]

15 Etapas J2

La etapa J2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (J2) al convertir las posiciones 6' y 7' del compuesto representado por la fórmula (J1) en carbamato cíclico. La conversión en carbamato cíclico se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A2 antes mencionada.

20 [0104]

Etapas J3

La etapa J3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (J3) mediante fluoración de la posición 6 del compuesto representado por la fórmula (J2). La fluoración se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B3 antes mencionada.

[0105]

Etapas J4

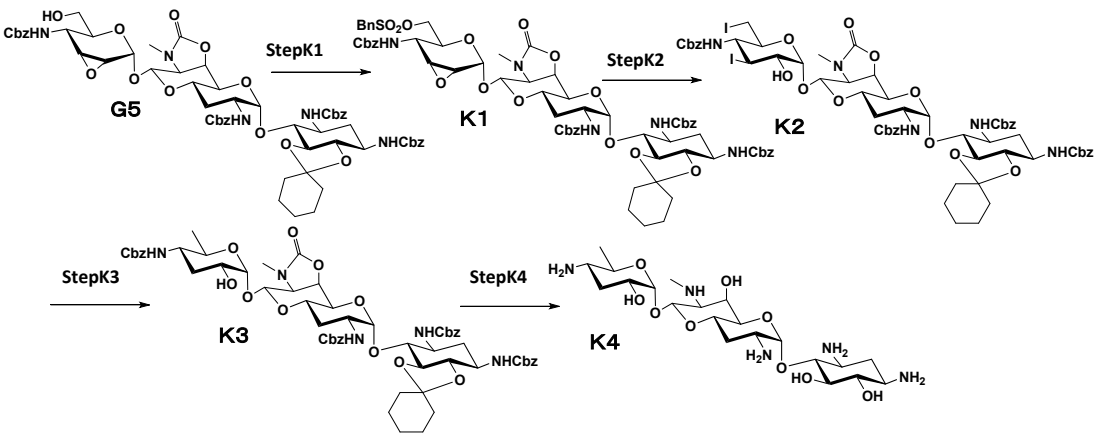
La etapa J4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (J4) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (J3). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa G7 antes mencionada.

5 [0106]

Método K

El método K es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (K4) al introducir un grupo bencilsulfonilo en un grupo hidroxilo en la posición 6'' y mediante yodación de las posiciones 3'' y 6'' del compuesto representado por la fórmula (G5) que se obtiene a partir de apramicina en 6 etapas, seguido por reducción y desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 17]



[0107]

15 Etapa K1

La etapa K1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (K1) al introducir un grupo bencilsulfonilo en un grupo hidroxilo en la posición 6'' del compuesto representado por la fórmula (G5). La introducción del grupo benzoilsulfonilo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa G4 antes mencionada.

[0108]

Etapa K2

La etapa K2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (K2) al abrir el epóxido del compuesto representado por la fórmula (K1) para convertir el epóxido en un yoduro y un grupo hidroxilo y luego convertir el grupo bencilsulfonilo en la posición 6" en yoduro. La yodación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C3 antes mencionada.

[0109]

Etapas K3

La etapa K3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (K3) al reducir los yoduros del compuesto representado por la fórmula (K2). La reducción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C4 antes mencionada.

[0110]

Etapas K4

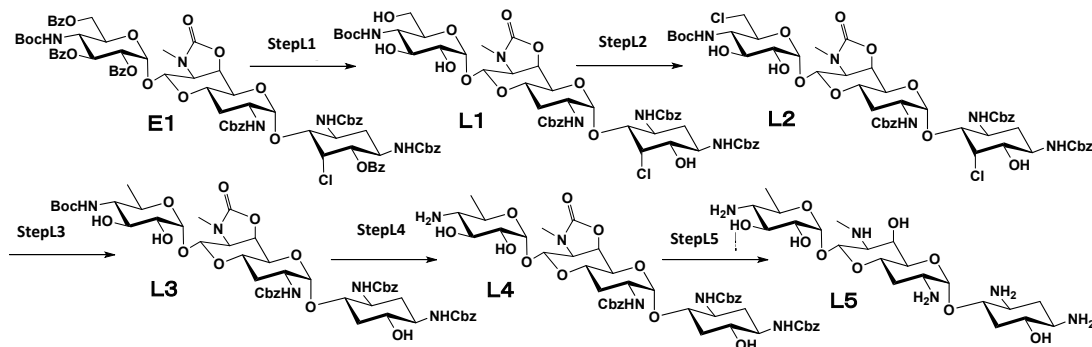
La etapa K4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (K4) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (K3). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa G7 antes mencionada.

[0111]

Método L

El método L es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (L5) al sustituir selectivamente el grupo hidroxilo en la posición 6 con un cloro del compuesto representado por la fórmula (E1) que se obtiene a partir de apramicina en 6 etapas, seguido por posterior desprotección luego de la reducción. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 18]



[0112]

Etapas L1

La etapa L1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (L1) al remover el grupo benzoílo del compuesto representado por la fórmula (E1). La remoción del grupo benzoílo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa G5 antes mencionada.

[0113]

Etapas L2

La etapa L2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (L2) al sustituir selectivamente el grupo hidroxilo en la posición 6'' con un cloro del compuesto representado por la fórmula (L1). Esta etapa se logra mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula (L1) con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono. Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen dioxano, N,N- dimetilformamida, piridina, tetrahidrofurano y similares, se prefiere la N,N- dimetilformamida. La temperatura de reacción es de 40°C a 90°C y el tiempo de reacción es de 1 a 6 horas.

[0114]

Etapas L3

La etapa L3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (L3) al reducir el grupo cloro en las posiciones 5 y 6'' del compuesto representado por la fórmula (L2). La reducción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C4 antes mencionada.

[0115]

Etapas L4

La etapa L4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (L4) al remover el grupo t-butoxicarbonilo en la posición 4'' del compuesto representado por la fórmula (L3). Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen acetato de etilo, cloruro de metileno, acetonitrilo, acetona, metanol y similares, se prefiere el metanol. Los ácidos que se utilizan incluyen ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, se prefiere el ácido trifluoroacético. La temperatura de reacción es de 0°C a 50°C y el tiempo de reacción es de 1 a 2 horas.

[0116]

Etapas L5

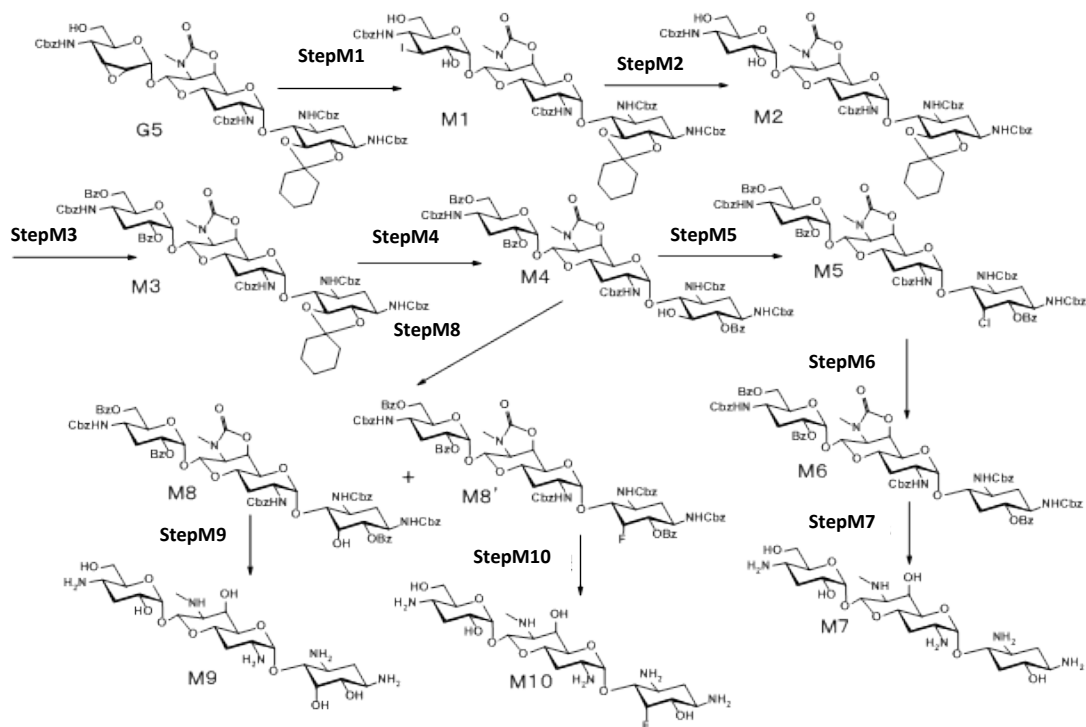
La etapa L5 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (L5) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (L4). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa G7 antes mencionada.

[0117]

Método M

El método M es una forma de producir compuestos representados por las fórmulas (M7), (M9) y (M10) al obtener primero un derivado 3''-desoxi por medio del compuesto representado por la fórmula (G5) que se obtiene en 6 etapas a partir de apramicina y al convertirlo en un derivado 5-OH y luego convertir el derivado 5-OH en derivados 5-desoxi, 5-epi y 5-epifluorito, seguido por la realización de la desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 19]



[0118]

Etapas M1

La etapa M1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (M1) al abrir un epóxido de un compuesto representado por la fórmula (G5) y convertirlo en un yoduro y un grupo hidroxilo. La yodación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C3 antes mencionada.

[0119]

Etapas M2

La etapa M2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (M2) al reducir yodo del compuesto representado por la fórmula (M1). La reducción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C4 antes mencionada.

[0120]

Etapas M3

La etapa M3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (M3) mediante benzoilación de los grupos hidroxilo en las posiciones 2'' y 6''

del compuesto representado por la fórmula (M2). La benzoilación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B2 antes mencionada.

[0121]

Etapas M4

5 La etapa M4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (M4) al realizar selectivamente la benzoilación en la posición 6 del compuesto representado por la fórmula (M3) después de remover el ciclohexilideno en la posición 5, 6. Los ácidos que se utilizan para la remoción del grupo ciclohexilideno incluyen ácido clorhídrico 1 N, ácido sulfúrico 1 N, 80% de solución acuosa de ácido acético, 80%
10 de solución acuosa de ácido fórmico y similares, se prefiere el 80% de solución acuosa de ácido acético. La temperatura de reacción es de 30°C a 80°C y el tiempo de reacción es de 1 a 3 horas. La benzoilación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B2 antes mencionada.

[0122]

15 Etapas M5

La etapa M5 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (M5) mediante cloración de la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (M4). La cloración se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa E1 antes mencionada.

20 [0123]

Etapas M6

La etapa M6 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (M6) al reducir el grupo cloro en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (M5). La reducción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de
25 la etapa C4 antes mencionada.

[0124]

Etapas M7

La etapa M7 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (M7) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (M6). Esta etapa se logra al remover el grupo protector del grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (M6) a través de un tratamiento de base
5 seguido mediante remoción del grupo protector del grupo amino a través de reducción catalítica e hidrólisis alcalina del compuesto que se obtiene. La remoción del grupo protector del grupo hidroxilo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B4 antes mencionada y la remoción del grupo protector del grupo amino se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B5.

10 [0125]

Etapas M8

La etapa M8 es una forma de producir compuestos representados por las fórmulas (M8) y (M8') mediante epimerización o epi-fluoración del grupo hidroxilo en la posición 5 de un compuesto representado por la fórmula (M4). Esta etapa se puede
15 llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B3 antes mencionada.

[0126]

Etapas M9

La etapa M9 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (M9) al remover el grupo protector del compuesto representado por la
20 fórmula (M68). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa GM7 antes mencionada.

[0127]

Etapas M10

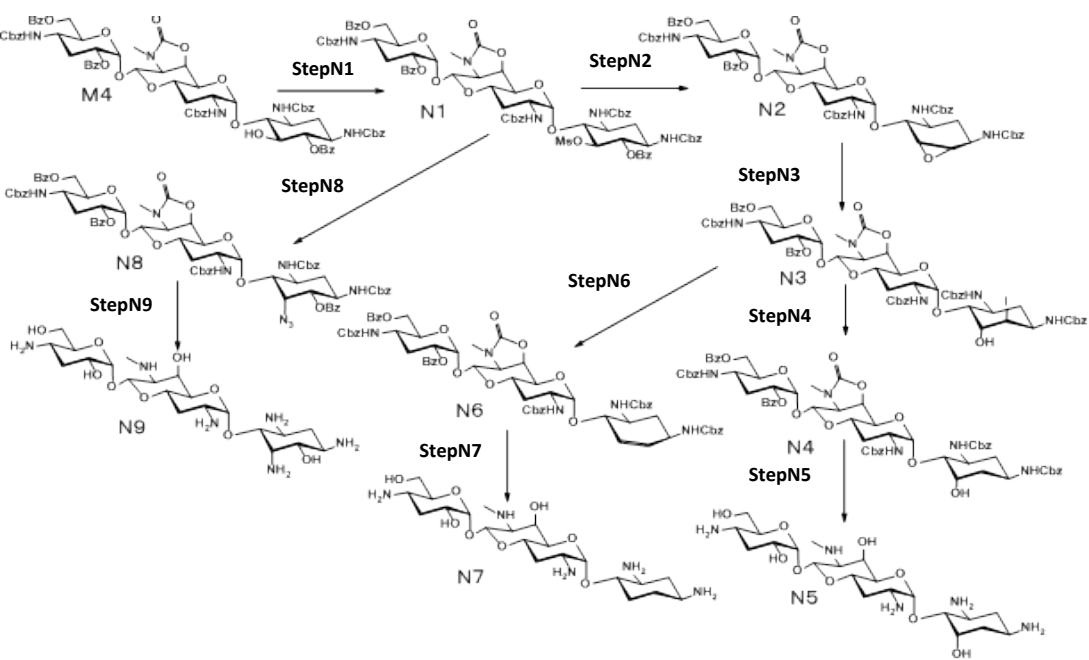
La etapa M10 es una forma de producir un compuesto representado por la
25 fórmula (M10) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (M8'). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa GM7 antes mencionada.

[0128]

Método N

El método N es una forma de producir compuestos representados por las fórmulas (N5), (N7) y (N9) al derivar derivados 5-epi-6-desoxi, 5,6-didesoxi y 5-epiamino del compuesto representado por la fórmula (M4) que se obtiene a partir de apramicina en 10 etapas, seguido por la realización de la desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 20]



[0129]

Etapa N1

La etapa N1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (N1) al introducir un grupo metansulfonilo en el grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (M4). La introducción del grupo metansulfonilo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C1 antes mencionada.

[0130]

Etapa N2

La etapa N2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (N2) al remover primero el grupo benzoílo del compuesto representado por la fórmula (N1) y realizar simultáneamente la anhidración (epoxidación) en las posiciones 5 y 6 y luego introducir un grupo protector de benzoílo en un grupo hidroxilo en los grupos 2" y 6" hidrógeno. La epoxidación y benzoilación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C2 antes mencionada.

[0131]

Etapas N3

La etapa N3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (N3) al abrir el epóxido del compuesto representado por la fórmula (N2) para convertir el epóxido en un yoduro y un grupo hidroxilo. Esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C3 antes mencionada.

[0132]

Etapas N4

La etapa N4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (N4) al reducir el yoduro en la posición 6 del compuesto representado por la fórmula (N3). La reducción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C4 antes mencionada.

[0133]

Etapas N5

La etapa N5 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (N5) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (N4). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa M7 antes mencionada.

[0134]

Etapas N6

La etapa G4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (G4) al introducir un grupo bencílsulfonilo en el grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (N3) y luego añadir agua, seguido por una reacción de eliminación. La introducción del grupo benzoilsulfonilo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa G4 antes mencionada. La temperatura agua de reacción es de 40°C a 90°C y el tiempo de reacción es de 1 a 5 horas.

[0135]

Etapas N7

La etapa N7 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (N7) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (N6) y reducir un enlace doble. Esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa M7 antes mencionada.

[0136]

Etapas N8

La etapa N8 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (N8) mediante azidación de la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (N1). La azidación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C10 antes mencionada.

[0137]

Etapas N9

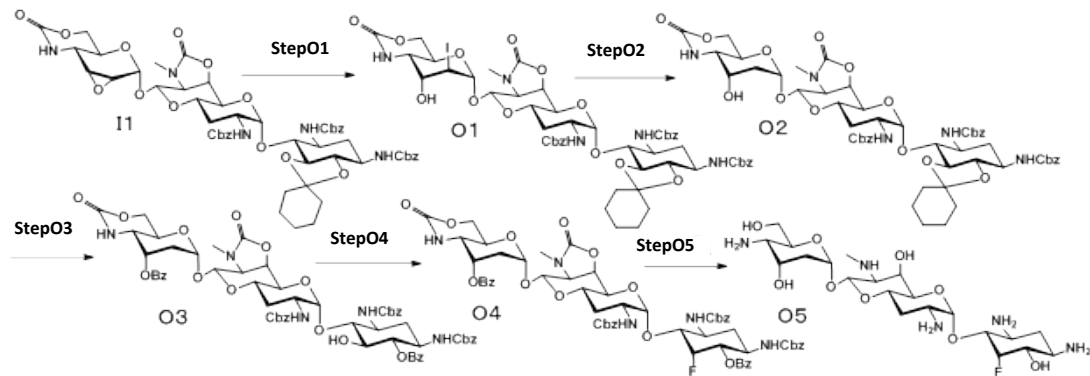
La etapa N9 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (N9) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (N8). La remoción del grupo protector y conversión del grupo azida a grupo amino se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa M7 antes mencionada.

[0138]

Método O

El método O es una forma de producir un compuesto representado por (O5) del compuesto representado por la fórmula (I1). Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 21]



[0139]

Etapas O1

La etapa O1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (O1) al abrir un epóxido del compuesto representado por la fórmula (I1) para convertir el epóxido en un yoduro y un grupo hidroxilo. Esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C3 antes mencionada.

[0140]

Etapas O2

La etapa O2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (O2) al reducir el yodo en la posición 2'' del compuesto representado por la fórmula (O1). La reducción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C4 antes mencionada.

[0141]

Etapas O3

La etapa O3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (O3) al realizar selectivamente una O-benzyloilación en las posiciones 6 y 3'' del compuesto representado por la fórmula (O2) después de remover el ciclohexilideno en

las posiciones 5 y 6. La remoción del grupo ciclohexiliden y la benzoilación se pueden llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa M4 antes mencionada.

[0142]

Etapas O4

5 La etapa O4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (O4) mediante epi-fluoración del grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto representado por (O3). Esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B3 antes mencionada.

[0143]

10 Etapas O5

La etapa O5 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (O5) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (O4). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa M7 antes mencionada.

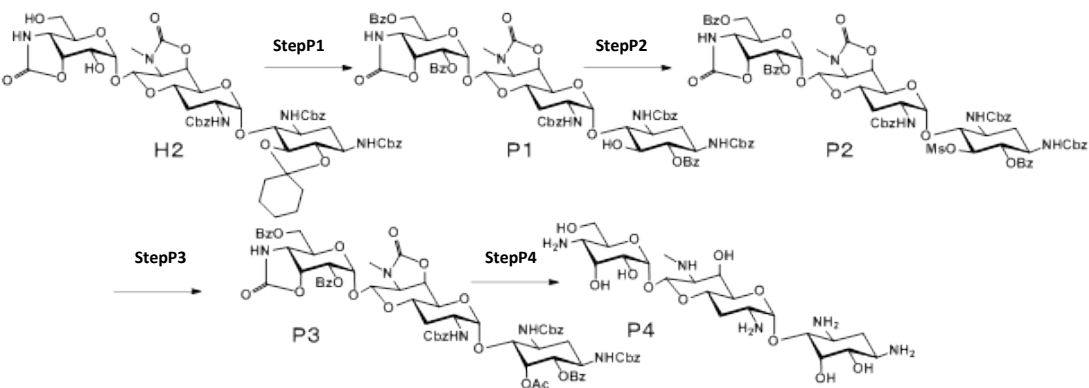
15 [0144]

Método P

El método P es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (P4) al intervenir la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (H2) que se obtiene a partir de apramicina en 5 etapas. Las etapas se muestran a

20 continuación.

[Quím. 22]



[0145]

Etapas P1

La etapa P1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (P1) al eliminar el grupo ciclohexilideno en las posiciones 5 y 6 del compuesto representado por la fórmula (H2) y posteriormente convirtiendo selectivamente los grupos hidroxilo en las posiciones 6, 2'' y 6'' en grupos benzoílo. La remoción del grupo ciclohexiliden y la benzoilación se pueden llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa M4 antes mencionada.

[0146]

Etapas P2

La etapa P2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (P2) al introducir un grupo metansulfonilo en el grupo hidroxilo libre en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (P1). La metano-sulfonilación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C1 antes mencionada.

[0147]

Etapas P3

La etapa P3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (P3) al invertir la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (P2). La reacción se logra por la reacción del compuesto representado por la fórmula (P2) con acetato de cesio. Los solventes que se utilizan en la presente etapa incluyen dioxano, N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano y similares, se prefiere la N, N-dimetilformamida. La temperatura de reacción es de 80°C a 100°C. El tiempo de reacción es de 3 a 6 horas.

[0148]

Etapas P4

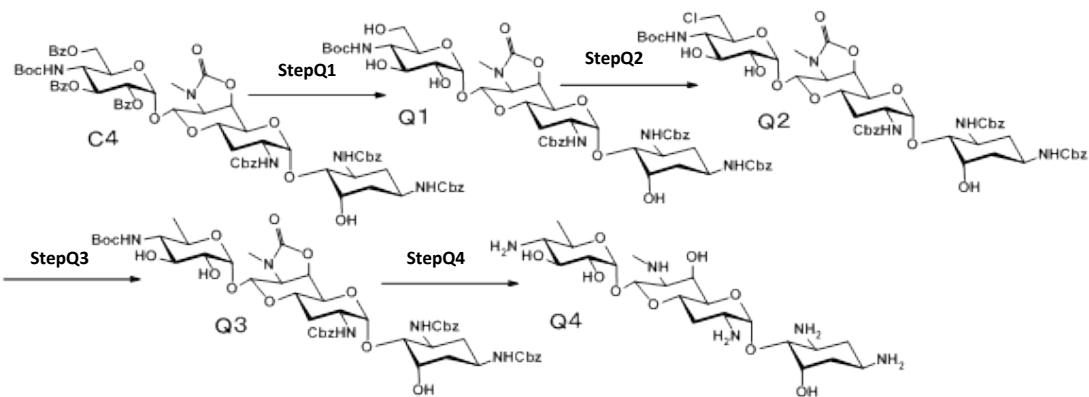
La etapa P4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (P4) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula

(P3). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa M7 antes mencionada.

[0149]

Método Q El método Q es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (Q4) mediante cloración selectiva del grupo hidroxilo en la posición 6'' del compuesto representado por la fórmula (C4) que se obtiene a partir de apramicina en 9 etapas, seguido por reducción y desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 23]



[0150]

Etapas Q1

La etapa Q1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (Q1) al remover el grupo benzoílo del compuesto representado por la fórmula (C4). La remoción del grupo benzoílo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa L1 antes mencionada.

[0151]

Etapas Q2

La etapa Q2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (Q2) al clorar selectivamente el grupo hidroxilo en la posición 6'' del compuesto representado por la fórmula (Q1). La cloración se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa L2 antes mencionada.

[0152]

Etapas Q3

La etapa Q3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (Q3) al reducir el grupo cloro en la posición 6'' del compuesto representado por la fórmula (Q2). La reducción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa L3 antes mencionada.

5 [0153]

Etapa Q4

La etapa Q4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (Q4) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (Q3). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de las etapas L4 y B5 antes mencionadas.

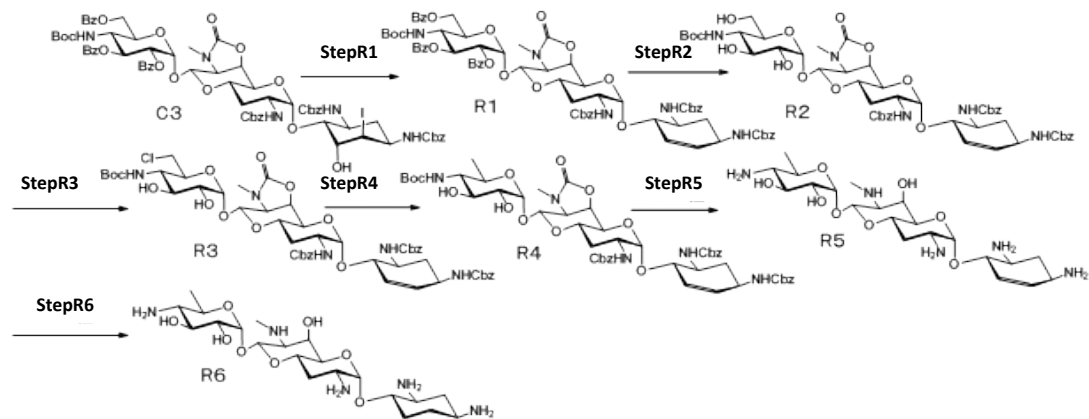
10 a las de las etapas L4 y B5 antes mencionadas.

[0154]

Método R

El método R es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (R5) mediante cloración selectiva del grupo hidroxilo en la posición 6'' del compuesto representado por la fórmula (C3) que se obtiene a partir de apramicina en 8 etapas a través del derivado 5,6-didesoxi-5-eno, seguido por reducción y desprotección, y para producir un compuesto representado por la fórmula (R6) mediante hidrogenación de las posiciones 5 y 6 de este compuesto. Las etapas se muestran a continuación.

20 [Quím. 24]



[0155]

Etapas R1

La etapa R1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (R1) mediante conversión del grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (C3) en un grupo bencilsulfonilo y luego adición de agua
5 seguido por una reacción de eliminación. Esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa N6 antes mencionada.

[0156]

Etapas R2

La etapa R2 es una forma de producir un compuesto representado por la
10 fórmula (R2) al remover el grupo benzoílo del compuesto representado por la fórmula (R1). Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (R1) con una base. La remoción del grupo benzoílo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa G5 antes mencionada.

[0157]

15 Etapas R3

La etapa R3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (R3) al clorar selectivamente el grupo hidroxilo en la posición 6'' del compuesto representado por la fórmula (R2). La cloración se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa L2 antes mencionada.

20 [0158]

Etapas R4

La etapa R4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (R4) al reducir el grupo cloro en la posición 6'' del compuesto representado por la fórmula (R3). La reducción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la
25 etapa L3 antes mencionada.

[0159]

Etapas R5

La etapa R5 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (R5) al remover el grupo t-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo y el carbamato cíclico del compuesto representado por la fórmula (R4). La remoción del grupo t-butoxicarbonilo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa L4 antes mencionada. La remoción del grupo benciloxicarbonilo se lleva a cabo mediante reacción con sodio metálico en amoníaco líquido. La temperatura de reacción es de -70°C a -30°C y el tiempo de reacción es usualmente de 1 a 2 horas. El carbamato cíclico se puede eliminar mediante hidrólisis de base. Las bases que se utilizan incluyen hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La reacción se lleva a cabo a la temperatura de 90°C a 110°C y se completa usualmente dentro del tiempo de reacción de 0,5 a 1 hora.

[0160]

Etapas R6

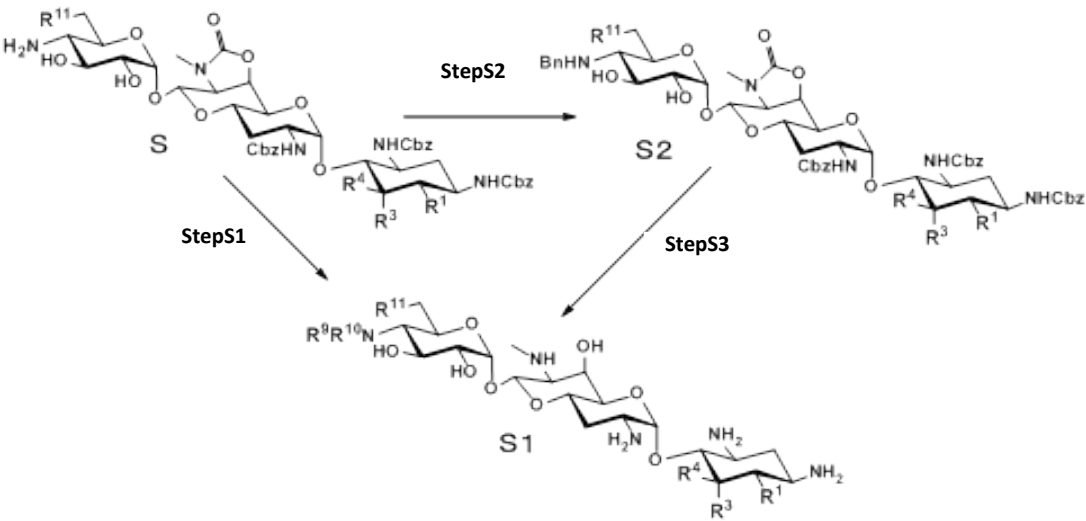
La etapa R6 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (R6) mediante hidrogenación de las posiciones 5 y 6 del compuesto representado por la fórmula (R5). La hidrogenación se lleva a cabo mediante reacción con hidrógeno y un catalizador de reducción de hidrógeno catalítico. Los catalizadores de reducción catalíticos que se utilizan para la hidrogenación incluyen paladio-carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino y similares, se prefiere el óxido de platino. El solvente que se utiliza es de preferencia agua. La temperatura de reacción es de 10°C a 30°C y el tiempo de reacción es usualmente de 1 a 2 horas.

[0161]

Método S

El método S es una forma de producir un compuesto representado por una fórmula general (S1) al introducir un sustituyente en el grupo amino en la posición 4" del compuesto representado por una fórmula general (S) y posterior desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 25]



[0162]

Etapas S1

5 La etapa S1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (S1) mediante alquilación o amidinación del grupo amino en la posición 4'' de un compuesto representado por la fórmula general (S) seguido por desprotección. La etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A4 antes mencionada.

10 [0163]

Etapas S2

La etapa S2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (S2) al introducir preliminarmente un grupo bencilo en un grupo amino del compuesto representado por la fórmula general (S) para monoalquilación del grupo amino en la posición 4''. La introducción de un grupo bencilo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A5 antes mencionada.

15

[0164]

Etapas S3

La etapa S3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (S1) mediante alquilación del grupo amino en la posición 4'' del compuesto representado por una fórmula general (S2) seguido por desprotección. La

20

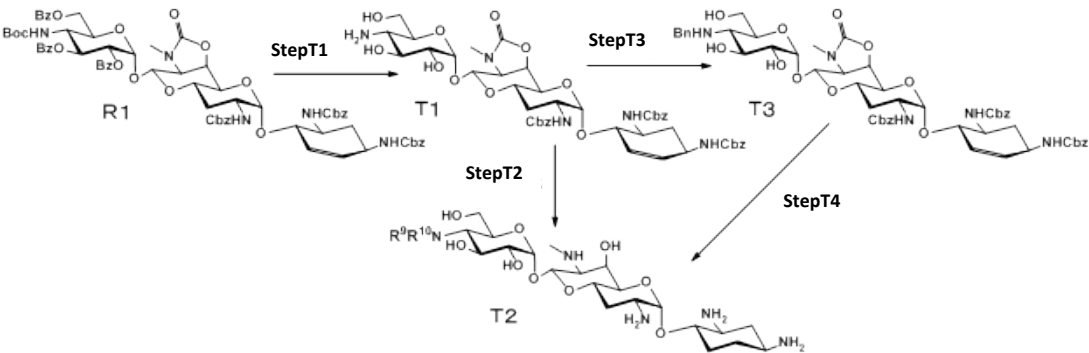
etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A6 antes mencionada.

[0165]

Método T

5 El método T es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (T2) al introducir un sustituyente en el grupo amino en la posición 4'' del compuesto representado por la fórmula (R1) que se obtiene a partir de apramicina en 9 etapas y posterior desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 26]



10

[0166]

Etapa T1

La etapa T1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (T1) al remover el grupo benzoílo y grupo t-butoxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (R1). La remoción del grupo protector se puede llevar a

15 cabo en condiciones similares a las de la etapa B4 antes mencionada.

[0167]

Etapa T2

La etapa T2 es una forma de producir un compuesto representado por la

20 fórmula general (T2) mediante alquilación o amidinación del grupo amino libre en la posición 4'' del compuesto representado por la fórmula (T1) seguido por desprotección. La etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A4 antes mencionada.

[0168]

Etapas T3

La etapa T3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (T3) al introducir preliminarmente un grupo bencilo en un grupo amino del compuesto representado por la fórmula (T1) para monoalquilación del grupo amino en la posición 4". La introducción del grupo bencilo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A5 antes mencionada.

[0169]

Etapas T4

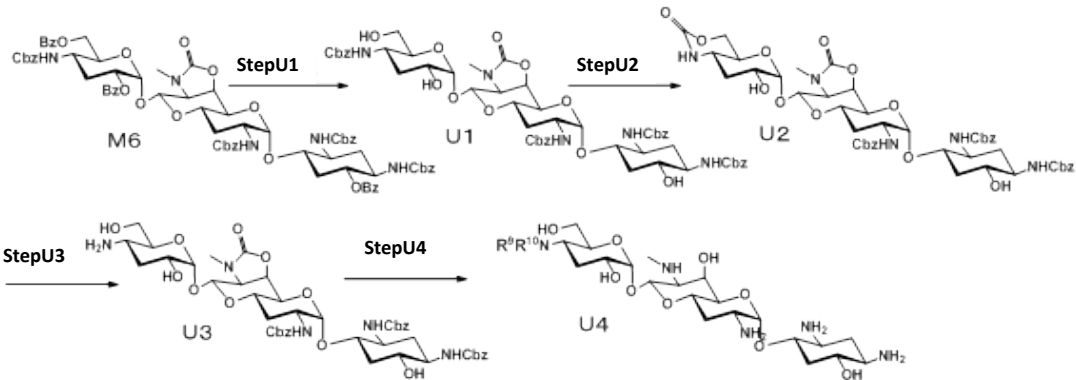
La etapa T4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (T2) mediante alquilación del grupo amino bencilado en la posición 4" del compuesto representado por la fórmula (T3) seguido por desprotección del grupo bencilo. Esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A6 antes mencionada.

[0170]

Método U

El método U es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (U4) al obtener primero un derivado libre de amino en la posición 4" en 3 etapas al utilizar el compuesto representado por la fórmula (M6) que se obtiene a partir de apramicina en 12 etapas e introducir un sustituyente en el grupo amino, seguido por desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 27]



[0171]

Etapas U1

La etapa U1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (U1) al remover el grupo benzoílo del compuesto representado por la fórmula (M6). La remoción del grupo benzoílo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa L1 antes mencionada.

[0172]

Etapas U2

La etapa U2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (U2) al convertir las posiciones 4' y 6' del compuesto representado por la fórmula (U1) en carbamato cíclico. La conversión en carbamato cíclico se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A2 antes mencionada.

[0173]

Etapas U3

La etapa U3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (U3) mediante hidrolización del carbamato cíclico a las posiciones 4'' y 6'' del compuesto representado por la fórmula (U2) y liberación del grupo amino en la posición 4'' y el grupo hidroxilo en la posición 6''. La remoción de carbamato se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa B4 antes mencionada.

20

[0174]

Etapas U4

La etapa U4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (U4) mediante alquilación o amidinación del grupo amino en la posición 4'' del compuesto representado por la fórmula (U3) seguido por desprotección. La etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A4 antes mencionada.

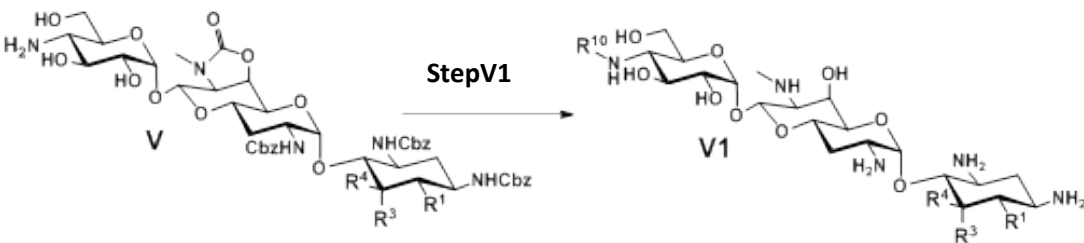
25

[0175]

Método V

El método V es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (V1) mediante amidación del grupo amino en la posición 4" del compuesto representado por la fórmula general (V) y posterior desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 28]



[0176]

Etapa V1

La etapa V1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (V1) mediante acilación del grupo amino en la posición 4" del compuesto representado por una fórmula general (V) seguido por desprotección. Esta etapa se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (V) con varios ésteres activos de formas protegidas de aminoácidos en presencia de una base seguido por desprotección.

[0177]

Los ésteres activos que se utilizan en la presente etapa incluyen N-hidroxiaminas, S-alquilos, S-fenilos y similares, se prefiere el éster de N-hidroxisuccinimida entre las N-hidroxiaminas. Se prefiere la base de trietilamina. Todas las temperaturas de reacción están en el rango de 10°C a 30°C y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

[0178]

La remoción de los grupos t-butoxicarbonilo y p-metoxibenciloxicarbonilos se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa L4 antes mencionada. La

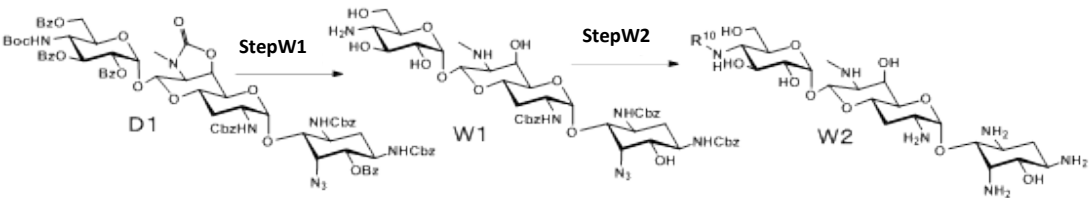
remoción del grupo benciloxycarbonilo y carbamato cíclico se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A4 antes mencionada.

[0179]

Método W

5 El método W es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (W2) al introducir un sustituyente en el grupo amino en la posición 4" del compuesto representado por la fórmula (D1) después de la remoción de grupos protectores excepto el grupo benciloxycarbonilo del compuesto, seguido por posterior desprotección. Las etapas se muestran a continuación.

10 [Quím. 29]



[0180]

Etapas W1

La etapa W1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (W1) al remover el grupo benzoílo, el grupo t-butoxycarbonilo y el carbamato cíclico del compuesto representado por la fórmula (D1). El grupo benzoílo y carbamato cíclico se puede remover por hidrólisis de base. Las bases que se utilizan incluyen hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La reacción se lleva a cabo a la temperatura de 10°C a 100°C y se completa usualmente dentro del tiempo de reacción de 0,5 a 16 horas. La remoción del grupo t-butoxycarbonilo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa L4 antes mencionada.

[0181]

Etapas W2

La etapa W2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (W2) mediante acilación o amidación del grupo amino en la posición

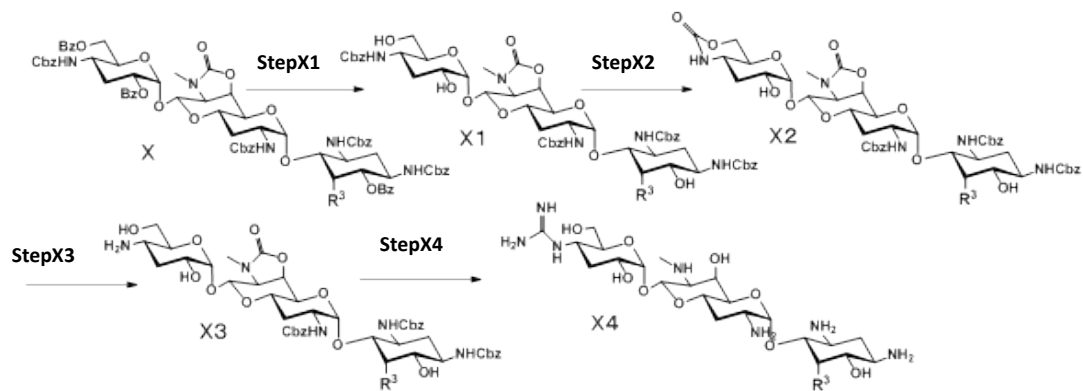
4'' del compuesto representado por la fórmula general (W1) seguido por desprotección. La amidinación y desprotección de esta etapa se pueden llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A4 antes mencionada y la acilación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa V1 antes mencionada.

5 [0182]

Método X

El método X es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (X4) al utilizar el compuesto representado por la fórmula general (X) en condiciones similares a las del método U. Las etapas se muestran a continuación.

10 [Quím. 30]



[0183]

Etapa X1

La etapa X1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (X1) al remover el grupo benzoílo del compuesto representado por la fórmula (X). La remoción del grupo benzoílo se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa L1 antes mencionada.

[0184]

Etapa X2

La etapa X2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (X2) al convertir las posiciones 4' y 6' del compuesto representado por la fórmula (X1) en carbamato cíclico. La conversión en carbamato cíclico se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A2 antes mencionada.

[0185]

Etapa X3

La etapa X3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (X3) mediante hidrolización del carbamato cíclico a las posiciones 4'' y 6'' del compuesto representado por la fórmula (X2) y liberación del grupo amino en la posición 4'' y el grupo hidroxilo en la posición 6''. La remoción de carbamato se puede

[0186]

Etapa X4

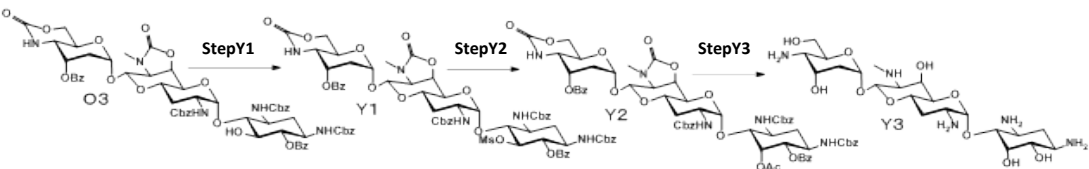
La etapa X4 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula general (X4) mediante alquilación o amidinación del grupo amino en la posición 4'' del compuesto representado por la fórmula (X3) seguido por desprotección. La etapa se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa A4 antes mencionada.

[0187]

Método Y

El método Y es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (Y3) al utilizar el compuesto representado por la fórmula (O3) en condiciones similares a las del método P. Las etapas se muestran a continuación.

[Quím. 31]



[0188]

Etapa Y1

La etapa Y1 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (Y1) al introducir un grupo metansulfonilo en el grupo hidroxilo libre en la

posición 5 del compuesto representado por la fórmula (O3). La metano-sulfonilación se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa C1 antes mencionada.

[189]

Etapas Y2

- 5 La etapa Y2 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (Y2) al invertir la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (Y1). Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa P3 antes mencionada.

[0190]

10 Etapas Y3

La etapa Y3 es una forma de producir un compuesto representado por la fórmula (Y3) al remover el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (Y2). La remoción del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones similares a las de la etapa M7 antes mencionada.

15 [0191]

- Los compuestos de la presente invención y los compuestos antes mencionados que se obtienen en sus etapas de producción se pueden purificar y aislar en un método convencional de purificación. Como para un método de purificación y aislamiento, por ejemplo, se puede usar un método de separación de líquidos, un método de
- 20 destilación, una técnica de sublimación, un método de precipitación, un método de cristalización, cromatografía en columna en fase normal o en fase inversa usando gel de sílice como un material de empaquetamiento, cromatografía en columna usando resina de intercambio iónico como Amberlite CG-50, Dowex 50W X 2 o CM-Sephadex C-
- 25 25 y similares, cromatografía en columna usando celulosa y similares, un método de cromatografía preparativa en capa fina o método de cromatografía líquida de alto rendimiento y similares. Además, los compuestos que se obtienen en las etapas de

producción antes mencionadas también se pueden utilizar para las posteriores etapas de forma apropiada sin aislamiento o purificación adicional.

[0192]

Uso del antibiótico aminoglucósido

5 El compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables tiene un amplio espectro antibacteriano contra una variedad de bacterias gram-positivas y bacterias gram-negativas entre bacterias de patogenicidad. Además, el compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables tiene una excelente actividad antibacteriana
10 contra bacterias que causan enfermedades infecciosas (MRSA, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella neumonía*, *Pseudomonas aeruginosa* y similares), por ello se pueden usar como un agente antimicrobiano.

[0193]

 Por tanto, de acuerdo con otras formas de realización de la presente invención,
15 se suministra un agente antimicrobiano que comprende el compuesto de la presente invención. Además, de acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, se suministra el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para producir un agente antimicrobiano.

[0194]

20 Tal como se menciona anteriormente, el compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como un agente antimicrobiano o medicina para prevenir o tratar enfermedades infecciosas. Por lo tanto, de acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un método para prevenir o tratar enfermedades infecciosas que
25 comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables a animales, lo que incluye seres humanos. Las enfermedades infecciosas diana son

enfermedades infecciosas bacterianas preferidas que incluyen, por ejemplo, sepsis, endocarditis infecciosa, infecciones dermatológicas, infecciones en el sitio quirúrgico, infecciones ortopédicas en el sitio quirúrgico, infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario, infecciones enterales, peritonitis, meningitis, infecciones oftalmológicas o infecciones otorrinolaringológicas y, de mayor preferencia, enfermedades purulentas de la piel, infecciones secundarias causadas por quemaduras/incisiones quirúrgicas, neumonía, infecciones endobronquiales, tuberculosis, pielonefritis, enteritis (que incluye intoxicaciones alimentarias), conjuntivitis, otitis media o similares. Los animales diana para prevención o tratamiento son preferiblemente mamíferos y de preferencia humanos. Además, los expertos en la materia determinan apropiadamente la dosis del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables dependiendo de la administración, tipos de patógenos, edad, sexo y peso corporal de un paciente y la gravedad de las enfermedades. En el caso de la administración oral a un humano, por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede administrar a un adulto a una dosis de 0,1 a 1000 mg/kg/día, y en el caso de la administración intravenosa, se puede administrar a una dosis de 0.01 a 100 mg/kg/día por adulto.

[0195]

De acuerdo con una forma de realización adicional de la presente invención, se proporcionan las siguientes invenciones.

- (1) Un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en terapia.
- (2) Un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas.
- (3) Uso del compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas.

(4) Uso del compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas.

[0196]

5 El compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables tiene actividad antibacteriana contra bacterias gram-positivas y gram-negativas resistentes a múltiples fármacos que no pueden tratarse con antibióticos actualmente disponibles. El compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables es particularmente útil para
10 prevenir o tratar enfermedades infecciosas graves causadas por la MRSA o bacterias gram-negativas resistentes a múltiples fármacos y similares.

[0197]

si se desea, el compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se puede administrar a un animal como una
15 composición farmacéutica que comprende aditivos farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, de acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, se proporciona una composición, particularmente una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 [0198]

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse ya se de manera oral o parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa, inyección intramuscular, administración subcutánea, administración rectal, administración percutánea, administración ocular local, administración pulmonar) a todos los
25 mamíferos, incluidos los humanos, dependiendo de tipos de patógenos y enfermedades y la naturaleza del paciente. Por lo tanto, el componente farmacéutico de la presente invención se puede ajustar a una formulación adecuada dependiendo de

las vías de administración. Dichas formulaciones, por ejemplo, pueden ajustarse a las inyecciones parenterales usadas principalmente para inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares y similares; un agente oral tal como cápsulas orales, comprimidos, gránulos, polvos, píldoras, gránulos finos, jarabes, pastillas, y similares; preparación externa para la administración parenteral tales como ungüentos, gotas oftálmicas, gotas óticas, gotas nasales, ungüentos oftálmicas, absorbentes mucocutáneos, agentes dermatológicos, inhalantes, supositorios y similares; otros polvos secos o formulaciones en aerosol para nebulización y similares.

[0199]

- 10 La formulación antes mencionada se puede preparar con el uso de aditivos tales como excipientes, agentes a granel, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, tensioactivos, lubricantes, agentes dispersantes, tampones, conservantes, solubilizantes, agentes antisépticos, agentes saborizantes, agentes analgésicos, estabilizantes y similares en un procedimiento de rutina. Ejemplos
- 15 específicos de los aditivos no tóxicos disponibles incluyen solubilizantes o agentes de solubilización (agua destilada para inyecciones, solución salina, etanol, glicerina, propilenglicol, aceite de maíz, aceite de sésamo y similares) que pueden constituir soluciones o formulaciones acuosas para disolverse antes de su uso para inyección parenteral, gotas oftálmicas, gotas óticas y gotas nasales; reguladores del pH (sales
- 20 minerales por adición de ácidos: ortofosfato de trisodio, bicarbonato de sodio y similares; sales de ácido orgánico: citrato de sodio y similares; sales de bases orgánicas: L-lisina, L- arginina y similares); agentes isotónicos (cloruro de sodio, glucosa, glicerina y similares); tampones (cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, citrato de sodio y similares); tensioactivos (monooleato de sorbitano, polisorbato 80 y similares); agentes
- 25 dispersantes (D-manitol y similares); estabilizantes (antioxidantes: ácido ascórbico, sulfito de sodio, piroulfito de sodio y similares, agentes quelantes: ácido cítrico, ácido tartárico y similares). Además, los componentes de formulación apropiados como

ungüentos, cremas y parches para ungüentos oculares, absorbentes mucocutáneos y agentes dermatológicos incluyen petrolato blanco, macrogol, glicerina, parafina líquida, paño de algodón y similares. Además, los inhalantes líquidos incluyen reguladores del pH (citrato de sodio, hidróxido de sodio y similares), agentes isotónicos (cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, citrato de sodio y similares) y tampones (cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, citrato de sodio y similares) e inhalantes en polvo incluyen lactosa y similares como un portador. Además, los agentes de administración oral y supositorios incluyen excipientes (lactosa, D-manitol, almidón de maíz, celulosa cristalina y similares), agentes disgregantes (carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica y similares), aglutinantes (hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares), lubricantes (estearato de magnesio, talco y similares), agentes de recubrimiento (goma laca purificada, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, óxido de titanio y similares), plastificantes (glicerina, polietilenglicol y similares), sustratos (manteca de cacao, polietilenglicol, grasa dura y similares), entre otros.

15 [0200]

Además, al considerarse la mejora de la eficacia del compuesto de la presente invención para prevenir o tratar enfermedades infecciosas, distinto de un compuesto de la presente invención, se pueden añadir a la composición farmacéutica de la presente invención uno o varios antibióticos existentes que son clínicamente útiles (por ejemplo, antibióticos de β -lactama (carbapenems, cefalosporinas, cefamicinas, penicilinas), antibióticos de glucopéptidos, antibióticos de ansamicinas, antibióticos aminoglucósidos, antibióticos quinolona, antibióticos de monobactama, antibióticos de macrólidos, antibióticos de tetraciclinas, antibióticos de cloranfenicol, antibióticos de lincomicina, antibióticos de estreptogramina, antibióticos de oxazolidinona, fosfomicinas, novobiocinas, cicloserinas, moenomycinas y similares). De forma alternativa, el compuesto de la presente invención se puede coadministrar a cuerpos vivos con los antibióticos antes mencionados. Por otra parte, cuando se considera

expandir o mejorar la eficacia de la composición farmacéutica de la presente invención contra bacterias gram-negativas y bacterias resistentes a fármacos contra antibióticos asequibles actualmente, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender también un inhibidor de la bomba de descarga de fármaco (bomba de eflujo) o un inhibidor de la enzima degradante antibacteriana existente (p-lactamasa y similares) y se pueden administrar a cuerpos vivos junto con estos inhibidores. Además, cuando se considera mejorar los efectos terapéuticos o preventivos para enfermedades infecciosas, la composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en combinación con compuestos que no tienen actividad antibacteriana (por ejemplo, fármacos para tratar complicaciones), además la presente invención también incluye esta forma de realización.

EJEMPLOS

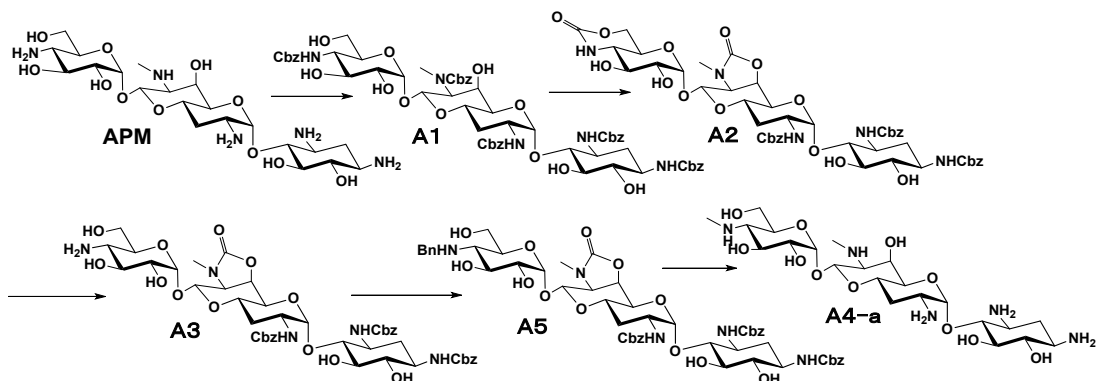
[0201]

La presente invención se explica en detalle con el uso de ejemplos, pero no se limita a dichos ejemplos.

[0202]

Ejemplo 1: Síntesis de 4''-N-bencil-1,3,2'-tris-N-(benciloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (A5) y 4''-N-metilaoramocina (A4-a)

[Quím. 32]



[0203]

Ejemplo 1-(i): Síntesis de 4''-N-bencil-1,3,2'-tris-N-(benciloxycarbonil)-7'-N,6'-O-

carbonilapramicina (A5)

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución preparada mediante adición de 15 ml de trietilamina y 6 ml de benzaldehído a una solución de 20,4 g (21 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) que se describe en la patente US 2013/0165395A1 disuelto en 200 ml de metanol. A continuación, después de añadir 1,6 g de NaBH₄, la mezcla resultante se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con agua. Luego del secado, el compuesto resultante se lavó con éter isopropílico para obtener 21,2 g (95%) del compuesto del título (A5) en forma de un sólido blanco.

[0204]

MS (ESI) m/z: 1081 (M+Na)⁺.

[0205]

Ejemplo 1-(ii): Síntesis de 4"-N-metilapramicina (A4-a)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 13 horas una mezcla preparada mediante adición de 0,1 ml de solución de formalina al 37% y 10 mg de NaBH₃CN a una solución de 550 mg (0,51 mmol) del compuesto (A5) del ejemplo 1-(i) disuelto en 10 ml de 10% de ácido acético-metanol. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y se lavó con agua. Luego del secado, el residuo se disolvió en 5,2 ml de 1,4-dioxano acuoso al 50% y se añadió 0,5 ml de ácido acético y negro de paladio a la solución y se llevó a cabo la reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con NH₄OH y se concentró a presión reducida después de filtración. Luego del secado, el residuo se disolvió en 2,5 ml de agua y la mezcla resultante se calentó hasta 110°C, a lo que se añadieron 2,5 ml de solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N. La mezcla se sometió a reacción durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó

mediante adición de HCl acuoso 1 N bajo enfriamiento con hielo y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 152 mg (54%) del compuesto del título (A4-a).

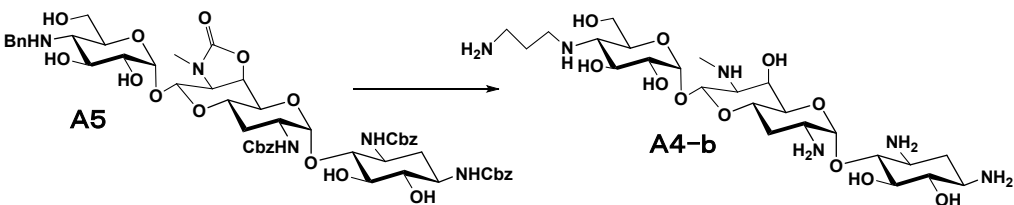
[0206]

5 MS (ESI) m/z: 554 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 2,77 (6H, s, 4''-NMe y 7'-NMe), 5,36 (1H, d, H-1') y 5,68 (1H, d, H-1'').

[0207]

Ejemplo 2: Síntesis de 4''-N-(3-aminopropil)apramicina (A4-b)

[Quím. 33]



[0208]

El compuesto del título (A4-b) (87,1 mg (46%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(ij) con el uso de 333 mg (0,32 mmol) del compuesto (A5) del ejemplo 1-(i) y 80 mg de 3-[(benciloxicarbonil)amino]propionaldehído.

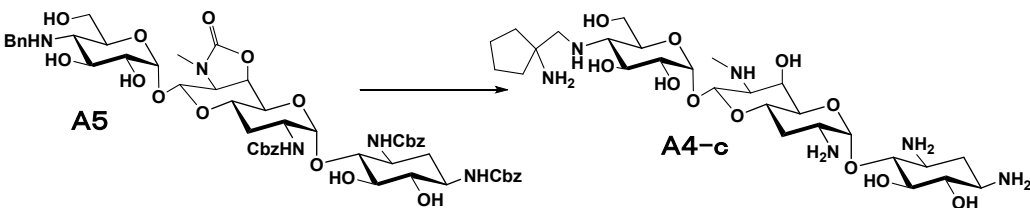
[0209]

15 MS (ESI) m/z: 597 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 1,91-2,05 (3H, m, 4''-NH₂Pr(β) y H-3' ax), 2,94-3,09[6H, m, H-1 y 7' y 4''-NH₂Pr(α, γ)], 5,28 (1H, d, H-1'') y 5,67 (1H, d, H-1').

[0210]

Ejemplo 3: Síntesis de 4''-N-((1-aminociclopentil)metil)apramicina (A4-c)

[Quím. 34]



[0211]

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 16 horas una mezcla preparada mediante adición de 80 mg de N-Boc-2-aminoacetaldehído y 10 mg de NaBH₃CN a una solución de 300 mg (0,30 mmol) del compuesto (A5) del ejemplo 1-(i) disuelto en 6 ml de ácido acético-metanol al 10%. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 10 ml de solución de TFA-MeOH al 90%. La mezcla resultante se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con agua. El residuo se disolvió en 10 ml de 1,4-dioxano acuoso al 50% y se añadió 0,5 ml de ácido acético y negro de paladio a la solución y se llevó a cabo la reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de completar la reacción, la mezcla se neutralizó con NH₄OH y se concentró a presión reducida después de filtración. Luego del secado, el residuo se disolvió en 2,5 ml de agua y la mezcla resultante se calentó hasta 110°C, a lo que se añadieron 2,5 ml de solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N. La mezcla se sometió a reacción durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de HCl acuoso 1 N bajo enfriamiento con hielo y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 87,5 mg (46%) del compuesto del título (A4-c).

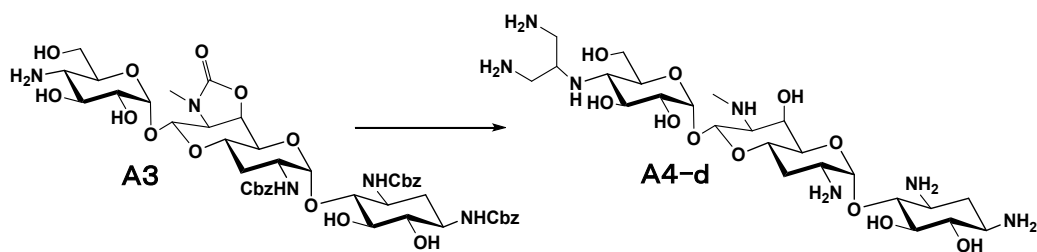
[0212]

MS (ESI) m/z: 637 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,98 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,33 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3' eq), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 2,90 (1H, ligeramente br t, J = 10Hz, H-4''), 3,16 (1H, d, J = 14Hz), 3,22 (1H, d, J = 14Hz), 3,32 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 3,71 (1H, dd, J = 2,5 y 10Hz, H-5'), 4,51 (1H, t, J = 2,5Hz, H-6'), 5,16 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,39 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') y 5,68 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

[0213]

Ejemplo 4: Síntesis de 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-il)apramicina (A4-d)

[Quím. 35]



[0214]

5 El compuesto del título (A4-d) (80,6 mg (53%)) se obtuvo mediante un proceso similar al ejemplo 1-(ii) con el uso de 250 mg (0,26 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) que se describe en la patente estadounidense No. 2013/0165395A1 y 115 mg de 1,3-di-benciloxycarbonilaminoacetona.

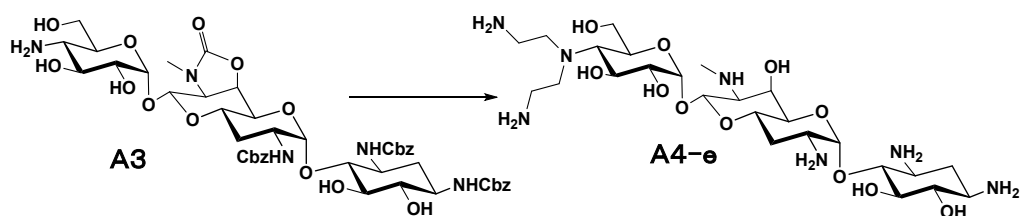
[0215]

10 MS (ESI) m/z: 612 (M+1)⁺ ; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,98 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,33 (1H, dt, J = 4, 4 y 12Hz, H-3' eq), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,66 (1H, t, J = 10,5Hz, H-4''), 2,73 (3H, s, NCH₃), 3,31 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 4,51 (1H, t, J = ~3 Hz, H-6'), 5,15 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,37 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') y 5,67 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

15 [0216]

Ejemplo 5: Síntesis de 4''-N,N-bis(2-aminoetil)apramicina (A4-e)

[Quím. 36]



[0217]

20 El compuesto del título (A4-e) (74,3 mg (44%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 3 con el uso de 260 mg (0,27 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) que se describe en la patente estadounidense

No. 2013/0165395A1 y 127 mg de N-Boc-2-aminoacetaldehído.

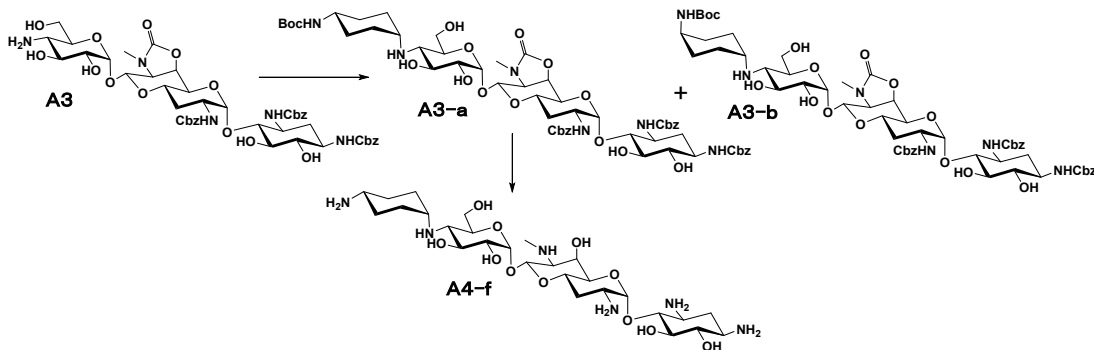
[0218]

MS (ESI) m/z: 626 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,98 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,33 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,45 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12,5Hz, H-2eq), 2,73 (3H, s, NCH₃), 2,75 (1H, t, J = 10,5Hz, H-4''), 3,27 (1H, ddd, J = 4,5, 10 y 12,5Hz, H-1), 3,30 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 4,51 (1H, t, J = 2,5Hz, H-6'), 5,15 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,36 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') y 5,67 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

[0219]

10 Ejemplo 6: Síntesis de 4''-N-[(1S,4S)-4-(t-butoxicarbonil)aminociclohexil]-4''-N-bencil-1,3,2'-tris-N-(benciloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (A3-a), 4''-N-[(1R,4R)-4-(t-butoxicarbonil)aminociclohexil]-4''-N-bencil-1,3,2'-tris-N-(benciloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (A3-b) y 4''-N-(cis-1,4-4-aminociclohexil)apramicina (A4-f)

15 [Quím. 37]



[0220]

Ejemplos 6-(i): Síntesis de 4''-N-[(1S,4S)-4-(t-butoxicarbonil)aminociclohexil]-4''-N-bencil-1,3,2'-tris-N-(benciloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (A3-a) y 4''-N-[(1R,4R)-4-(t-butoxicarbonil)aminociclohexil]-4''-N-bencil-1,3,2'-tris-N-(benciloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (A3-b)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 16 horas una solución preparada mediante adición de 85,2 mg de 4-(ter-butoxicarbonil)-aminocicloheanina y

10 mg de NaBH_3CN a una solución de 260 mg (0,27 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) disuelto en 5 ml de ácido acético-metanol al 10%. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se filtró un precipitado formado mediante adición de solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 10:1) para obtener 122 mg (36%) del compuesto del título (A3-a) y 97,1 mg (31%) del compuesto del título (A3-b).

[0221]

MS (ESI) m/z: (A3-a), 1187 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; (A3-b), 1187 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

10 [0222]

Ejemplos 6-(ii): Síntesis de 4"-N-(cis-1,4-4-aminociclohexil)apramicina (A4-f)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas una solución preparada por disolución de 110 mg (0,095 mmol) del compuesto del título (A3-a) del ejemplo 6-(i) disuelto en 1 ml de TFA-MeOH al 90%. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en 1 ml de 1,4-dioxano-agua al 50% y se añadió 0,1 ml de ácido acético y negro de paladio a esta mezcla. A continuación, la mezcla resultante se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de completar la reacción, la mezcla se neutralizó con NH_4OH y se concentró a presión reducida después de filtración. Luego del secado, el residuo se disolvió en agua (1 ml) y se calentó hasta 110°C y se añadió solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (0,5 ml). La mezcla resultante se sometió a reacción durante 2 horas a la misma temperatura que se describe anteriormente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de HCl acuoso 1 N bajo enfriamiento con hielo y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 34,5 mg (52%) del compuesto del título (A4-f).

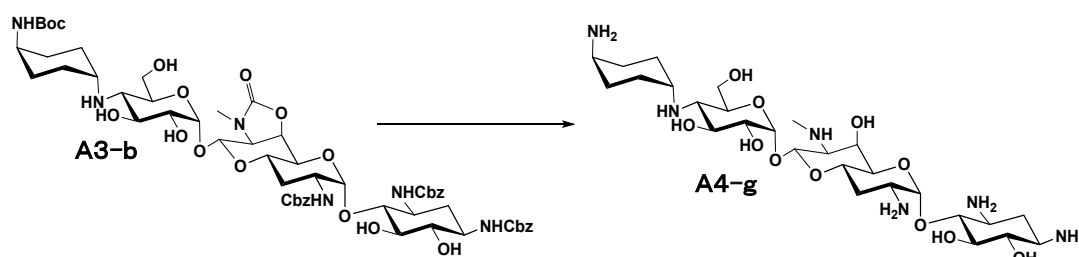
[0223]

MS (ESI) m/z: 737 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 2,34 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 11,5Hz, H-3' eq), 2,46 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,76 (3H, s, NCH₃), 3,34 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 3,40 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 3,95 (1H, t, J = 10Hz, H-3''), 4,53 (1H, ligeramente br t, J = ~3Hz, H-6'), 5,18 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,46 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') y 5,68 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

[0224]

Ejemplo 7: Síntesis de 4''-N-(trans-1,4-4-aminociclohexil)apramicina (A4-g)

[Quím. 38]



10 [0225]

El compuesto del título (A4-g) (26,8 mg (50%)) se obtuvo por un proceso similar al ejemplo 6-(ii) con el uso de 90,1 mg (0,077 mmol) del compuesto del título (A3-b) del ejemplo 6-(i).

[0226]

15 MS (ESI) m/z: 737 (M+1)⁺;

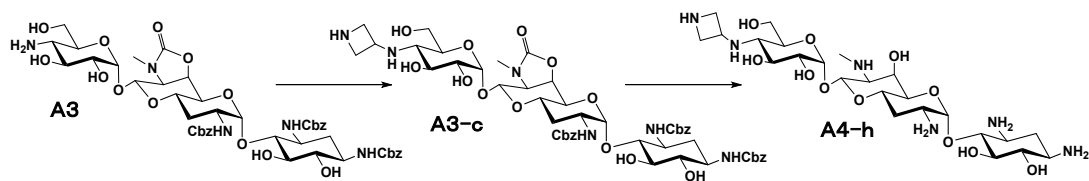
¹H NMR (sal de TFA, 500MHz, D₂O): δ 1,83 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,99 (1H, q, J= 12Hz, H-3'ax), 2,46 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,33 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 3,38 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 4,52 (1H, ligeramente br t, J = ~2,5Hz, H-6'), 5,18 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,45 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') y 5,69 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

20

[0227]

Ejemplo 8: Síntesis de 4''-N-(azetidin-3-il)-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (A3-c) y 4''-N-(azetidin-3-yl)apramicina (A4-h)

[Quím. 39]



[0228]

Ejemplos 8-(i): Síntesis de 4''-N-(azetidin-3-yl)-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (A3-c)

- 5 Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 16 horas una solución preparada mediante adición de 74,5 mg de 1-Boc-3-azetidinona y 10 mg de NaBH₃CN a una solución de 300 mg (0,29 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) disuelto en 6 ml de ácido acético metanol al 10%. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 5 ml de solución de
- 10 TFA-MeOH al 90% y la mezcla resultante se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se filtró un precipitado formado mediante adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso al residuo y el precipitado se secó a presión reducida después de filtración para obtener 284 mg (90%) del compuesto del título (A3-c) en
- 15 forma de un sólido blanco.

[0229]

MS (ESI) m/z: 1045 (M+Na)⁺.

[0230]

Ejemplos 8-(ii): Síntesis de 4''-N-(azetidin-3-il)apramicina (A4-h)

- 20 Se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla preparada mediante adición de 0,2 ml de ácido acético y negro de paladio a una solución de 105 mg (0,1 mmol) del compuesto del título (A3-c) del ejemplo 8-(i) disuelto en 2 ml de 50% de 1,4-dioxano-agua. Después de completar la reacción, la mezcla se neutralizó con NH₄OH y se concentró a presión
- 25 reducida después de filtración. El residuo se disolvió en agua (1 ml) y se calentó hasta

110°C y se añadió solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (1 ml). La mezcla resultante se sometió a reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de HCl acuoso 1 N bajo enfriamiento con hielo y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 36,2 mg (61%) del compuesto del título (A4-h).

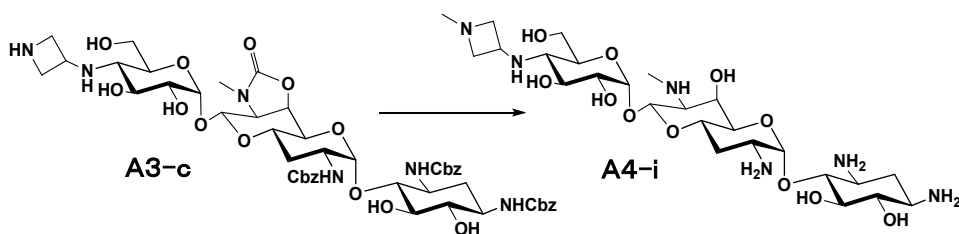
[0231]

MS (ESI) m/z: 595 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500MHz): δ 2,75 (3H, s, NMe), 3,5-3,75 (5H, m, azetidina), 5,51 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1'') y 5,73 (1H, d, J = 3Hz, H-1').

10 [0232]

Ejemplo 9: Síntesis de 4''-N-(1-metilazetidín-3-il)apramicina (A4-i)

[Quím. 40]



[0233]

15 El compuesto del título (A4-i) (33,2 mg (42%)) se obtuvo mediante una operación de desprotección similar al ejemplo 1-(ii) con el uso de 130 mg (0,13 mmol) del compuesto del título (A3-c) del ejemplo 8-(i).

[0234]

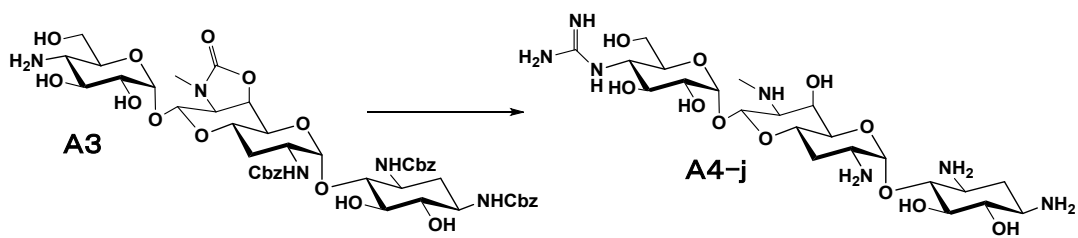
MS (ESI) m/z: 609 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 2,25 (3H, s, NMe), 2,75 (3H, s, NMe), 5,53 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1'') y 5,77 (1H, d, J = 3Hz, H-1').

20

[0235]

Ejemplo 10: Síntesis de 4''-deamino-4''-guanidinoapramicina (A4-j)

[Quím. 41]



[0236]

Se sometió a reacción a 40°C durante 48 horas una solución preparada mediante adición de 0,16 ml de trietilamina y 420 mg de 1,3- bis(ter-butoxicarbonil)-2-

5 (trifluorometansulfonil)guanidina (reactivo de Goodman) a una solución de 303 mg (0,31 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) disuelto en 6,7 ml de una solución mixta de cloruro de metileno: metanol (10:1). Después de completar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con agua. Luego del secado, la mezcla se disolvió en 6 ml de TFA-MeOH al 90% y la mezcla

10 resultante se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 5,4 ml de 1,4-dioxano acuoso al 50% y se añadió 0,5 ml de ácido acético y negro de paladio y la mezcla resultante se sometió a la reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de completar la

15 reacción, la mezcla se neutralizó con NH₄OH y se concentró a presión reducida después de filtración. El residuo se disolvió en 1 ml de agua y se añadió 1 ml de KOH acuoso 1 M calentado hasta 105°C y la mezcla se sometió a reacción durante 15 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla se neutralizó con HCl 1 N bajo enfriamiento con hielo y se concentró a presión reducida después de filtración. El

20 residuo resultante se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 85 mg (47%) del compuesto del título (A4-j).

[0237]

MS (ESI) m/z: 582 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, J = 13Hz, H-2ax), 1,99 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,33 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 y 13Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,32 (1H, dd, J = 3 y

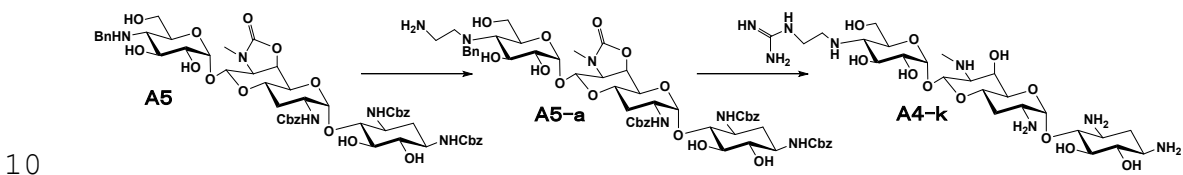
25

8,5Hz, H-7'), 3,51 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 4,52 (1H, t, J = 3Hz, H-6'), 5,17 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,44 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') y 5,68 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1'), ¹³C NMR (DCl-D₂O, 125 MHz) : δ 157,52 (C=NH).

[0238]

5 Ejemplo 11: Síntesis de 4''-N-(2-aminoetil)-4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (A5-a) y 4''-N-guanidinoetilapramicina (A4-k)

[Quím. 42]



[0239]

Ejemplo 11-(i): Síntesis de 4''-N-(2-aminoetil)-4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (A5-a)

El compuesto del título (A5-a) (644 mg (89%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 8-(i) con el uso de 684 mg (0,66 mmol) del compuesto del título (A5) del ejemplo 1-(i) y 100 mg de N-Boc-2-aminoacetaldehído.

[0240]

MS (ESI) m/z: 1123 (M+Na)⁺.

[0241]

20 Ejemplo 11-(ii): Síntesis de 4''-N-guanidinoetilapramicina (A4-k)

El compuesto del título (A4-k) (96,8 mg (55%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 10 con el uso de 300 mg (0,27 mmol) del compuesto del título (A5-a) del ejemplo 11-(i) y 120 mg de N,N'-di-Boc-N''-triflilguanidina (reactivo de GOODMAN).

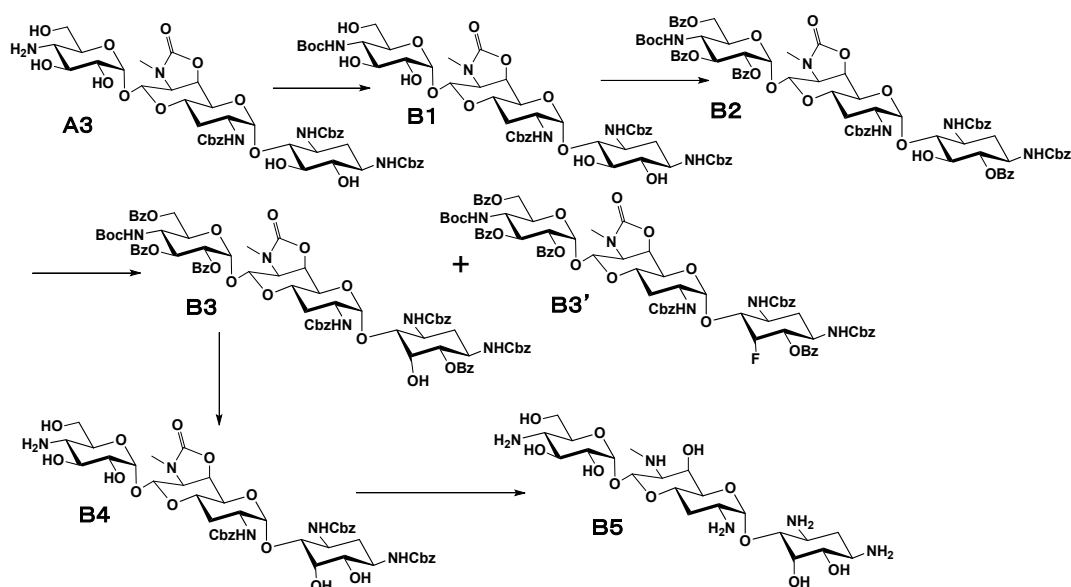
25 [0242]

MS (ESI) m/z: 625 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,98 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,32 (1H, dt, J = 4, 4 y 12Hz, H-3'eq), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,27 (1H, ddd, J = 4, 10,5 y 12,5Hz, H-1), 3,32 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 3,37 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 4,52 (1H, t, J = 3Hz, H-6'), 5,16 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,43 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') y 5,67 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1'), ¹³C NMR (sal de TFA, 125 MHz) : δ 157,52 (C=NH).

[0243]

Ejemplo 12: Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (B1), 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (B2), 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-epiapramicina (B3), 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (B3'), 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-epiapramicina (B4) y 5-epiapramicina (B5)

[Quím. 43]



[0244]

Ejemplo 12-(i): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (B1)

Se sometió a reacción a 60°C durante 5 horas una solución preparada mediante adición de 13 ml de trietilamina y 8,5 g de Boc₂O a una solución de 29,0 g (30 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) disuelto en 200 ml de solución de THF.

Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida mediante adición de agua amoniacal concentrada y el residuo resultante se lavó con agua. Luego del secado, se obtuvieron 31,3 g (98%) del compuesto del título (B1) en forma de un sólido marrón claro.

[0245]

MS (ESI) m/z: 1090 (M+Na)⁺.

10 [0246]

Ejemplo 12-(ii): Síntesis de 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonilapramicina (B2)

Se sometió a reacción bajo enfriamiento con hielo durante 35 minutos una solución preparada mediante adición de 24,9 ml (5,5 eq.) de cloruro de benzoílo bajo enfriamiento con hielo a una solución de 41,9 g (39 mmol) del compuesto del título (B1) del ejemplo 12-(i) disuelto en 220 ml de piridina. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida mediante adición de agua y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con KHSO₄ acuoso al 5%, NaHCO₃ acuoso al 5% y salmuera sucesivamente y se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 55,4 g (96%) del compuesto del título (B2) en forma de un sólido amarillo claro.

[0247]

MS (ESI) m/z: 1507 (M+Na)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,15 (9H, m, t-Bu), 3,66 (1H, t, H-5), 4,53 (2H, m, H-6''), 5,21 (1H, dd, H-2''), 5,63 (1H, d, H-1'') y 5,84 (1H, t, H-3'').

[0248]

Ejemplo 12-(iii): Síntesis de 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-

(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-epiapramicina (B3)
y 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-
butoxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (B3')

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 1 hora una solución
5 preparada mediante adición de 2,4 ml de DAST bajo enfriamiento con hielo a una
solución de 16,5 g (11 mmol) del compuesto del título (B2) del ejemplo 12-(ii) disuelto
en 90 ml de cloruro de metileno. Después de completar la reacción, la solución de
reacción se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua y
se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna de
10 gel de sílice (cloroformo: metanol = 25:1) para obtener 9,59 g (58%) del compuesto del
título (B3) y 5,29 g (31,9%) del compuesto del título (B3').

[0249]

MS (ESI) m/z: (B3), 1507 (M+Na)⁺; (B3'), 1509 (M+Na)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400
MHz) : (B3), δ 5,40 (1H, br s, H-5) y 5,63 (1H, d, H-1''); (B3'), δ 5,61 (1H, d, H-1'') y
15 5,99 (1H, br d, H-5).

[0250]

Ejemplo 12-(iv): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-
epiapramicina (B4)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas una solución
20 preparada mediante adición de 0,35 ml de una solución de NaOMe-metanol 5 N a una
solución de 2,47 g (1,7 mmol) del compuesto del título (B3) del ejemplo 12-(iii) disuelto
en 24 ml de MeOH. Después de completar la reacción, la solución de reacción se
neutralizó mediante adición de HCl 1 N bajo enfriamiento con hielo y se concentró a
presión reducida y se lavó con agua. El sólido que se obtuvo se lavó con éter
25 isopropílico y el residuo se disolvió en 18 ml de solución de TFA-MeOH al 90% y la
mezcla se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de
reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter isopropílico para

obtener 1,72 g (93% en forma de sal de TFA) del compuesto del título (B4) en forma de un sólido incoloro.

[0251]

MS (ESI) m/z: 990 (M+Na)⁺.

5 [0252]

Ejemplo 12-(v): Síntesis de 5-epiapramicina (B5)

El compuesto del título (B5) (203 mg (74%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 8-(ii) con el uso de 550 mg (0,51 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (B4) del ejemplo 12-(iv).

10 [0253]

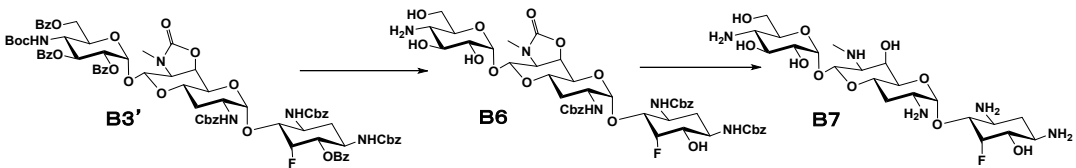
MS (ESI) m/z: 540 (M+Na)⁺ ; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 4,53 (1H, t, H-5), 5,33 (1H, d, H-1') y 5,67 (1H, d, H-1'').

[0254]

Ejemplo 13: Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-

15 desoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (B6) y 5-desoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (B7)

[Quím. 44]



[0255]

Ejemplo 13-(i): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benzyloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-

20 desoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (B6)

El compuesto del título (B6) (1,49 g (94% en forma de sal de TFA)) se obtuvo median un método similar al ejemplo 12-(iv) con el uso de 12 ml de solución metanólica del compuesto del título (B31) (2,18 g (1,5 mmol)) del ejemplo 12-(iii).

25 [0256]

MS (ESI) m/z: 992 (M+Na)⁺.

[0257]

Ejemplo 13-(ii): Síntesis de 5-desoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (B7)

El compuesto del título (B7) (188 mg (49%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 12-(v) con el uso de 766 mg (0,71 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (B6) de los ejemplos 13-(i).

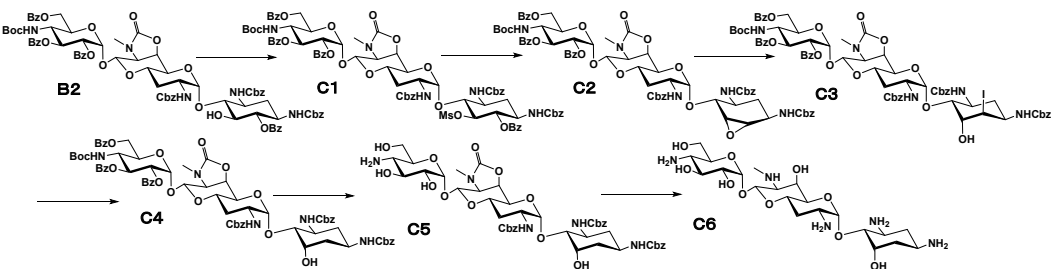
[0258]

MS (ESI) m/z: 542 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 5,33 (1H, d, H-1'), 5,39 (1H, dt, H-5) y 5,67 (1H, d, H-1").

[0259]

Ejemplo 14: Síntesis de 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-O-mesilapramicina (C1), 5,6-anhidro-2'',3'',6''-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-epiapramicina (C2), 2'',3'',6''-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5,6-diepi-6-iodoapramicina (C3), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-2'',3'',6''-tri-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5-epiapramicina (C4), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5-epiapramicina (C5) y 6-desoxi-5-epiapramicina (C6)

[Quím. 45]



[0260]

Ejemplo 14-(i): Síntesis de 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-O-mesilapramicina

(C1)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas una solución preparada mediante adición de 1,25 g de 4-dimetilaminopiridina y 0,33 ml de cloruro de mesilo bajo enfriamiento con hielo a una solución de 4,16 g (2,8 mmol) del compuesto del título (B2) del ejemplo 12-(ii) disuelto en 21 ml de cloruro de metileno. La solución de reacción se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de bisulfato de potasio al 10%, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 4,31 g (98%) del compuesto del título (C1) en forma de un sólido amarillo claro.

10 [0261]

MS (ESI) m/z: 1584 (M+Na)⁺.

[0262]

Ejemplo 14-(ii): Síntesis de 5,6-anhidro-2'',3'',6''-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-epiapramicina (C2)

15 Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 1 hora una solución preparada mediante adición de 2,7 ml de una solución de NaOMe-metanol 5 N a una solución de 4,28 g (2,7 mmol) del compuesto del título (C1) del ejemplo 14-(i) disuelto en 20 ml de metanol. Después de completar la reacción, la solución de reacción se neutralizó mediante adición de HCl 1N bajo enfriamiento con hielo y se concentró a presión reducida y se lavó con agua. El sólido que se obtuvo se lavó con éter isopropílico y se disolvió en 20 ml de piridina. A la mezcla, se añadieron 1,58 ml de cloruro de benzoílo bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se sometió a reacción bajo enfriamiento con hielo durante 35 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y el residuo resultante que se obtiene después de concentración a presión reducida se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de bisulfato de potasio al 10%, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida para

20

25

obtener 3,60 g (98%) del compuesto del título (C2) en forma de un sólido amarillo claro.

[0263]

MS (ESI) m/z: 1384 (M+Na)⁺.

5 [0264]

Ejemplo 14-(iii): Síntesis de 2'',3'',6''-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5,6-diepi-6-iodoapramicina (C3)

Se calentó hasta reflujo durante 6 horas una solución preparada mediante
10 adición de 1,2 g de yoduro de sodio y 87 mg de acetato de sodio disuelto en 1,7 ml de ácido acético a una solución de 3,68 g (2,7 mmol) del compuesto del título (C2) del ejemplo 14-(ii) disuelto en 14 ml de acetona. Al residuo que se obtuvo mediante concentración de la solución de reacción se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se concentró después de lavar con agua para obtener 3,70 g (92%) del compuesto del
15 título (C3) en forma de un sólido incoloro.

[0265]

MS (ESI) m/z: 1512 (M+Na)⁺.

[0266]

Ejemplo 14-(iv): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-2'',3'',6''-tri-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5-epiapramicina (C4)

Se sometió a reacción en atmósfera de N₂ a 80°C durante 1,5 horas una solución preparada mediante adición de 64 mg de AIBN y 1,5 ml de hidruro de tributilestaño a una solución de 3,50 g (2,4 mmol) del compuesto del título (C3) del ejemplo 14-(iii) disuelto en 15 ml de dioxano. La solución de reacción se concentró a presión reducida
25 y el residuo resultante se secó a presión reducida después de lavarlo con éter isopropílico para obtener 2,19 g (67%) del compuesto del título (C4) en forma de un sólido incoloro.

[0267]

MS (ESI) m/z: 1386 (M+Na)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,28-1,51 (11H, m, H-6ax, H-2ax, t-Bu), 1,83-1,98 (3H, m, H-6eq, H-2eq, H-3'eq), 4,82 (1H, d, H-1') y 5,14 (1H, d, H-1'').

5 [0268]

Ejemplo 14-(v): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5-epiapramicina (C5)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas una solución preparada mediante adición de 0,3 ml de una solución de NaOMe-metanol 5 N a una
10 solución de 2,01 g (1,5 mmol) del compuesto del título (C4) del ejemplo 14-(iv) disuelto en 20 ml de metanol. La solución de reacción se neutralizó mediante adición de HCl 1 N bajo enfriamiento con hielo y se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua y luego se lavó con éter isopropílico. El sólido que se obtuvo se disolvió en 10 ml de solución de TFA-MeOH al 90% y la mezcla se sometió a reacción a temperatura
15 ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter isopropílico para obtener 1,43 g (90% en forma de sal de TFA) del compuesto del título (C5) en forma de un sólido incoloro.

[0269]

MS (ESI) m/z: 974 (M+Na)⁺.

20 [0270]

Ejemplo 14-(vi): Síntesis de 6-desoxi-5-epiapramicina (C6)

El compuesto del título (C6) (115 mg (47%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 8-(ii) con el uso de 500 mg (0,47 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (C5) del ejemplo 14-(vi).

25 [0271]

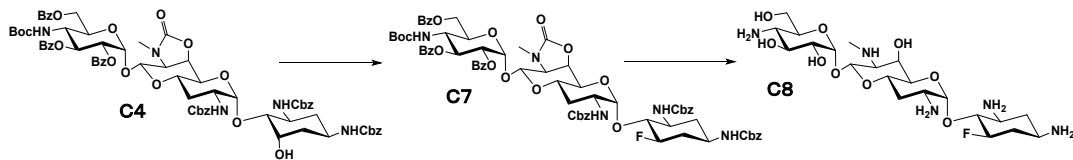
MS (ESI) m/z: 546 (M+Na)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,70 (1H, ddd, H-6ax), 2,31-2,41 (2H, m, H-2eq y H-6eq), 4,64 (2H, m, H-6' y H-5), 5,32 (1H, d, H-1')

y 5,68 (1H, d, H-1").

[0272]

Ejemplo 15: Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-fluoroapramicina (C7) y 5,6-didesoxi-5-fluoroapramicina (C8)

5 [Quím. 46]



[0273]

Ejemplo 15-(i): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-fluoroapramicina (C7)

10 El compuesto del título (C7) (995 mg (92%)) se obtuvo mediante un proceso similar a los ejemplos 12-(iii) y (iv) con el uso de 1,07 g (0,08 mmol) del compuesto del título (C4) del ejemplo 14-(iv).

[0274]

MS (ESI) m/z: 1388 (M+Na)⁺.

15 [0275]

Ejemplo 15-(ii): Síntesis de 5,6-didesoxi-5-fluoroapramicina (C8)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 hora una solución preparada mediante adición de 0,13 ml de una solución de NaOMe-metanol 5 N a una solución de 844 mg (0,62 mmol) del compuesto del título (C7) del ejemplo 15-(i)

20 disuelto en 8,4 ml de metanol. Después de completar la reacción, la solución de reacción se neutralizó mediante adición de HCl 1 N bajo enfriamiento con hielo y se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua y luego se lavó con éter isopropílico. El residuo se disolvió en 5 ml de solución de TFA-MeOH al 90% y la mezcla se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de

25 concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo resultante se lavó con

éter isopropílico y se disolvió en 10 ml de dioxano-agua al 50% y se sometió a
reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante
10 horas una mezcla preparada mediante adición a la solución de 0,5 ml de ácido
acético y negro de paladio. Después de completar la reacción, la mezcla se neutralizó
5 con NH_4OH y el filtrado se concentró después de filtración. El residuo se disolvió en
agua (3 ml) y se calentó hasta 110°C y se añadió solución acuosa de hidróxido de
potasio 1 N (1 ml). La mezcla se sometió a reacción durante 2 horas a temperatura
ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó
mediante adición de HCl acuoso 1 N bajo enfriamiento con hielo y se purificó mediante
10 cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 244 mg (63%) del compuesto
del título (C8).

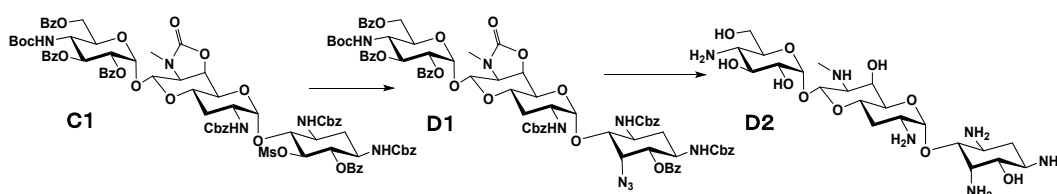
[0276]

MS (ESI) m/z : 526 ($M+1$)⁺; ^1H NMR (25% $\text{ND}_3\text{-D}_2\text{O}$, 500 MHz): δ 1,85 (1H, dddd, H-
6ax), 2,64 (1H, m, H-6eq), 5,04 (1H, dddd, H-5), 5,48 (1H, d, H-1') y 5,70 (1H, d, H-
15 1").

[0277]

Ejemplo 16: Síntesis de 5-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-
benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxi-5-epiapramicina (D1) y
5-amino-5-desoxi-5-epiapramicina (D2)

20 [Quím. 47]



[0278]

Ejemplo 16-(i): Síntesis de 5-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-
O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxi-5-epiapramicina (D1)

Se sometió a reacción a 100°C durante 6 horas una solución preparada mediante adición de 30,1 mg de NaN₃ a una solución de 330 mg (0,21 mmol) del compuesto del título (C1) del ejemplo 14-(i) disuelto en 4 ml de DMF. Después de que la solución de reacción se concentró a presión reducida y se lavó un residuo con agua, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente en desarrollo, CHCl₃: MeOH = 30:1) para obtener 264 mg (83%) del compuesto del título (D1) en forma de un sólido amarillo claro.

[0279]

MS (ESI) m/z: 1531 (M+Na)⁺.

[0280]

Ejemplo 16-(ii): Síntesis de 5-amino-5-desoxi-5-epiapramicina (D2)

El compuesto del título (D2) (47,6 mg (52%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 15-(ii) con el uso de 260 mg (0,17 mmol) del compuesto del título (D1) del ejemplo 16-(i).

[0281]

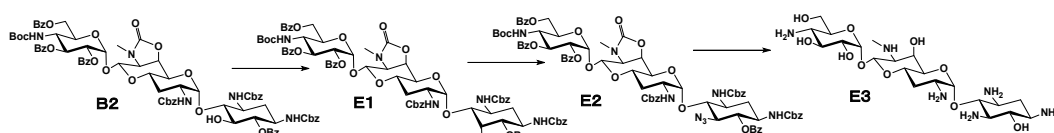
MS (ESI) m/z: 539 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 3,93-4,05 (5H, m, H-2'', -5', -3'', -5 y -5''), 5,36 (1H, d, H-1') y 5,74 (1H, d, H-1'').

[0282]

Ejemplo 17: Síntesis de 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-

4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-cloro-5-desoxi-5-epiapramicina (E1),
5-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-
butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxiapramicina (E2) y 5-amino-5-
desoxiapramicina (E3)

[Quím. 48]



[0283]

Ejemplo 17-(i): Síntesis de 6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-cloro-5-desoxi-5-epiapramicina (E1)

Se preparó una solución mediante adición de 400 ml de piridina y otros 0,17 ml
5 (2,1 eq.) de cloruro de sulfurilo bajo enfriamiento con hielo a una solución de 1,49 g
(1,0 mmol) del compuesto del título (B2) del ejemplo 12-(ii) en 15 ml de cloruro de
metileno. Después de 5 minutos, la solución resultante se volvió a poner a
temperatura ambiente y la mezcla se sometió a reacción durante 1,5 horas. Después
de que se añadió MeOH a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, la mezcla
10 se concentró a presión reducida y el residuo que se obtuvo se diluyó con acetato de
etilo. La capa orgánica se lavó con Na₂SO₃ acuoso, NaCO₃ acuoso y salmuera
sucesivamente y se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 1,1
g (98%) del compuesto del título (E1) en forma de un sólido amarillo claro.

[0284]

15 MS (ESI) m/z: 1523 (M+Na)⁺.

[0285]

Ejemplo 17-(ii): Síntesis de 5-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxiapramicina (E2)

El compuesto del título (E2) (264 mg (83%)) se obtuvo mediante un proceso
20 similar al ejemplo 16-(i) con el uso de 330 mg (0,21 mmol) del compuesto del
título (E1) del ejemplo 17-(i).

[0286]

MS (ESI) m/z: 1531 (M+Na)⁺.

[0287]

25 Ejemplo 17-(iii): Síntesis de 5-amino-5-desoxiapramicina (E3)

El compuesto del título (E3) (47,6 mg (52%)) se obtuvo mediante un
método similar al ejemplo 15-(ii) con el uso de 260 mg (0,17 mmol) del

compuesto del título (E2) del ejemplo 17-(ii).

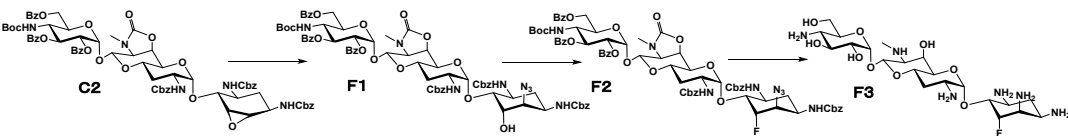
[0288]

MS (ESI) m/z: 539 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 3,93-4,05 (5H, m, H-2'', -5', -3'', -5 y -5''), 5,36 (1H, d, H-1') y 5,74 (1H, d, H-1'').

5 [0289]

Ejemplo 18: Síntesis de 6-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxi-5,6-diepi-5-epiapramicina (F1), 6-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5,6-diepi-5-fluoroapramicina (F2) y 6-amino-5,6-didesoxi-5,6-diepi-5-fluoroapramicina (F3)

[Quím. 49]



[0290]

Ejemplo 18-(i): Síntesis de 6-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxi-5,6-diepi-5-epiapramicina (F1)

Se sometió a reacción a 100°C durante 2 horas una solución preparada mediante adición de 43 mg de NH₄Cl y 72 mg de NaN₃ a una solución de 980 mg (0,72 mmol) del compuesto del título (C2) del ejemplo 14-(ii) disuelto en 4 ml de DMF. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente en desarrollo, CHCl₃:MeOH = 30:1) para obtener 778 mg (77%) del compuesto del título (F1) en forma de un sólido amarillo claro.

[0291]

MS (ESI) m/z: 1427 (M+Na)⁺.

[0292]

Ejemplo 18-(ii): Síntesis de azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5,6-diepi-5-fluoroapramicina (F2)

El compuesto del título (F2) (442 mg (60%)) se obtuvo mediante un método similar a los ejemplos 12-(iii) y (iv) con el uso de 730 mg (0,52 mmol) del compuesto del título (F1) del ejemplo 18-(i).

[0293]

MS (ESI) m/z: 1429 (M+Na)⁺.

[0294]

Ejemplo 18-(iii): Síntesis de 6-amino-5,6-didesoxi-5,6-diepi-5-fluoroapramicina (F3)

El compuesto del título (F3) (96,5 mg (63%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 15-(ii) con el uso de 400 mg (0,28 mmol) del compuesto del título (F2) del ejemplo 18-(ii).

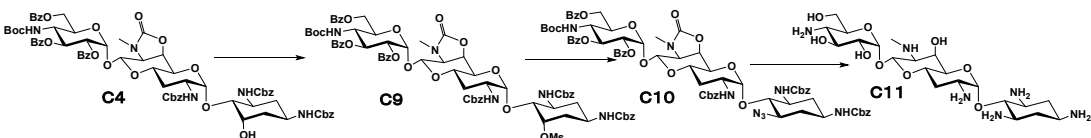
[0295]

MS (ESI) m/z: 541 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 3,90-4,01 (5H, m, H-2'', -5', -3'', -6 y -5 ''), 5.37 (1H, d, H-1'), 5,51 (1H, m, H-5) y 5,71 (1H, d, H-1'').

[0296]

Ejemplo 19: Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5-epi-5-O-mesilapramicina (C9), 5-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxiapramicina (C10) y 5-amino-5,6-desoxiapramicina (C11)

[Quím. 50]



[0297]

Ejemplos 19-(i): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5-epi-5-O-mesilapramicina (C9)

El compuesto del título (C9) (403 mg (85%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(i) con el uso de 450 mg (0,33 mmol) del compuesto del título (C4) del ejemplo 14-(iv).

MS (ESI) m/z: 1464 (M+Na)⁺.

[0298]

Ejemplo 19-(ii): Síntesis de 5-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-6,2'',3'',6''-tetra-O-benzoil-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxiapramicina (C10)

El compuesto del título (C10) (342 mg (88%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 16-(i) con el uso de 401 mg (0,28 mmol) del compuesto del título (C9) del ejemplo 19-(i).

[0299]

MS (ESI) m/z: 1411 (M+Na)⁺.

[0300]

Ejemplo 19-(iii): Síntesis de 5-amino-5,6-didesoxiapramicina (C11)

El compuesto del título (C11) (54,2 mg (88%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 15-(ii) con el uso de 342 mg (0,25 mmol) del compuesto del título (C10) del ejemplo 19-(ii).

[0301]

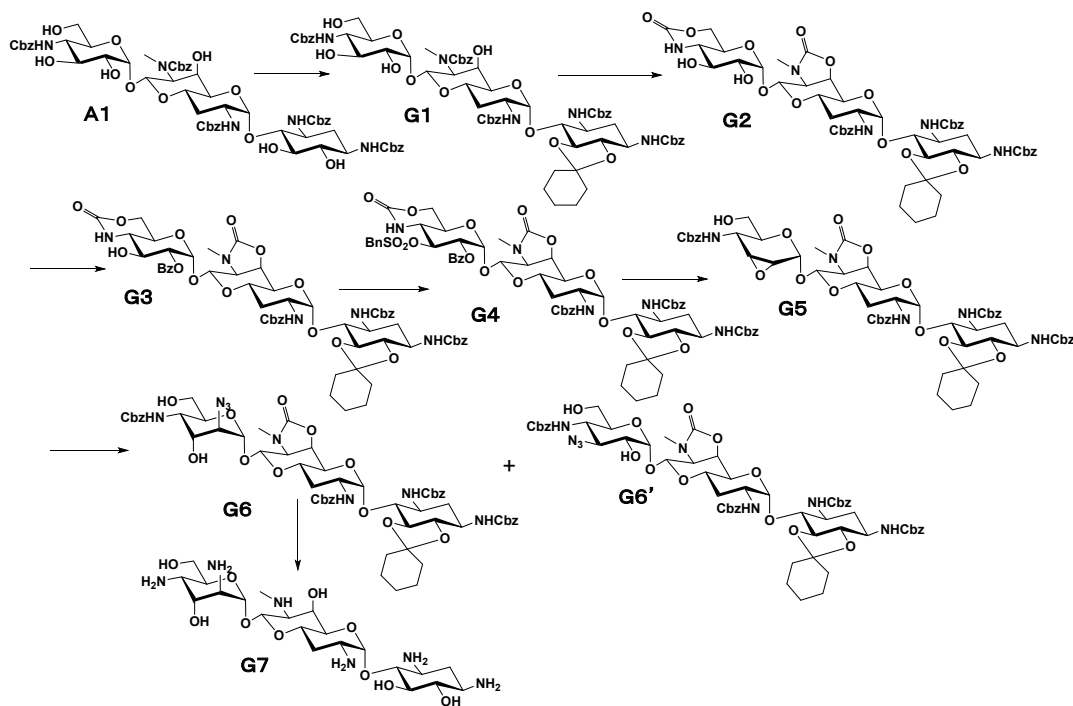
MS (ESI) m/z: 523 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,47-1,64 (2H, m, H-2ax y H-6ax), 2,32-2,46 (2H, m, H-2eq y H-6eq), 3,22-3,33 (2H, m, H-1 y H-5), 3,43 (1H, dt, H-2'), 3,52 (1H, t, H-4), 5,42 (1H, d, H-1') y 5,76 (1H, d, H-1'').

[0302]

Ejemplo 20: Síntesis de 1,3,2',7',4''-pentakis-N-(benziloxycarbonil)-5,6-O-

- ciclohexilideneapramicina (G1), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexilideneapramicina (G2), 2''-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexilideneapramicina (G3), 2''-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-3''-O-benzilsulfonil-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexilideneapramicina (G4), 2'',3''-anhidro-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3''-epiapramicina (G5), 2''-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-2''-desoxi-2'',3''-diepiapramicina (G6), 3''-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3''-desoxiapramicina (G6') y 2''-amino-2''-desoxi-2'',3''-diepiapramicina (G7)

[Quím. 51]



- 15 [0303]

Ejemplo 20-(i): Síntesis de 1,3,2',7',4''-pentakis-N-(benziloxycarbonil)-5,6-O-ciclohexilideneapramicina (G1)

Se sometió a reacción a 60°C durante 4 horas una solución preparada mediante adición de 1,0 g de monohidrato p-toluensulfónico y 20 ml de 1,1-dimetoxiciclohexano

a una solución de 20,0 g (16,5 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A1) disuelto en 100 ml de DMF. La solución de reacción se neutralizó mediante adición de trietilamina y el residuo que se obtiene por concentración a presión reducida se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró y el residuo se
5 disolvió en 200 ml de dioxano. La solución resultante preparada mediante adición de 100 ml de ácido acético acuoso al 20% a la solución se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y

10 el residuo se cristalizó con metanol para obtener 17,7 g (83%) del compuesto del título (G1).

[0304]

MS (ESI) m/z: 1312 (M+Na)⁺.

[0305]

15 Ejemplo 20-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4"-N,6"-O-carbonil-5,6-O-ciclohexilideneapramicina (G2)

El compuesto del título (G2) (12,2 g (92%)) en forma de un sólido incoloro se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(ii) con el uso de 16,0 g (12,4 mmol) del compuesto del título (G1) del ejemplo 20-(i).

20 [0306]

MS(ESI)m/z: 1096 (M+Na)⁺.

[0307]

Ejemplo 20-(iii): Síntesis de 2"-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4"-N,6"-O-carbonil-5,6-O-ciclohexilideneapramicina (G3)

25 Se trató en un método similar al ejemplo 12-(ii) una solución preparada mediante adición de 2 ml (1,5 eq.) de cloruro de benzoílo a una solución de 12,0 g (11,3 mmol) del compuesto del título (G2) del ejemplo 20-(ii) disuelto en 60 ml de piridina,

con el fin de obtener 12,7 g (96%) del compuesto del título (G3) en forma de un sólido incoloro.

[0308]

MS (ESI) m/z: 1200 (M+Na)⁺.

5 [0309]

Ejemplos 20-(iv): Síntesis de 2''-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-3''-O-benzilsulfonil-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexilideneapramicina (G4)

Se sometió a reacción a la misma temperatura que se mencionó con anterioridad durante 1 hora una solución preparada mediante adición de 2,85 g de cloruro de bencilsulfonilo en -10 a 0°C a una solución de 12,0 g (10,2 mmol) del compuesto del título (G3) del ejemplo 20-(iii) disuelto en 60 ml de piridina. Después de añadir agua a la solución de reacción, el residuo que se obtuvo por concentración a presión reducida se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con KHSO₄ acuoso al 5%, NaHCO₃ acuoso al 5% y salmuera sucesivamente y se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 12,9 g (93%) del compuesto del título (G4) en forma de un sólido amarillo claro.

[0310]

MS (ESI) m/z: 1377 (M+Na)⁺.

20 [0311]

Ejemplo 20-(v): Síntesis de 2'',3''-anhidro-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3''-epiapramicina (G5)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 1 hora una solución preparada mediante adición de 27 ml (3 eq) de solución de alcohol bencílico en NaOBn 1 N a una solución de 12,5 g (9,2 mmol) del compuesto del título (G4) del ejemplo 20-(iv) disuelto en 100 ml de cloroformo. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N después de añadirle agua y se lavó con agua y concentró a presión

reducida una capa orgánica. Se filtró la precipitación resultante después de añadir éter isopropílico al residuo y se secó para obtener 10,1 g (94%) del compuesto del título (G5).

[0312]

5 MS (ESI) m/z: 1186 (M+Na)⁺.

[0313]

Ejemplos 20-(vi): Síntesis de 2"-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4"-N,6"-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-2"-desoxi-2",3"-diepiapramicina (G6) y 3"-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4"-N,6"-O-

10 carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3"-desoxiapramicina (G6')

Los compuestos del título (G6) (452 mg (21%)) y (G61) (1,16 g (53%)) en forma de un sólido incoloro se obtuvieron mediante un método similar al ejemplo 18-(i) con el uso de 2,05 g (1,8 mmol) del compuesto del título (G5) del ejemplo 20-(v).

15 [0314]

MS (ESI) m/z: (G6), 1229 (M+Na)⁺, (G6'), 1229 (M+Na)⁺.

[0315]

Ejemplos 20-(vii): Síntesis de 2"-amino-2"-desoxi-2",3"-diepiapramicina (G7)

Se sometió a reacción a 80°C durante 0,5 horas una solución preparada por disolución de 402 mg (0,33 mmol) del compuesto del título (G6) del ejemplo 20-(vi) en ácido acético acuoso al 80%. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 10 ml de dioxano- agua al 50%. Se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla preparada mediante adición de 0,5 ml de ácido acético y negro de paladio a la solución. Después de completar la reacción, la mezcla se neutralizó con NH₄OH y el filtrado se concentró a presión reducida después de filtración. El residuo se disolvió en agua (3 ml) y se calentó hasta 110°C y se añadió

solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N (3 ml). La mezcla resultante se sometió a reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de HCl acuoso 1 N bajo enfriamiento con hielo y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 66,5 mg (37%) del compuesto del título (G7).

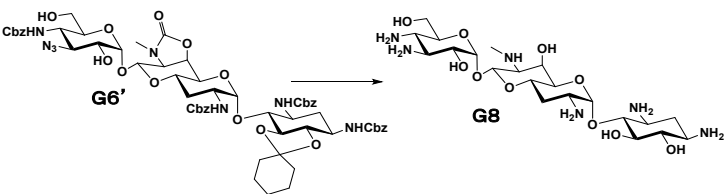
[0316]

MS (ESI) m/z: 539 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3,28 (1H, dd, J = 3,5 y 9,5Hz, H-4''), 4,18 (1H, dd, J = 3,5 y 4Hz, H-3''), 3,34 (1H, dd, J = 2 y 4Hz, H-2''), 5,31 (1H, d, J = 2Hz, H-1'') y 5,38 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1').

10 [0317]

Ejemplo 21: Síntesis de 3''-amino-3''-desoxiapramicina (G8)

[Quím. 52]



[0318]

15 El compuesto del título (G8) (125 mg (51%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 20-(viii) con el uso de 551 mg (0,46 mmol) del compuesto del título (G6') del ejemplo 20-(vi).

[0319]

20 MS (ESI) m/z: 539 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3,18 (1H, t, 10Hz, H-3''), 3,76 (1H, dd, J = 4 y 10Hz, H-2''), 5,42 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1') y 5,60 (1H, d, J = 4Hz, H-1'').

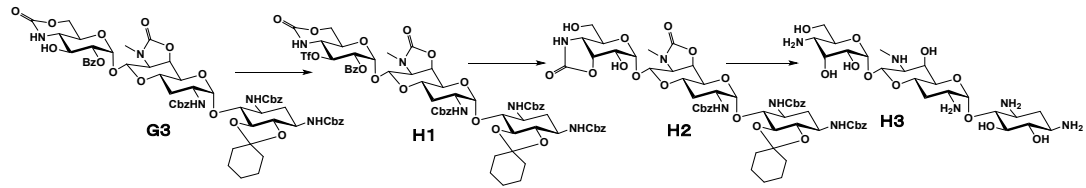
[0320]

Ejemplo 22: Síntesis de 2''-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3''-

25 trifluorometanesulfonilapramicina (H1), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-

carbonil-4''-N,3''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3''-epiapramicina (H2) y 3''-epiapramicina (H3)

[Quím. 53]



5 [0321]

Ejemplos 22-(i): Síntesis de 2''-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3''-trifluorometanesulfonilapramicina (H1)

Se sometió a reacción bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora una solución preparada mediante adición de 2 ml de piridina y 0,95 ml de anhídrido trifluorometansulfónico bajo enfriamiento con hielo a una solución de 4,55 g (3,87 mmol) del compuesto del título (G3) del ejemplo 20-(ijj) en 50 ml de cloruro de metileno. La solución de reacción se lavó sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 10%, NaHCO₃ acuoso al 5% y agua seguido por concentración a presión reducida para obtener 4,99 g (98%) del compuesto del título (H1) en forma de un sólido amarillo claro.

[0322]

MS (ESI) m/z: 1332 (M+Na)⁺.

[0323]

20 Ejemplo 22-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,3''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3''-epiapramicina (H2)

Se sometió a reacción a 80°C durante 3 horas una solución preparada mediante adición de 2,33 g de acetato de cesio a una solución de 4,67 g (3,57 mmol) del compuesto del título (H1) del ejemplo 22-(i) disuelto en 25 ml de DMF. El acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y se

25

concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 30 ml de cloroformo y se añadió 1 ml de solución de NaOMe-metanol 5 N y la mezcla resultante se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida

5

después de neutralización con ácido clorhídrico 1 N y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente en desarrollo, CHCl₃:MeOH = 30:1) para obtener 2,75 g (72%) del compuesto del título (H2).

[0324]

10 MS (ESI) m/z: 1096 (M+Na)⁺.

[0325]

Ejemplo 22-(iii): Síntesis de 3-epiapramicina (H3)

El compuesto del título (H3) (115 mg (52%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 20-(viii) con el uso de 440 mg (0,41 mmol) del compuesto del título (H2') del ejemplo 22-(ii).

15

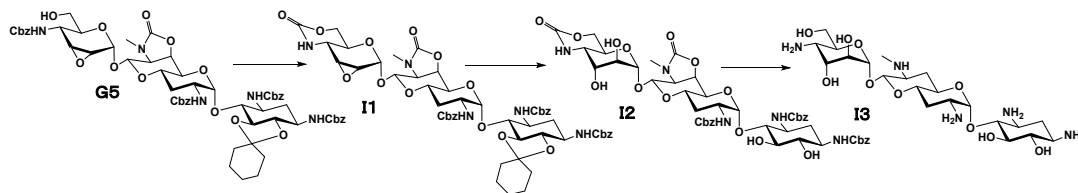
[0326]

MS (ESI) m/z: 540 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 4,18 (1H, t, J = 3Hz, H-3''), 5,32 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1') y 5,46 (1H, d, J = 4,5Hz, H-1'').

[0327]

20 Ejemplo 23: Síntesis de 2'',3''-anhidro-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexilideneapramicina (I1), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2'',3''-diepiapramicina (I2) y 2'',3''-diepiapramicina (I3)

[Quím. 54]



25

[0328]

Ejemplos 23-(i): Síntesis de 2'',3''-anhidro-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,6-O-ciclohexilideneapramicina (I1)

El compuesto del título (I1) (1,38 g (93%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(ii) con el uso de 1,63 g (1,40 mmol) del compuesto del título (G5) del ejemplo 20-(v).

[0329]

MS (ESI) m/z: 1078 (M+Na)⁺.

[0330]

10 Ejemplo 23-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2'',3''-diepiapramicina (I2)

Se sometió a reacción a 80°C durante 0,5 horas una solución preparada por disolución de 622 mg (0,58 mmol) del compuesto del título (I1) del ejemplo 23-(i) en ácido acético acuoso al 80%. Después de la solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se lavó con éter isopropílico y se secó para obtener 548 mg (95%) del compuesto del título (I2).

[0331]

MS (ESI) m/z: 1016 (M+Na)⁺.

[0332]

20 Ejemplo 23-(iii): Síntesis de 2'',3''-diepiapramicina (I3)

El compuesto del título (I3) (226 mg (68%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 8-(ij) con el uso de 600 mg (0,60 mmol) del compuesto del título (I2) del ejemplo 23-(ii).

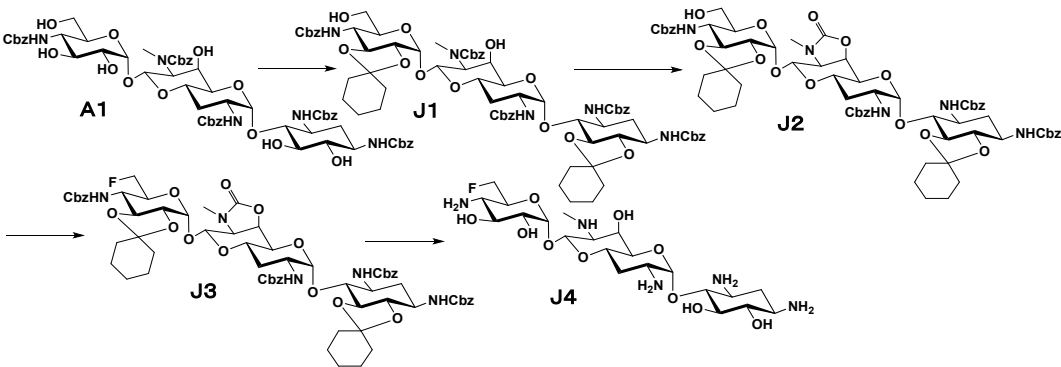
[0333]

25 MS (ESI) m/z: 540 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3,27 (1H, dd, J = 3 y 10Hz, H-4''), 4,05~4,18 (3H, m, H-4', -2'', -3''), 5,38 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1') y 5,40 (1H, d, J = 4,5Hz, H-1'').

[0334]

Ejemplo 24: Síntesis de 1,3,2',7',4"-pentakis-N-(benziloxycarbonil)-5,6:2",3"-di-O-ciclohexilideneapramicina (J1), 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6:2",3"-di-O-ciclohexilideneapramicina (J2), 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6:2",3"-di-O-ciclohexiliden-6"-desoxi-6"-fluoroapramicina (J3) y 6"-desoxi-6"-fluoroapramicina (J4)

[Quím. 55]



[0335]

10 Ejemplo 24-(i): Síntesis de 1,3,2',7',4"-pentakis-N-(benziloxycarbonil)-5,6:2",3"-di-O-ciclohexilideneapramicina (J1)

Se sometió a reacción a presión reducida a 60°C durante 4 horas una solución preparada mediante adición de 250 mg de ácido monohidrato p-toluensulfónico y 5 ml de 1,1-dimetoxiciclohexano a una solución de 5,0 g (4,13 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A1) disuelto en 25 ml de DMF. La solución de reacción se neutralizó mediante adición de trietilamina y el residuo que se obtiene por concentración a presión reducida se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y el residuo que se obtuvo por concentración se disolvió en 50 ml de dioxano. Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla preparada mediante adición de 25 ml de ácido acético acuoso al 20% a la solución. La solución de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter isopropílico y se secó para obtener 5,55 g (98%) del compuesto del título (J1).

[0336]

MS (ESI) m/z: 1392 (M+Na)⁺.

[0337]

Ejemplo 24-(ii): Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6:2'',3''-di-O-ciclohexilideneapramicina (J2)

5 El compuesto del título (J2) (4,61 g (93%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(ii) con el uso de 5,40 g (3,94 mmol) del compuesto del título (J1) del ejemplo 24-(i).

[0338]

MS (ESI) m/z: 1284 (M+Na)⁺.

10 [0339]

Ejemplo 24-(iii): Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6:2'',3''-di-O-ciclohexiliden-6''-desoxi-6''-fluoroapramicina (J3)

El compuesto del título (J3) (896 mg (92%)) se obtuvo mediante un método similar a los ejemplos 12-(iii) y (iv) con el uso de 977 mg (0,77 mmol) del compuesto del título (J2) del ejemplo 24-(ii).

15

[0340]

MS (ESI) m/z: 1286 (M+Na)⁺.

[0341]

Ejemplo 24-(iv): Síntesis de 6''-desoxi-6''-fluoroapramicina (J4)

20 El compuesto del título (J4) (133 mg (55%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 20-(viii) con el uso de 565 mg (0,45 mmol) del compuesto del título (J3) del ejemplo 24-(iii).

[0342]

MS (ESI) m/z: 542 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3,85-4,05 (2H, m, H-6''), 5,32 (1H, d, J = 4,5Hz, H-1') y 5,46 (1H, d, J = 4Hz, H-1').

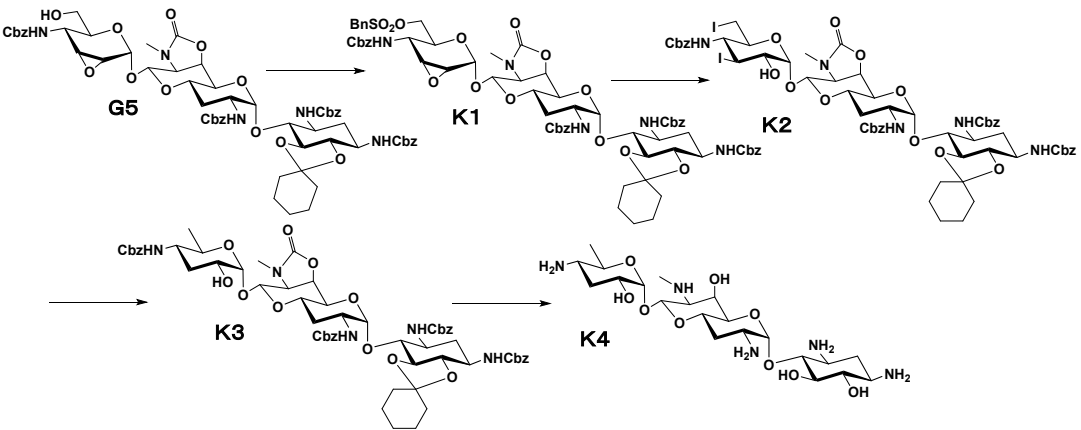
25

[0343]

Ejemplo 25: Síntesis de 2'',3''-anhidro-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-6''-O-

benzilsulfonil-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3"-epiapramicina (K1),
1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-
3",6"-didesoxi-3",6"-diiodoapramicina (K2), 1,3,2',4"-tetrakis-N-
(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3",6"-
5 didesoxiapramicina (K3) y 3",6"-didesoxiapramicina (K4)

[Quím. 56]



[0344]

Ejemplo 25-(i): Síntesis de 2",3"-anhidro-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-
10 6"-O-benzilsulfonil-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3"-epiapramicina (K1)

El compuesto del título (K1) (926 mg (96%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 20-(iv) con el uso de 850 mg (0,73 mmol) del compuesto del título (G5) del ejemplo 20-(v).

[0345]

15 MS (ESI) m/z: 1340 (M+Na)⁺.

[0346]

Ejemplo 25-(ii): Síntesis de 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-
carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3",6"-didesoxi-3",6"-diiodoapramicina (K2)

El compuesto del título (K2) (889 mg (93%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iii) con el uso de 900 mg (0,68 mmol) del compuesto del título (K1) del ejemplo 25-(i).

[0347]

MS (ESI) m/z: 1424 (M+Na)⁺.

[0348]

Ejemplo 25-(iii): Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3'',6''-didesoxiapramicina (K3)

- 5 El compuesto del título (K3) (645 mg (92%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iv) con el uso de 850 mg (0,61 mmol) del compuesto del título (K2) del ejemplo 25-(ii).

[0349]

MS (ESI) m/z: 1172 (M+Na)⁺.

- 10 [0350]

Ejemplo 25-(iv): Síntesis de 3'',6''-didesoxiapramicina (K4)

El compuesto del título (K4) (155 mg (59%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 20-(viii) con el uso de 600 mg (0,52 mmol) del compuesto del título (K3) del ejemplo 25-(iii).

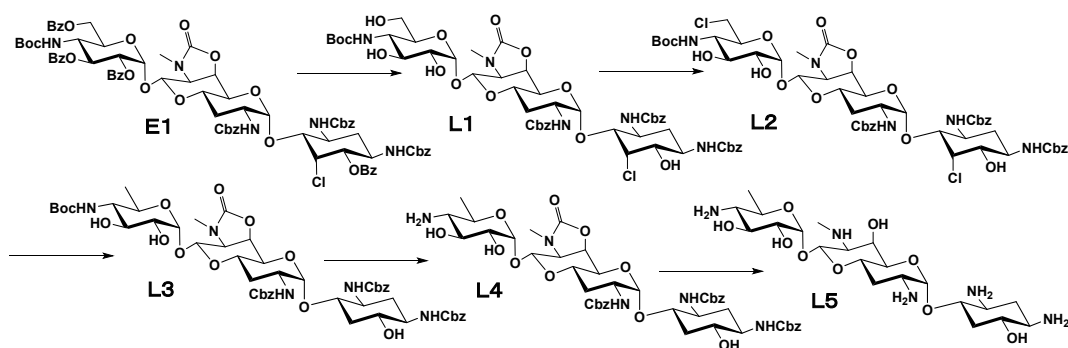
- 15 [0351]

MS (ESI) m/z: 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,47 (3H, d, CH₃-6''), 1,99 (1H, q, H-3''ax), 2,27 (1H, dt, H-3''eq), 5,31 (1H, d, H-1') y 5,72 (1H, d, H-1'').

[0352]

- 20 Ejemplo 26: Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-cloro-5-desoxi-5-epiapramicina (L1), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6''-dicloro-5,6''-didesoxi-5-epiapramicina (L2), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6''-didesoxiapramicina (L3), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6''-didesoxiapramicina (L4) y 5,6''-didesoxiapramicina (L5)
- 25

[Quím. 57]



[0353]

Ejemplo 26-(i): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-cloro-5-desoxi-5-epiapramicina (L1)

- 5 Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 1 hora una solución preparada mediante adición de 3 ml de una solución de NaOMe-metanol 5 N a una solución de 100 mg (0,067 mmol) del compuesto del título (E1) del ejemplo 17-(i) disuelto en 2 ml de metanol. La solución de reacción se neutralizó mediante adición de HCl 1 N y se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua.
- 10 El residuo luego se lavó con éter isopropílico y se secó para obtener 65,9 mg (91%) del compuesto del título (L1) en forma de un sólido incoloro.

[0354]

MS (ESI) m/z: 1108 (M+Na)⁺.

[0355]

- 15 Ejemplo 26-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6''-dicloro-5,6''-didesoxi-5-epiapramicina (L2)

- Se sometió a reacción a 50°C durante 2 horas una solución preparada mediante adición de 1,1 ml de piridina, 6,7 ml de tetracloruro de carbono y 1,81 g de trifenilfosfina a una solución de 1,50 g (1,38 mmol) del compuesto del título (L1) del ejemplo 26-(i) disuelto en 30 ml THF. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5%, NaHCO₃ acuoso al 5% y salmuera y se secó en Na₂SO₄ seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en
- 20

columna de gel de sílice (solvente en desarrollo, CHCl₃:acetona = 1:1) para obtener 1,10 g (72%) del compuesto del título (L2) en forma de un sólido incoloro.

[0356]

MS (ESI) m/z: 1126 (M+Na)⁺.

5 [0357]

Ejemplo 26-(iii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4"-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6"-didesoxiapramicina (L3)

El compuesto del título (L3) (184 mg (98%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iv) con el uso de 200 mg (0,18 mmol) del compuesto del título (L2) del ejemplo 26-(ii).

[0358]

MS (ESI) m/z: 1058 (M+Na)⁺.

[0359]

15 Ejemplos 26-(iv): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6"-didesoxiapramicina (L4)

El compuesto del título (L4) (147 mg (79% en forma de sal de TFA)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(vi) con el uso de 184 mg (0,17 mmol) del compuesto del título (L3) del ejemplo 26-(iii).

[0360]

20 MS (ESI) m/z: 936 (M+1)⁺.

[0361]

Ejemplo 26-(v): Síntesis de 5,6"-didesoxiapramicina (L5)

El compuesto del título (L5) (19,0 mg (67%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 8-(ii) con el uso de 91,1 mg (0,087 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (L4) del ejemplo 26-(iv).

[0362]

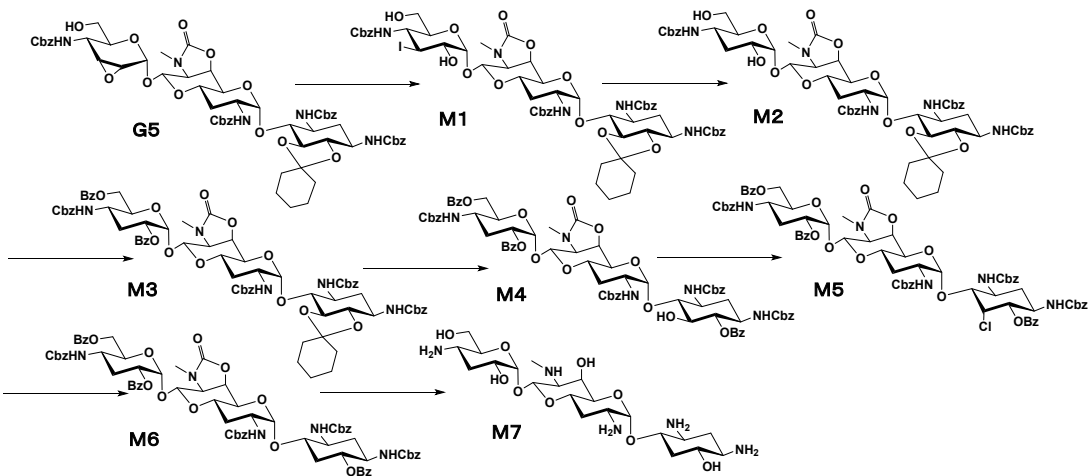
MS (ESI) m/z: 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (DCI-D₂O, 500 MHz): δ 1,27 (3H, d, CH₃-6"), 1,42

(1H, q, H-5ax), 2,61 (1H, ddd, H-5eq), 5,29 (1H, d, H-1') y 5,37 (1H, d, H-1").

[0363]

Ejemplo 27: Síntesis de 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3"-desoxi-3"-iodoapramicina (M1), 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3"-desoxiapramicina (M2), 2",6"-di-O-benzoil-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3"-desoxiapramicina (M3), 5,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3"-desoxiapramicina (M4), 5,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-cloro-5,3"-didesoxi-5-epiapramicina (M5), 5,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3"-didesoxiapramicina (M6) y 5,3"-didesoxiapramicina (M7)

[Quím. 58]



[0364]

Ejemplo 27-(i): Síntesis de 1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3"-desoxi-3"-iodoapramicina (M1)

El compuesto del título (M1) (10,2 g (93%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iii) con el uso de 9,92 g (8,53 mmol) del compuesto del título (G5) del ejemplo 20-(v).

[0365]

MS (ESI) m/z: 1314 (M+Na)⁺.

[0366]

Ejemplo 27-(ii): Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil -5,6-O-ciclohexiliden-3''-desoxiapramicina (M2)

5 El compuesto del título (M2) (8,08 g (90%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iv) con el uso de 10,0 g (7,74 mmol) del compuesto del título (M1) del ejemplo 27-(i).

[0367]

MS (ESI) m/z: 1188 (M+Na)⁺.

10 [0368]

Ejemplo 27-(iii): Síntesis de 2'',6''-di-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-O-ciclohexiliden-3''-desoxiapramicina (M3)

El compuesto del título (M3) (11,2 g (97%)) en forma de sólido incoloro se
15 obtuvo mediante un método similar al ejemplo 12-(ii) con el uso de 50 ml de solución de piridina del compuesto del título (M2) (9,80 g (8,4 mmol)) del ejemplo 27-(ii) y 4 ml (3 eq.) de cloruro de benzoílo.

[0369]

MS (ESI) m/z: 1396 (M+Na)⁺.

20 [0370]

Ejemplo 27-(iv): Síntesis de 5,2'',6''-tri-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxiapramicina (M4)

Se sometió a reacción a 80°C durante 30 minutos una solución preparada por
disolución de 11,0 g (8 mmol) del compuesto del título (M3) del ejemplo 27-(iii) en 50
25 ml de ácido acético acuoso al 80%. La solución de reacción se concentró y la capa orgánica se neutralizó con NaHCO₃ después de que el residuo se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y se concentró. A continuación, se sometió a reacción

bajo enfriamiento con hielo durante 35 minutos una solución preparada por disolución del residuo en 50 ml de piridina y adición de 3,7 ml (4 eq.) de cloruro de benzoílo a la mezcla bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se concentró después de añadir agua y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó

- 5 sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5%, NaHCO₃ acuoso al 5% y agua y se concentró para obtener 11,1 g (99%) del compuesto del título (M4) en forma de un sólido amarillo claro.

[0371]

MS (ESI) m/z: 1420 (M+Na)⁺.

- 10 [0372]

Ejemplo 27-(v): Síntesis de 5,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-cloro-5,3''-didesoxi-5-epiapramicina (M5)

- El compuesto del título (M5) (904 mg (90%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 17-(i) con el uso de 1,00 g (0,71 mmol) del compuesto del título (M4) del ejemplo 27-(iv).
- 15

[0373]

MS (ESI) m/z: 1438 (M+Na)⁺.

[0374]

Ejemplo 27-(vi): Síntesis de 5,2'',6''-tri-O-benzoyl-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3''-didesoxiapramicina (M6)

20

El compuesto del título (M6) (762 mg (89%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iv) con el uso de 880 mg (0,62 mmol) del compuesto del título (M5) del ejemplo 27-(v).

[0375]

- 25 MS (ESI) m/z: 1404 (M+Na)⁺.

[0376]

Ejemplo 27-(vii): Síntesis de 5,3''-didesoxiapramicina (M7)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas una solución preparada mediante adición de 0,2 ml de NaOMe-metanol 5 N a una solución de 750 mg (0,54 mmol) del compuesto del título (M6) del ejemplo 27-(vi) disuelto en 10 ml de metanol. Después de completar la reacción, la solución de
5 reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de 1,4-dioxano acuoso al 50%. Se sometió a la reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla preparada mediante adición de 0,5 ml de ácido acético y negro de paladio. La solución de reacción se neutralizó con NH₄OH y se
10 filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de agua y se calentó hasta 110°C y se añadió 5 ml de solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N. La mezcla resultante se calentó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de HCl acuoso 1 N bajo enfriamiento con hielo y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 121
15 mg (44%) del compuesto del título (M7).

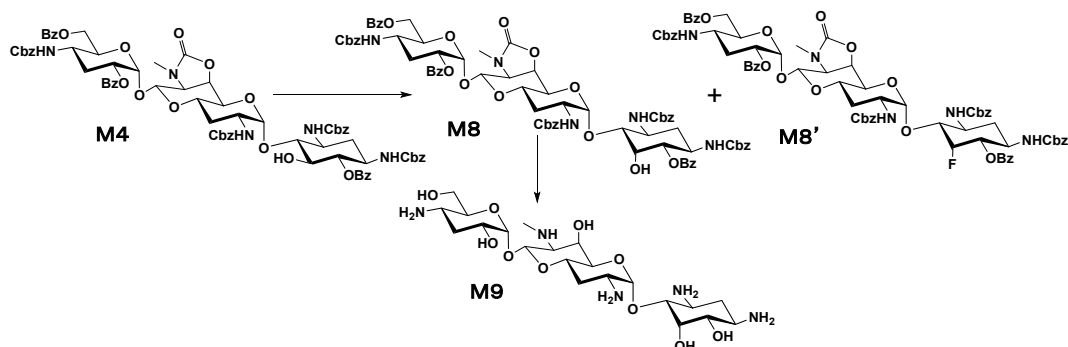
[0377]

MS (ESI) m/z: 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,66 (1H, q, H-5ax), 1,98 (1H, q, H-3"ax), 2,30 (1H, dt, H-3" eq), 2,68-2,75 (4H, m, H-5eq y 7'-NMe), 5,30 (1H, d, H-1') y 5,69 (1H d, H-1").

20 [0378]

Ejemplo 28: Síntesis de 5,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3"-desoxi-5-epiapramicina (M8), 5,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3"-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (M8') y 3"-desoxi-5-epiapramicina (M9)

25 [Quím. 59]



[0379]

Ejemplo 28-(i): Síntesis de 5,2'',6''-tri-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-

(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxi-5-epiapramicina (M8) y 5,2'',6''-tri-

5 O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3''-didesoxi-
5-epi-5-fluoroapramicina (M8')

Los compuestos del título (M8) (1,12 g (56%)) y (M8') (445 mg (22%)) se obtuvieron mediante un método similar a los ejemplos 12-(iii) con el uso de 2,01 g (1,43 mmol) del compuesto del título (M4) del ejemplo 27-(iv).

10 [0380]

MS (ESI) m/z: (M8), 1420 (M+Na)⁺; (M8'), 1422 (M+Na)⁺.

[0381]

Ejemplo 28-(ii): Síntesis de 3-desoxi-5-epiapramicina (M9)

15 El compuesto del título (M9) (78,6 mg (52%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(vii) con el uso de 410 mg (0,29 mmol) del compuesto del título (M8) del ejemplo 28-(i).

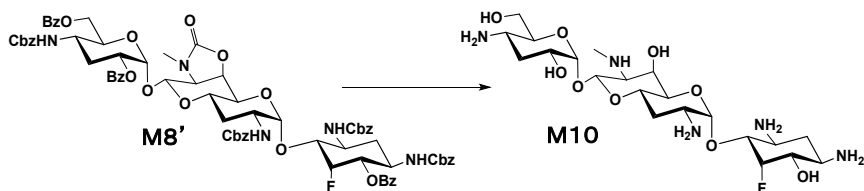
[0382]

20 MS (ESI) m/z: 524 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,95 (1H, q, J = 12,5Hz, H-3''ax), 2,27 (1H, dt, J = 4 y 12,5Hz, H-3''eq), 4,51 (1H, t, J = 2,5Hz, H-5), 5,21 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1') y 5,51 (1H, J = 4Hz, d, H-1'').

[0383]

Ejemplo 29: Síntesis de 5,3''-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (M10)

[Quím. 60]



[0384]

El compuesto del título (M10) (70,5 mg (50%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(vii) con el uso de 380 mg (0,27 mmol) del compuesto del título (M8') del ejemplo 28-(i).

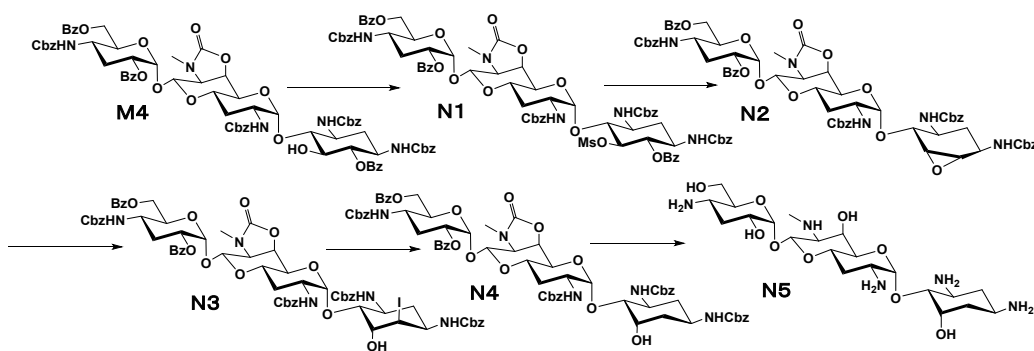
[0385]

MS (ESI) m/z : 526 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,95 (1H, q, J = 12,5Hz, H-3''ax), 2,30 (1H, dt, J = 4 y 12,5Hz, H-3''eq), 5,28 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1'), 5,35 (1H, br d, J = 55Hz, H-5) y 5,51 (1H, d, J = 4Hz, H-1'').

10 [0386]

Ejemplo 30: Síntesis de 5,2'',6''-tri-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxi-5-O-mesilapramicina (N1), 5,6-anhidro-2'',6''-di-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxi-5-epiapramicina (N2), 2'',6''-di-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6,3''-didesoxi-5,6-diepi-6-iodoapramicina (N3), 2'',6''-di-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6,3''-didesoxi-5-epiapramicina (N4), y 6,3''-didesoxi-5-epiapramicina (N5)

[Quím. 61]



20 [0387]

Ejemplo 30-(i): Síntesis de 5,2'',6''-tri-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxi-5-O-mesilapramicina (N1)

El compuesto del título (N1) (2,31 g (97%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(i) con el uso de 2,25 g (1,61 mmol) del compuesto del título (M4) del ejemplo 27-(v).

[0388]

5 MS (ESI) m/z: 1498 (M+Na)⁺.

[0389]

Ejemplo 30-(ii): Síntesis de 5,6-anhidro-2'',6''-di-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxi-5-epiapramicina (N2)

10 El compuesto del título (N2) (1,46 g (82%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(ij) con el uso de 2,02 g (1,40 mmol) del compuesto del título (N1) del ejemplo 30-(i).

[0390]

MS (ESI) m/z: 1298 (M+Na)⁺.

[0391]

15 Ejemplo 30-(iii): Síntesis de 2'',6''-di-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6,3''-didesoxi-5,6-diepi-6-iodoapramicina (N3)

20 El compuesto del título (N3) (1,37 g (92%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iji) con el uso de 1,35 g (1,06 mmol) del compuesto del título (N2) del ejemplo 30-(ii).

[0392]

MS (ESI) m/z: 1426 (M+Na)⁺.

[0393]

25 Ejemplo 30-(iv): Síntesis de 2'',6''-di-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6,3''-didesoxi-5-epiapramicina (N4)

El compuesto del título (N4) (331 mg (88%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iv) con el uso de 417 mg (0,29 mmol) del compuesto del

título (N3) del ejemplo 30-(iii).

[0394]

MS (ESI) m/z: 1300 (M+Na)⁺.

[0395]

5 Ejemplo 30-(v): Síntesis de 6,3"-didesoxi-5-epiapramicina (N5)

El compuesto del título (N5) (66,8 mg (55%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(vii) con el uso de 310 mg (0,24 mmol) del compuesto del título (N4) del ejemplo 30-(iv).

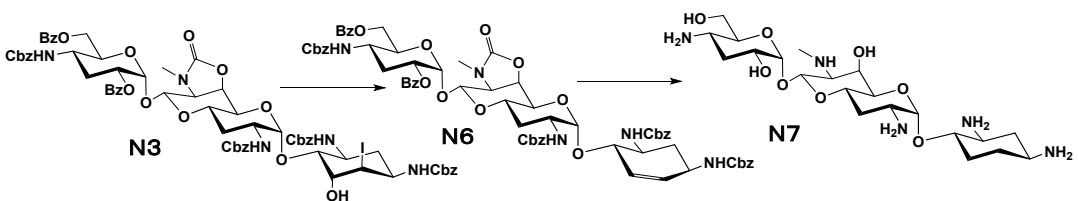
[0396]

- 10 MS (ESI) m/z: 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,37 (1H, q, J = 12,5Hz, H-6ax), 1,62 (1H, t, J = 12,5Hz, H-6eq), 1,93 (1H, q, J = 12,5Hz, H-3"ax), 2,33 (1H, dt, J = 4 y 12,5Hz, H-3"eq), 4,57 (2H, br s, H-5 y H-6'), 5,24 (1H, d, J = 3Hz, H-1') y 5.50 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1").

[0397]

- 15 Ejemplo 31: Síntesis de 2",6"-di-O-benzoil-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6,3"-tridesoxi-5-enoapramicina (N6) y 5,6,3"-tridesoxiapramicina (N7)

[Quím. 62]



- 20 [0398]

Ejemplo 31-(i): Síntesis de 2",6"-di-O-benzoil-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6,3"-tridesoxi-5-enoapramicina (N6)

Se sometió a reacción a la misma temperatura que se mencionó con anterioridad durante 1 hora una solución preparada mediante adición de 200 mg de

25 cloruro de bencilsulfonilo en -10 a 0°C a una solución de 952 mg (0,67 mmol) del

compuesto del título (N3) del ejemplo 30-(iii) disuelto en 5 ml de piridina. A continuación, se añadió 0,5 ml de agua a la solución de reacción y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y se filtró la precipitación resultante de la adición de agua. Posteriormente, la precipitación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente en desarrollo, CHCl₃;MeOH = 30; 1) para obtener 578 mg (67%) del compuesto del título (N6).

[0399]

MS (ESI) m/z: 1282 (M+Na)⁺.

[0400]

10 Ejemplo 31-(ii): Síntesis de 5,6,3"-tridesoxiapramicina (N7)

El compuesto del título (N7) (81,3 mg (61%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(vii) con el uso de 480 mg (0,27 mmol) del compuesto del título (N6) del ejemplo 31-(i).

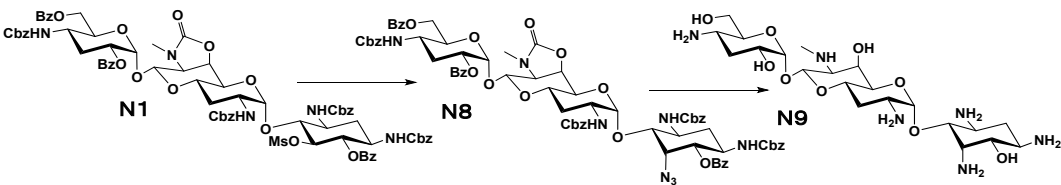
[0401]

15 MS (ESI) m/z: 492 (M+1)⁺. ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,60 (1H, q, J = 12,5Hz, H-6ax), 1,65 (1H, q, J = 12Hz, H-5ax), 1,95 (1H, q, J = 12,5Hz, H-3"ax), 2,20-2,32 (2H, m, H-6eq y H-3" eq), 2,29 (1H, m, H-6eq), 5,37 (1H, d, J=3,6 Hz, H-1') y 5,69 (1H, d, J=3,9 Hz, H-1").

[0402]

20 Ejemplo 32: Síntesis de 5-azida-2",6"-di-O-benzoil-1,3,2',4"-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3"-didesoxi-5-epiapramicina (N8) y 5-amino-5,3"-didesoxi-5-epiapramicina (N9)

[Quím. 63]



25 [0403]

Ejemplos 32-(i): Síntesis de 5-azida-2'',6''-di-O-benzoil-1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3''-didesoxi-5-epiapramicina (N8)

El compuesto del título (N8) (375 mg (70%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 16-(i) con el uso de 552 mg (0,37 mmol) del compuesto del título (N1) del ejemplo 30-(i).

[0404]

MS (ESI) m/z: 1445 (M+Na)⁺.

[0405]

Ejemplo 32-(ii): Síntesis de 5-amino-5,3''-didesoxi-5-epiapramicina (N9)

El compuesto del título (N9) (66,8 mg (55%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(vii) con el uso de 322 mg (0,23 mmol) del compuesto del título (N8) del ejemplo 32-(i).

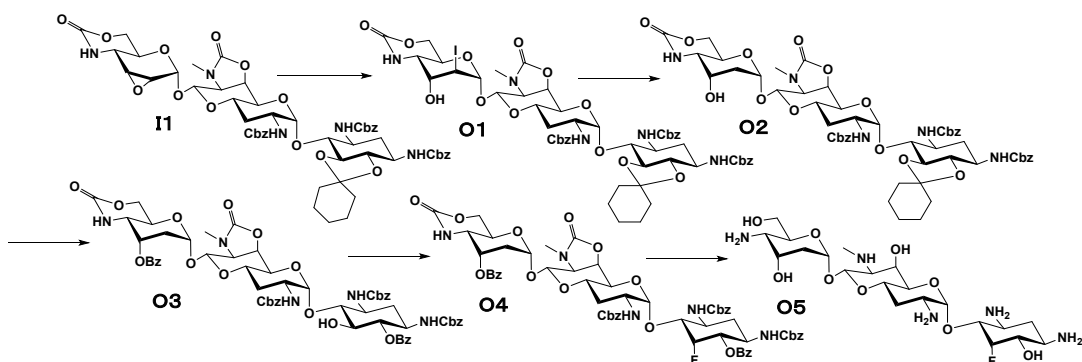
[0406]

MS (ESI) m/z: 523 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,95 (1H, q, J = 12,5Hz, H-3''ax), 2,30 (1H, dt, J = 4 y 12,5Hz, H-3''eq), 3,93-4,05 (5H, m, H-2'', -5', -3'', -5 y -5''), 5,36 (1H, d, J=3,6 Hz, H-1') y 5,73 (1H, d, J=3,9 Hz, H-1'').

[0407]

Ejemplo 33: Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2''-desoxi-2'',3''-diepi-5,6-O-ciclohexiliden-3''-iodoapramicina (O1), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2''-desoxi-5,6-O-ciclohexiliden-3''-epiapramicina (O2), 6,3''-di-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2''-desoxi-3''-epiapramicina (O3), 6,3''-di-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,2''-didesoxi-5,3''-diepi-5-fluoroapramicina (O4) y 5,2''-didesoxi-5,3''-diepi-5-fluoroapramicina (O5)

[Quím. 64]



[0408]

Ejemplos 33-(i): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2''-desoxi-2'',3''-diepi-5,6-O-ciclohexyliden-3''-iodoapramicina (O1)

5 El compuesto del título (O1) (5,70 g (91%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iji) con el uso de 5,60 g (5,30 mmol) del compuesto del título (I1) del ejemplo 23-(i).

[0409]

MS (ESI) m/z: 1206 (M+Na)⁺.

10 [410]

Ejemplo 33-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2''-desoxi-5,6-O-ciclohexiliden-3''-epiapramicina (O2)

El compuesto del título (O2) (4,94 g (99%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iv) con el uso de 5,55 g (4,70 mmol) del compuesto del título (O1) del ejemplo 33-(i).

[0411]

MS (ESI) m/z: 1080 (M+Na)⁺.

[0412]

Ejemplo 33-(iii): Síntesis de 6,3''-di-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2''-desoxi-3''-epiapramicina (O3)

20 El compuesto del título (O3) (5,09 g (94%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(iv) con el uso de 4,85 g (4,59 mmol) del compuesto del título (O2) del ejemplo 33-(ii).

[0413]

MS (ESI) m/z: 1208 (M+Na)⁺.

[0414]

Ejemplo 33-(iv): Síntesis de 6,3"-di-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-

5 N,6'-O-carbonil-4"-N,6"-O-carbonil-5,2"-didesoxi-5,3"-diepi-5-fluoroapramicina

(O4)

El compuesto del título (O4) (332 mg (33%)) se obtuvo mediante un método similar a los ejemplos 12-(iii) y (iv) con el uso de 1,00 g (0,84 mmol) del compuesto del título (O3) del ejemplo 33-(iii).

10 [0415]

MS (ESI) m/z: 1210 (M+Na)⁺.

[0416]

Ejemplo 33-(v): Síntesis de 5,2"-didesoxi-5,3"-diepi-5-fluoroapramicina (O5)

15 El compuesto del título (O5) (48,5 mg (37%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(vii) con el uso de 300 mg (0,25 mmol) del compuesto del título (O4) del ejemplo 33-(iv).

[0417]

MS (ESI) m/z: 526 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 2,30-2,40 (1H, m, H-2"ax), 2,37 (1H, dt, H-2"eq), 4,30 (1H, dd, H-3"), 5,31 (1H, d, H-1'), 5,35 (1H, d, H-5) y 5,60 (1H, d, H-1").

20

[0418]

Ejemplo 34: Síntesis de 6,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-

N,6'-O-carbonil-4"-N,3"-O-carbonil-3"-epiapramicina (P1), 6,2",6"-tri-O-benzoil-

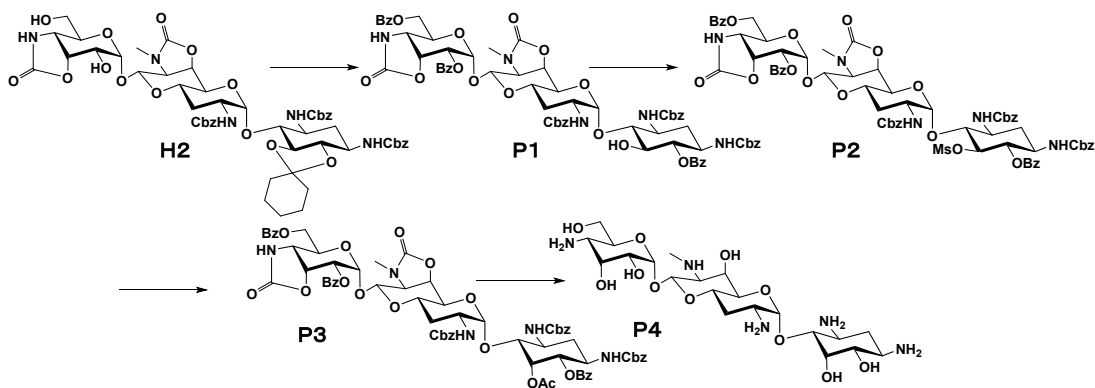
1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4"-N,3"-O-carbonil-3"-epi-5-O-

25 mesilapramicina (P2), 5-O-acetil-6,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-

(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4"-N,3"-O-carbonil-5,3"-diepiapramicina (P3)

y 5,3"-diepiapramicina (P4)

[Quím. 65]



[0419]

Ejemplo 34-(i): Síntesis de 6,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-

5 N,6'-O-carbonil-4"-N,3"-O-carbonil-3"-epiapramicina (P1)

El compuesto del título (P1) (3,02 g (54%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(iv) con el uso de 2,60 g (2,41 mmol) del compuesto del título (H2) del ejemplo 22-(ii).

[0420]

10 MS (ESI) m/z: 1328 (M+Na)⁺.

[0421]

Ejemplo 34-(ii): Síntesis de 6,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-

N,6'-O-carbonil-4"-N,3"-O-carbonil-3"-epi-5-O-mesilapramicina (P2)

El compuesto del título (P2) (3,05 g (95%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(i) con el uso de 2,92 g (2,24 mmol) del compuesto del título (P1) del ejemplo 34-(i).

[0422]

MS (ESI) m/z: 1406 (M+Na)⁺.

[0423]

20 Ejemplo 34-(iii): Síntesis de 5-O-acetil-6,2",6"-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-

(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4"-N,3"-O-carbonil-5,3"-diepiapramicina (P3)

Se sometió a reacción a 90°C durante 5 horas una solución preparada mediante adición de 745 mg de acetato de cesio a una solución de 1,47 g (1,06 mmol) del

compuesto del título (P2) del ejemplo 34-(ii) disuelto en 15 ml de DMF. El acetato de etilo se añadió a la solución de reacción y la mezcla se lavó dos veces con agua y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente en desarrollo, CHCl₃;MeOH = 40; 1) para obtener

5 1,07 g (75%) del compuesto del título (P3).

[0424]

MS (ESI) m/z: 1370 (M+Na)⁺.

[0425]

Ejemplos 34-(iv): Síntesis de 5,3''-diepiapramicina (P4)

10 El compuesto del título (P4) (168 mg (48%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(vii) con el uso de 886 mg (0,66 mmol) del compuesto del título (P3) del ejemplo 34-(iii).

[0426]

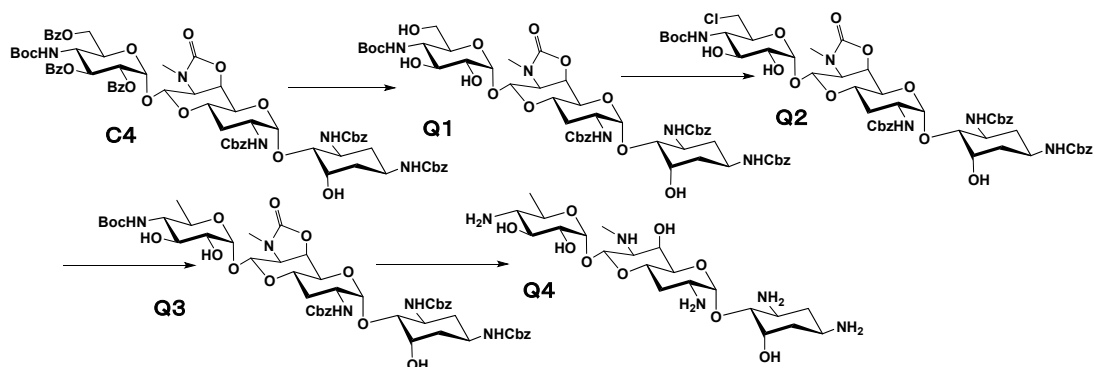
MS (ESI) m/z: 540 (M+1)⁺;

15 ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,92 (1H, q, H-2''ax), 4,18 (1H, t, H-3''), 4,48 (1H, t, H-5), 5,32 (1H, d, H-1') y 5,46 (1H, d, H-1'').

[0427]

Ejemplo 35: Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5-epiapramicina (Q1), 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6''-cloro-6,6''-didesoxi-5-epiapramicina (Q2), 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6,6''-didesoxi-5-epiapramicina (Q3) y 6,6''-didesoxi-5-epiapramicina (Q4)

[Quím. 66]



[0428]

Ejemplo 35-(i): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5-epiapramicina (Q1)

5 Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas una solución preparada mediante adición de 0,3 ml de NaOMe-metanol 5 N a una solución de 2,01 g (1,5 mmol) del compuesto del título (C4) del ejemplo 14-(iv) disuelto en 20 ml de MeOH. La solución de reacción se concentró a presión reducida después de neutralización con HC11 N bajo enfriamiento con hielo y el
10 residuo se lavó con agua. El residuo se lavó luego con éter isopropílico y se secó a presión reducida para obtener 1,45 g (92%) del compuesto del título (Q1) en forma de un sólido incoloro.

[0429]

MS(ESI)m/z: 1074 (M+Na)⁺.

15 [0430]

Ejemplo 35-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6''-cloro-6,6''-didesoxi-5-epiapramicina (Q2)

El compuesto del título (Q2) (804 mg (87%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 26-(ij) con el uso de 965 mg (0,86 mmol) del compuesto del
20 título (Q1) del ejemplo 35-(i).

[0431]

MS (ESI) m/z: 1092 (M+Na)⁺.

[0432]

Ejemplo 35-(iii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4"-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6,6"-didesoxi-5-epiapramicina (Q3)

El compuesto del título (Q3) (706 mg (93%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iv) con el uso de 785 mg (0,73 mmol) del compuesto del título (Q2) del ejemplo 35-(ii).

[0433]

MS (ESI) m/z: 1058 (M+Na)⁺.

[0434]

Ejemplo 35-(iv): Síntesis de 6,6"-didesoxi-5-epiapramicina (Q4)

El compuesto del título (Q4) (143 mg (41%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 6-(iii) con el uso de 702 mg (0,68 mmol) del compuesto del título (Q3) del ejemplo 35-(iii).

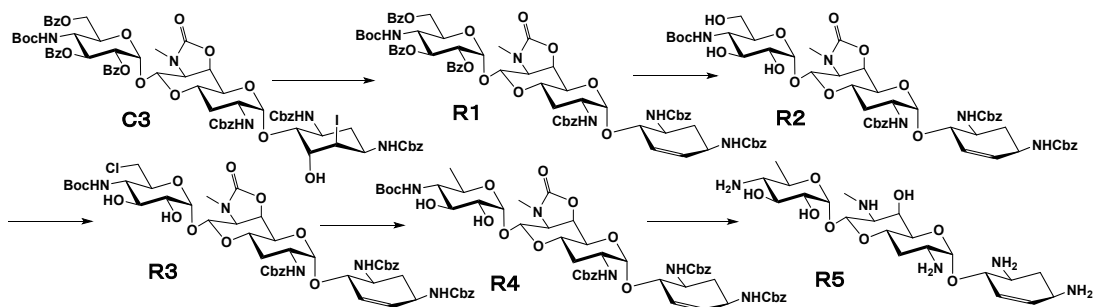
[0435]

MS (ESI) m/z: 508 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,32 (1H, q, J = 12,5Hz, H-6ax), 1,43 (3H, d, H-6"), 1,52 (1H, t, J = 12,5Hz, H-6eq), 4,49 (2H, br s, H-5 y H-6'), 5,16 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1') y 5,47 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1").

[0436]

Ejemplo 36: Síntesis de 2",3",6"-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4"-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-enoapramicina (R1), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4"-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-enoapramicina (R2), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4"-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6"-cloro-5-eno-5,6,6"-tridesoxiapramicina (R3), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4"-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-eno-5,6,6"-tridesoxiapramicina (R4) y 5-eno-5,6,6"-tridesoxiapramicina (R5)

[Quím. 67]



[0437]

Ejemplo 36-(i): Síntesis de 2'',3'',6''-tri-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-enoapramicina (R1)

- 5 El compuesto del título (R1) (2,24 g (82%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 31-(i) con el uso de 3,01 g (2,02 mmol) del compuesto del título (C3) del ejemplo 14-(iii).

[0438]

MS (ESI) m/z: 1368 (M+Na)⁺.

- 10 [0439]

Ejemplo 36-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-enoapramicina (R2)

- El compuesto del título (R2) (1,51 g (98%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 26-(i) con el uso de 2,02 g (1,50 mmol) del compuesto del título (R1) del ejemplo 36-(i).

[0440]

MS (ESI) m/z: 1056 (M+Na)⁺.

[0441]

- 20 Ejemplo 36-(iii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4''-N-(t-butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6''-cloro-5-eno-5,6,6''-tridesoxiapramicina (R3)

El compuesto del título (R3) (1,22 g (85%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 26-(ii) con el uso de 1,40 g (1,36 mmol) del compuesto del título (R2) del ejemplo 36-(ii).

[0442]

MS (ESI) m/z: 1074 (M+Na)⁺.

[0443]

Ejemplo 36-(iv): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-4"-N-(t-

5 butoxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-eno-5,6,6"-tridesoxiapramicina (R4)

El compuesto del título (R4) (976 mg (91%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iv) con el uso de 1,10 g (1,05 mmol) del compuesto del título (R3) del ejemplo 36-(iii).

[0444]

10 MS (ESI) m/z: 1040 (M+Na)⁺.

[0445]

Ejemplo 36-(v): Síntesis de 5-eno-5,6,6"-tridesoxiapramicina (R5)

Se sometió a reacción a la misma temperatura que se mencionó con anterioridad durante 0,5 horas una mezcla preparada mediante adición de 500 mg de sodio metálico y una solución de 1,00 g (0,98 mmol) del compuesto del título (R4) del ejemplo 36-(iv) disuelto en 5 ml de THF a 50 ml de amoníaco líquido a -50°C. Se añadió MeOH a la solución de reacción hasta que desapareciera y se concentrara el color de la solución de reacción. Se calentó a 110°C durante 0,5 horas una mezcla preparada mediante adición de 10 ml de agua al residuo. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de HCl acuoso 1 N bajo enfriamiento con hielo y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 186 mg (39%) del compuesto del título (R5).

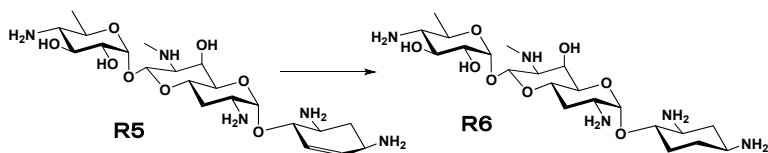
[0446]

MS (ESI) m/z: 490 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,44 (3H, d, H-6"), 5,25 (1H, d, H-1'), 5,51 (1H, d, H-1") y 6,03 (2H, s, H-5 y H-6).

[0447]

Ejemplo 37: Síntesis de 5,6,6"-tridesoxiapramicina (R6)

[Quím. 68]



[0448]

Se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla preparada mediante adición de óxido de platino a una solución acuosa de 10 ml de 100 mg (0,20 mmol) del compuesto del título (R5) del ejemplo 36-(v). Después de filtración, la solución de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico (CG50) para obtener 92,1 mg (92%) del compuesto del título (R6).

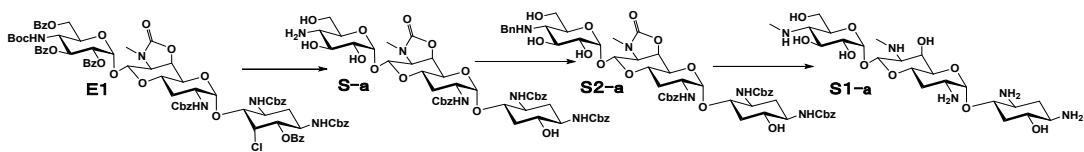
10 [0449]

MS (ESI) m/z: 492 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,46 (3H, d, H-6''), 1,42-1,67 (3H, m, H-2ax, -6ax y -5ax), 2,25 (1H, m, H-6eq), 2,41-2,52 (2H, m, H-3'eq y -5eq), 5,34 (1H, d, H-1') y 5,70 (1H, d, H-1'').

[0450]

15 Ejemplo 38: Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxiapramicina (S-a), 4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxiapramicina (S2-a) y 5-desoxi-4''-N-metilapramicina (S1-a)

[Quím. 69]



20 [0451]

Ejemplo 38-(i): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxiapramicina (S-a)

El compuesto del título (S-a) (939 mg (93% en forma de sal de TFA)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(iv) y ejemplo 12-(v) con el uso

de 1,46 g (0,97 mmol) del compuesto del título (E1) del ejemplo 17-(i).

[0452]

MS (ESI) m/z: 974 (M+Na)⁺.

[0453]

5 Ejemplo 38-(ii): Síntesis de -4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-desoxiapramicina (S2-a)

El compuesto del título (S2-a) (209 mg (95%)) en forma de un sólido incoloro se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(iv) con el uso de 221 mg (0,21 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (S-a) del ejemplo 10 38-(i).

[0454]

MS (ESI) m/z: 1064 (M+Na)⁺.

[0455]

Ejemplo 38-(iii): Síntesis de 5-desoxi-4''-N-metilapramicina (S1-a)

15 El compuesto del título (S1-a) (38 mg (47%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 150 mg (0,15 mmol) del compuesto del título (S2-a) del ejemplo 38-(ii).

[0456]

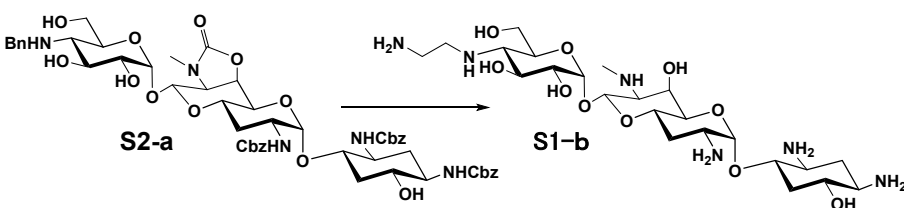
MS (ESI) m/z: 538 (M+H)⁺;

20 ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,65 (1H, q, H-5ax), 2,64-2,79 (7H, m, H-5eq, 7' -NMe y 4''-NMe), 5,29 (1H, d, H-1') y 5,67 (1H, d, H-1'').

[0457]

Ejemplo 39: Síntesis de 4''-N-(2-aminoetil)-5-desoxiapramicina (S1-b)

[Quím. 70]



[0458]

El compuesto del título (S1-b) (34 mg (72%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 3 con el uso de 96 mg (0,09 mmol) del compuesto del título (S2-a) del ejemplo 38-(ii) y 18 mg de N-Boc-2-aminoacetaldehído.

5 [0459]

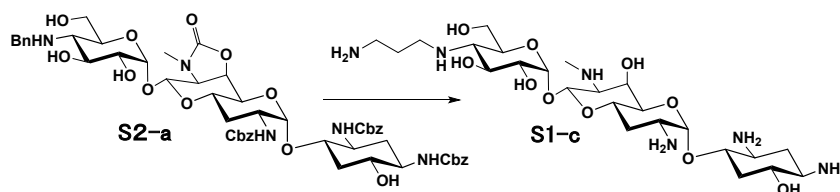
MS (ESI) m/z: 567 (M+1)⁺;

¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 1,66 (1H, q, H-5ax), 2,68-2,78 (4H, m, H-5eq y 7'-NMe), 2,92 (1H, t, H-4''), 3,01-3,13[5H, m, H-1 y 4'' -NH₂Et(β, α)], 5,30 (1H, d, H-1') y 5,69 (1H, d, H-1'').

10 [0460]

Ejemplo 40: Síntesis de 4''-N-(3-aminopropil)-5-desoxiapramicina (S1-c)

[Quím. 71]



[0461]

15 El compuesto del título (S1-c) (62,5 mg (53%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 200 mg (0,2 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (S2-a) del ejemplo 38-(i) y 48 mg de 3-[(benciloxycarbonil)amino]-propionaldehído.

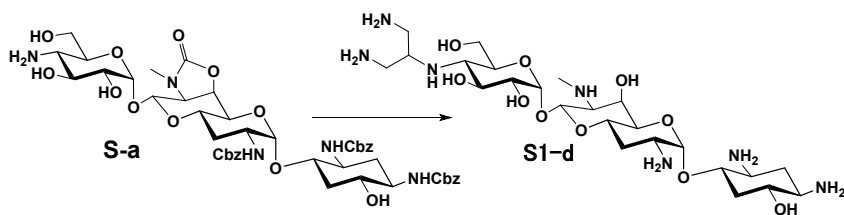
[0462]

20 MS (ESI) m/z: 581 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,91-2,05[2H, m, 4''-NH₂Pr(β) y H-3'ax], 2,65-2,78 (4H, m, H-5eq y 7'-NMe), 2,88 (1H, t, H-4''), 2,94-3,09[6H, m, H-1, -7' y 4''-NH₂Pr(α, γ)], 3,63 (1H, dd, H-6), 5,28 (1H, d, H-1') y 5,67 (1H, d, H-1'').

[0463]

25 Ejemplo 41: Síntesis de 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-5-desoxiapramicina (S1-d)

[Quím. 72]



[0464]

El compuesto del título (S1-d) (70,5 mg (59%)) se obtuvo mediante un
5 método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 190 mg (0,2 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (S-a) del ejemplo 38-(i) y 90 mg de 1,3-bis[(benziloxicarbonil)amino]propan-2-ona.

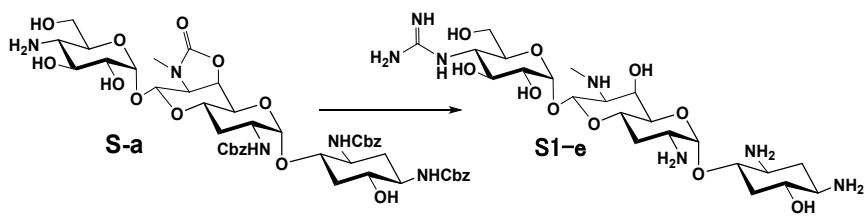
[0465]

MS (ESI) m/z: 596 (M+1)⁺; ¹H NMR (DCl-D₂O, 500 MHz) : δ 1,45 (1H, q, J = 12Hz, H-
10 5ax), 1,75 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 2,01 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,67 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,34 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 4,55 (1H, t, J = 3Hz, H-6'), 5,13 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,35 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1') y 5,38 (1H, d, J = 4Hz, H-1'').

[0466]

Ejemplo 42: Síntesis de 4''-desamino-5-desoxi-4''-guanidinoapramicina (S1-e)

[Quím. 73]



[0467]

El compuesto del título (S1-e) (76,2 mg (45%)) se obtuvo mediante un
20 método similar al ejemplo 10 con el uso de 290 mg (0,3 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (S-a) de los ejemplos 38-(i) y 310 mg de reactivo de

GOODMAN.

[0468]

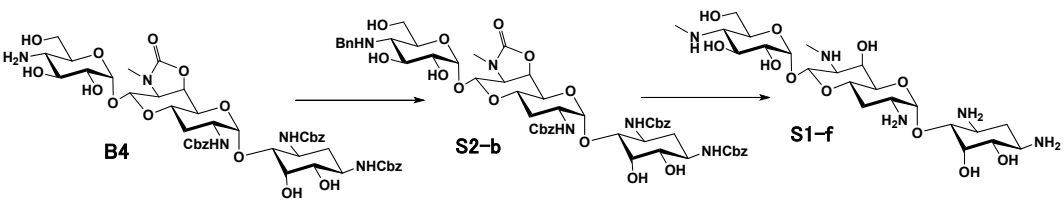
MS (ESI) m/z: 566 (M+1)⁺; ¹H NMR (DCl-D₂O, 500 MHz): δ 1,76 (1H, q, H-5ax), 2,46 (1H, ddd, H-5eq), 5,36 (1H, d, H-1') y 5,45 (1H, d, H-1''),

5 ¹³C NMR (DCl-D₂O, 125 MHz): δ 157,52 (C=NH).

[0469]

Ejemplo 43: Síntesis de 4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-epiapramicina (S2-b) y 5-epi-4''-N-metilapramicina (S1-f)

[Quím. 74]



[0470]

Ejemplo 43-(i): Síntesis de 4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5-epiapramicina (S2-b)

El compuesto del título (S2-b) (2,34 g (96%)) en forma de un sólido incoloro se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(iv) con el uso de 2,52 g (2,3 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (B4) del ejemplo 12-(v).

[0471]

MS (ESI) m/z: 1080 (M+Na)⁺.

[0472]

20 Ejemplo 43-(ii): Síntesis de 5-epi-4''-N-metilapramicina (S1-f)

El compuesto del título (S1-f) (113 mg (72%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 320 mg (0,30 mmol) del compuesto del título (S2-b) del ejemplo 43-(i) y 0,1 ml de formalina al 37%.

[0473]

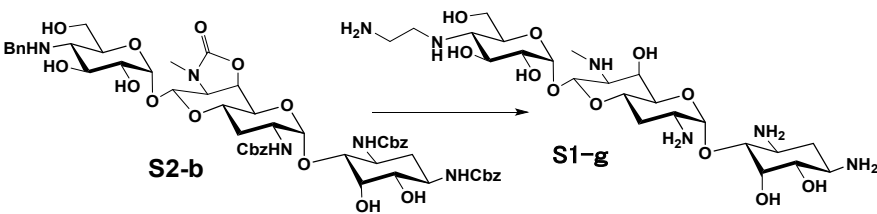
25 MS (ESI) m/z: 554 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 2,77 (6H, s, 4''-

NMe y 7'-NMe), 4,55 (1H, t, H-5), 5,35 (1H, d, H-1') y 5,68 (1H, d, H-1'').

[0474]

Ejemplo 44: Síntesis de 4''-N-(2-aminoetil)-5-epiapramicina (S1-g)

[Quím. 75]



[0475]

El compuesto del título (S1-g) (94,5 mg (51%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 3 con el uso de 342 mg (0,32 mmol) del compuesto del título (S2-b) del ejemplo 43-(i) y 52 mg de N-Boc-2-aminoacetaldehído.

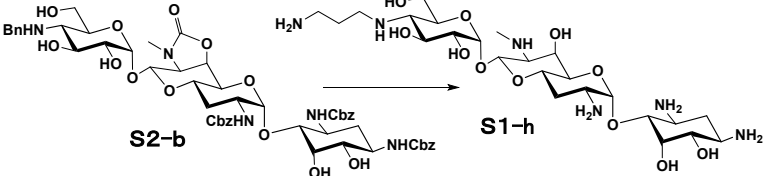
10 [0476]

MS (ESI) m/z: 583 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz) : δ 3,02-3,14 (4H, m, 4''-NH₂Et(β, α)), 4,57 (1H, m, H-5), 5,34 (1H, d, H-1') y 5,70 (1H, d, H-1'').

[0477]

Ejemplo 45: Síntesis de 4''-N-(3-aminopropil)-5-epiapramicina (S1-h)

15 [Quím. 76]



[0478]

El compuesto del título (S1-h) (87,1 mg (48%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 333 mg (0,31 mmol) del compuesto del título (S2-b) del ejemplo 43-(í) y 80 mg de 3-[(benciloxycarbonil)amino]-propionaldehído.

[0479]

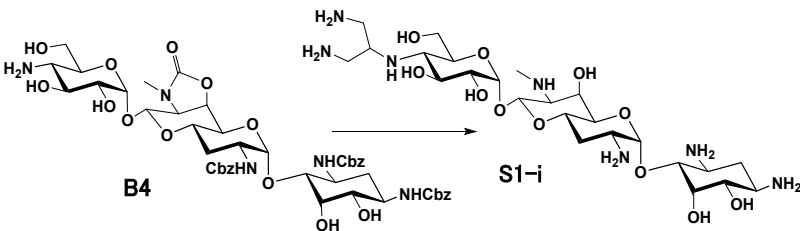
MS (ESI) m/z: 597 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,98[2H, m, 4''-

NH₂Pr(β)], 2,92-3,08 (5H, m, H-7' y 4''-NH₂Pr(α, γ)), 4,65 (1H, m, H-5), 5,33 (1H, d, H-1') y 5,66 (1H, d, H-1'').

[0480]

Ejemplo 46: Síntesis de 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-il)-5-epiapramicina (S1-i)

5 [Quím. 77]



[0481]

El compuesto del título (S1-i) (73,4 mg (54%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 250 mg (0,23 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (B4) del ejemplo 12-(v) y 90 mg de 1,3-bis[(benziloxicarbonil)amino]propan-2-ona.

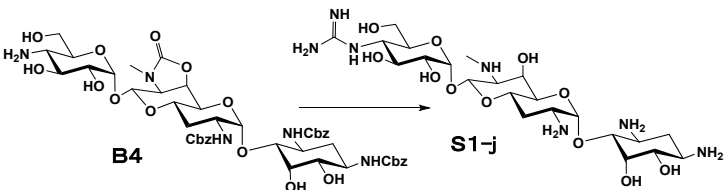
[0482]

MS (ESI) m/z: 596 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,70 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 2,03 (1H, q, J = 12Hz, H-3''ax), 2,36 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,43 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12,5Hz, H-2eq), 2,65 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 2,73 (3H, s, NCH₃), 3,29 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7''), 3,95 (1H, dd, J = 2,5 y 11Hz, H-4), 4,46 (1H, t, J = 2,5Hz, H-5eq), 4,50 (1H, t, J = 3Hz, H-6'), 5,16 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8') y 5,37 (2H, d, J = 4Hz, H-1' y H-1'').

[0483]

20 Ejemplo 47: Síntesis de 4''-deamino-5-epi-4''-guanidinoapramicina (S1-j)

[Quím. 78]



[0484]

El compuesto del título (S1-j) (65,8 mg (43%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 10 con el uso de 285 mg (0,26 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (B4) del ejemplo 12-(v) y 273 mg de reactivo de GOODMAN.

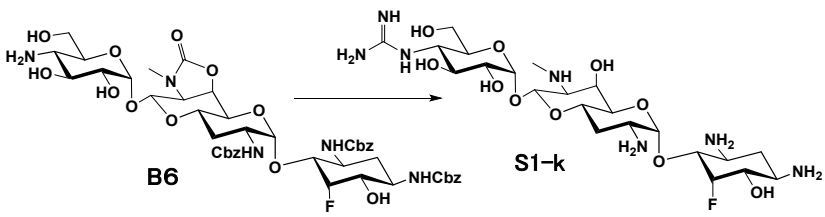
5 [0485]

MS (ESI) m/z: 550 (M+1)⁺; ¹H NMR (de sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,71 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 2,05 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,38 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,46 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12,5Hz, H-2eq), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,31 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 3,52 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 4,47 (1H, ligeramente br t, J = ~2,5Hz, H-5), 4,51 (1H, ligeramente br t, J = ~3Hz, H-6'), 5,19 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,39 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1') y 5,45 (1H, d, J = 4Hz, H-1'').

[0486]

Ejemplo 48: Síntesis de 4''-desamino-5-desoxi-5-epi-5-fluoro-4''-guanidinoapramicina (S1-k)

15 [Quím. 79]



[0487]

El compuesto del título (S1-k) (77,1 mg (45%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 10 con el uso de 305 mg (0,32 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (B6) del ejemplo 13-(i) y 280 mg de reactivo de GOODMAN.

[0488]

MS (ESI) m/z: 552 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,80 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 2,05 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,38 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,51 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,32 (1H, dd, J

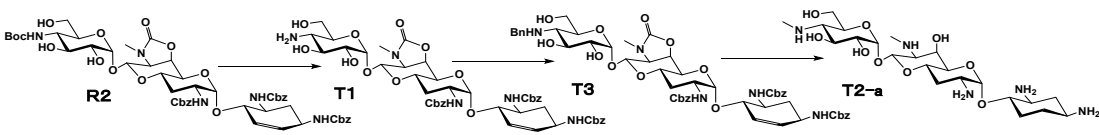
= 2,5 y 8,5Hz, H-7'), 3,52 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 4,14 (1H, ddd, J = ~1.,5, 11 y 26Hz, H-4), 4,52 (1H, ligeramente br t, J = ~3Hz, H-6'), 5,35 (1H, ligeramente br dt, J = ~2,~2 y 52Hz, H-5), 5,19 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8') y 5,43-5,57 (2H, H-1' y H-1'').

[0489]

5 Ejemplo 49: Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-enoapramicina (T1), 4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-enoapramicina (T3) y 5,6-didesoxi-4''-N-metilapramicina (T2-a)

[Quím. 80]

10



[0490]

Ejemplos 49-(i): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-enoapramicina (T1)

El compuesto del título (T1) (2,58 g (94% en forma de sal de TFA)) se
15 obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(vi) con el uso de 3,50 g (2,6 mmol) del compuesto del título (R2) del ejemplo 36-(ii).

[0491]

MS (ESI) m/z: 956 (M+Na)⁺.

[0492]

20 Ejemplo 49-(ii): Síntesis de 4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,6-didesoxi-5-enoapramicina (T3)

El compuesto del título (T3) (1,38 g (92%)) en forma de un sólido incoloro se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(iv) con el uso de 1,46 g (1,3 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título del ejemplo 49-(i).

25 [0493]

MS (ESI) m/z: 1046 (M+Na)⁺.

[0494]

Ejemplo 49-(iii): Síntesis de 5,6-didesoxi-4''-N-metilapramicina (T2-a)

El compuesto del título (T2-a) (97,3 mg (62%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 310 mg (0,30 mmol) del compuesto del título (T3) del ejemplo 49-(ii) y 0,1 ml de formalina al 37%.

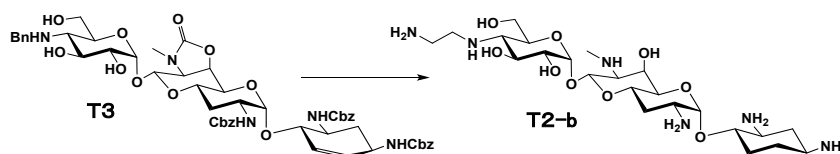
[0495]

MS (ESI) m/z: 522 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,42-1,67 (3H, m, H-2ax, -6ax y -5ax), 2,25 (1H, m, H-6eq), 2,41-2,52 (2H, m, H-3'eq y -5eq), 2,75 (6H, s, 4''-NMe y 7'-NMe), 5,32 (1H, d, H-1') y 5,71 (1H, d, H-1'').

10 [0496]

Ejemplo 50: Síntesis de 4''-N-(2-aminoetil)-5,6-didesoxiapramicina (T2-b)

[Quím. 81]



[0497]

15 El compuesto del título (T2-b) (96,5 mg (61%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 3 con el uso de 300 mg (0,29 mmol) del compuesto del título (T3) del ejemplo 49-(ii) y 50 mg de N-Boc-2-aminoacetaldehído.

[0498]

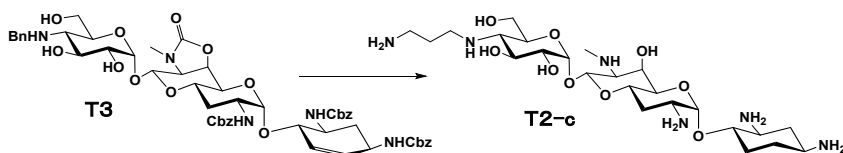
MS (ESI) m/z: 551 (M+1)⁺;

20 ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,43-1,67 (3H, m, H-2ax, -6ax y -5ax), 2,25 (1H, m, H-6eq), 2,39-2,51 (2H, m, H-3'eq y -5eq), 3,02-3,14[4H, m, 4''-NH₂Et(α, β)], 5,32 (1H, d, H-1') y 5,70 (1H, d, H-1'').

[0499]

Ejemplo 51: Síntesis de 4''-N-(3-aminopropil)-5,6-didesoxiapramicina (T2-c)

25 [Quím. 82]



[0500]

El compuesto del título (T2-c) (88,2 mg (54%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 303 mg (0,29 mmol) del compuesto del título (T3) del ejemplo 49-(ii) y 80 mg de 3-[(benzylloxycarbonyl)amino]propionaldehído.

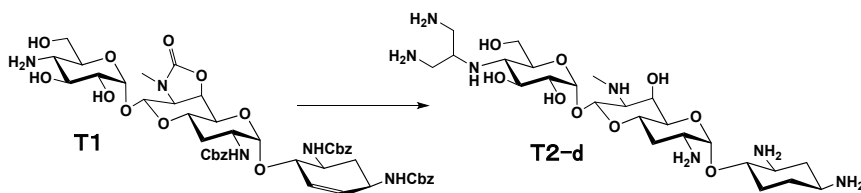
[0501]

MS (ESI) m/z: 565 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,43-1,67 (3H, m, H-2ax, -6ax y -5ax), 2,25 (1H, m, H-6eq), 2,39-2,50 (2H, m, H-3'eq y H-5eq), 2,92-3,08[5H, m, H-7' y 4''-NH₂Pr(α, γ)], 5,31 (1H, d, H-1') y 5,70 (1H, d, H-1'').

[0502]

Ejemplo 52: Síntesis de 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-il)-5,6-didesoxiapramicina (T2-d)

[Quím. 83]



[0503]

El compuesto del título (T2-d) (76,4 mg (47%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 301 mg (0,29 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (T3) del ejemplo 49-(i) y 100 mg de 1,3-bis[(benzylloxycarbonyl)amino]propan-2-ona.

[0504]

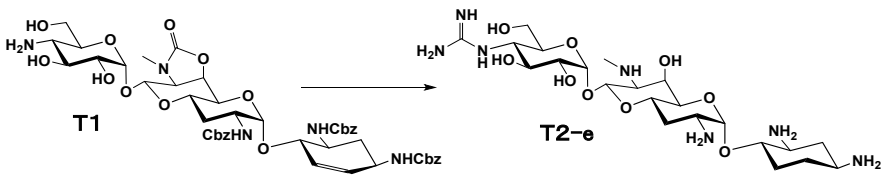
MS (ESI) m/z: 580 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,33 (1H, ligeramente br dq, J = ~3,5,~12,~12 y ~12Hz, H-5ax), 1,52 (1H, dq, J = 3, 13, 13 y 13Hz, H-6ax), 1,72 (1H, q, J = 12Hz, H-2ax), 2,00 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,15 (1H,

m, H-6eq), 2,34 (1H, dt, J = 4, 4 y 12Hz, H-3'eq), 2,42 (2H, m, H-2eq y H-5eq), 2,67 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,34 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 4,54 (1H, t, J = 3Hz, H-6'), 5,16 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,34 (1H, d, J = 4Hz, H-1') y 5,38 (1H, d, J = 4Hz, H-1'').

5 [0505]

Ejemplo 53: Síntesis de 4''-deamino-5,6-didesoxi-4''-guanidinoapramicina (T2-e)

[Quím. 84]



[0506]

10 El compuesto del título (T2-e) (61,3 mg (43%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 10 con el uso de 275 mg (0,26 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (T3) del ejemplo 49-(i) y 270 mg de reactivo de GOODMAN.

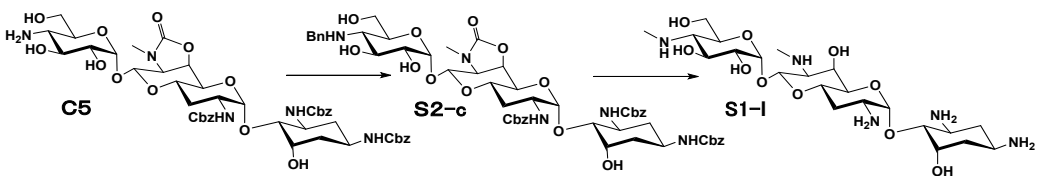
[0507]

15 MS (ESI) m/z: 550 (M+1)⁺.

[0508]

Ejemplo 54: Síntesis de 4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-6-desoxi-5-epiapramicina (S2-c) y 6-desoxi-5-epi-4''-N-metilapramicina (S1-l)

20 [Quím. 85]



[0509]

Ejemplo 54-(i): Síntesis de 4''-N-benzil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-

carbonil-6-desoxi-5-epiapramicina (S2-c)

El compuesto del título (S2-c) (1,63 g (92%)) en forma de un sólido incoloro se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(iv) con el uso de 1,78 g (1,7 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (C5) del ejemplo 14-(iv).

5 [0510]

MS (ESI) m/z: 1064 (M+Na)⁺.

[0511]

Ejemplo 54-(ii): Síntesis de 6-desoxi-5-epi-4''-N-metilapramicina (S1-l)

El compuesto del título (S1-l) (105 mg (67%)) se obtuvo mediante un
10 método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 300 mg (0,29 mmol) del compuesto del título (S2-c) del ejemplo 54-(i) y 0,1 ml de formalina al 37%.

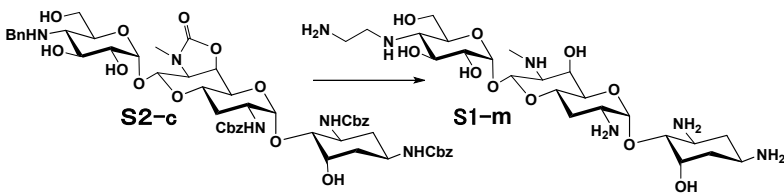
[0512]

MS (ESI) m/z: 538 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,72 (1H, ddd, H-6ax), 2,35-2,43 (2H, m, H-2eq y H-6eq), 2,75 (6H, s, 4''-NMe y 7'-NMe), 4,67 (1H,
15 m, H-5), 5,34 (1H, d, H-1') y 5,70 (1H, d, H-1'').

[0513]

Ejemplo 55: Síntesis de 6-desoxi-4''-N-(2-aminoetil)-5-epiapramicina (S1-m)

[Quím. 86]



20 [0514]

El compuesto del título (S1-m) (87,0 mg (53%)) se obtuvo mediante un método similar a los ejemplos 3 con el uso de 302 mg (0,29 mmol) del compuesto del título (S2-c) del ejemplo 54-(i) y 52 mg de N-Boc-2-aminoacetaldehído.

[0515]

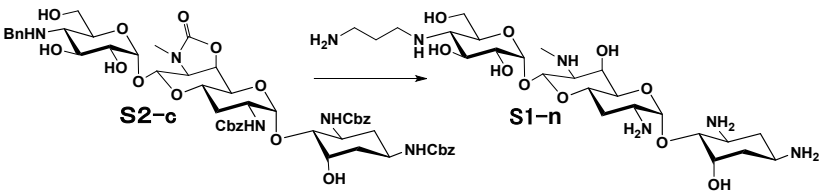
25 MS (ESI) m/z: 566 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,70 (1H, ddd, H-

6ax), 2,32-2,41 (2H, m, H-2eq y 6eq), 3,02-3,14[4H, m, 4''-NH₂Et(α,β)], 4,62-4,68 (2H, m, H-6' y H-5), 5,24 (1H, d, H-8'), 5,32 (1H, d, H-1'), 5,68 (1H, d, H-1'').

[0516]

Ejemplo 56: Síntesis de 6-desoxi-4''-N-(3-aminopropil)-5-epiapramicina (S1-n)

5 [Quím. 87]



[0517]

El compuesto del título (S1-n) (79,1 mg (47%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 303 mg (0,29 mmol) del compuesto del título (S2-c) del ejemplo 54-(ii) y 83 mg de 3-[(benciloxycarbonil)amino]-propionaldehído.

10

[0518]

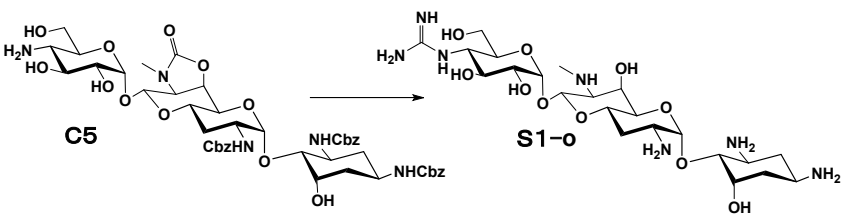
MS (ESI) m/z: 581 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,68 (1H, ddd, H-6ax), 1,92-1,98 (2H, m, 4''-NH₂Pr(β)), 2,31-2,40 (2H, m, H-2eq y -6eq), 2,92-3,08 (5H, m, H-7' y 4''-NH₂Pr(α, γ)), 4,65 (1H, m, H-5), 5,30 (1H, d, H-1') y 5,66 (1H, d, H-1'').

15

[0519]

Ejemplo 57: Síntesis de 4''-deamino-6-desoxi-5-epi-4''-guanidinoapramicina (S1-o)

[Quím. 88]



20

[0520]

El compuesto del título (S1-o) (67,5 mg (46%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 10 con el uso de 285 mg (0,26 mmol en forma de sal de

TFA) del compuesto del título (C5) del ejemplo 14-(vi) y 273 mg de reactivo de GOODMAN.

[0521]

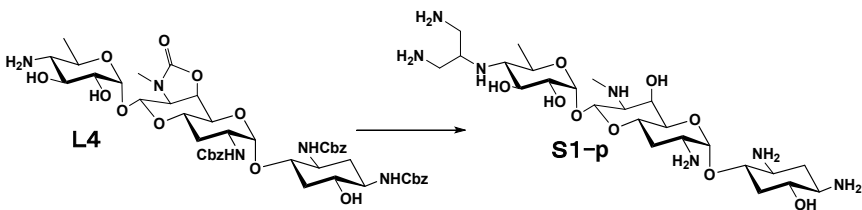
MS (ESI) m/z: 566 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,74 (1H, ddd, H-6ax), 2,36-2,42 (2H, m, H-2eq y -6eq), 4,68 (1H, m, H-5), 5,35 (1H, d, H-1') y 5,75 (1H, d, H-1''), ¹³C NMR (25% ND₃-D₂O, 125 MHz): δ 158,3 (C=NH).

[0522]

Ejemplo 58: Síntesis de 4''-N-(1,3-diaminopropan-2-il)-5,6''-didesoxiapramicina

(S1-p)

10 [Quím. 89]



[0523]

El compuesto del título (S1-p) (18,1 mg (39%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(v) con el uso de 83,9 mg (0,081 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (L4) del ejemplo 26-(iv) y 57 mg de 1,3-bis[(benziloxycarbonil)amino]propan-2-ona.

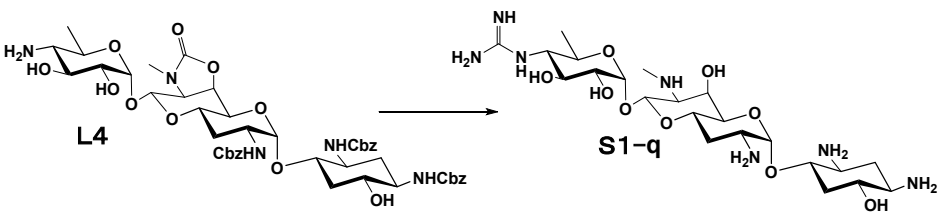
[0524]

MS (ESI) m/z: 580 (M+1)⁺; ¹H NMR (DCI-D₂O, 500 MHz): δ 1,22 (3H, d, J = 6Hz, CH₃-6''), 1,45 (1H, q, J = 12Hz, H-5ax), 1,75 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 2,00 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,38 (1H, t, J = 10Hz, H-4''), 2,45 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,67 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-5eq), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,34 (1H, dd, J = 2,5 y 8,5Hz, H-7'), 4,55 (1H, t, J = 2,5Hz, H-6'), 5,13 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,32 (1H, d, J = 4Hz, H-1'') y 5,35 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

[0525]

25 Ejemplo 59: Síntesis de 4''-deamino-5,6''-didesoxi-4''-guanidinoapramicina (S1-q)

[Quím. 90]



[0526]

El compuesto del título (S1-q) (12,2 mg (23%)) se obtuvo mediante un
5 método similar al ejemplo 10 con el uso de 100 mg (0,095 mmol en forma de sal
de TFA) del compuesto del título (L4) del ejemplo 26-(iv) y 81,8 mg de reactivo de
GOODMAN.

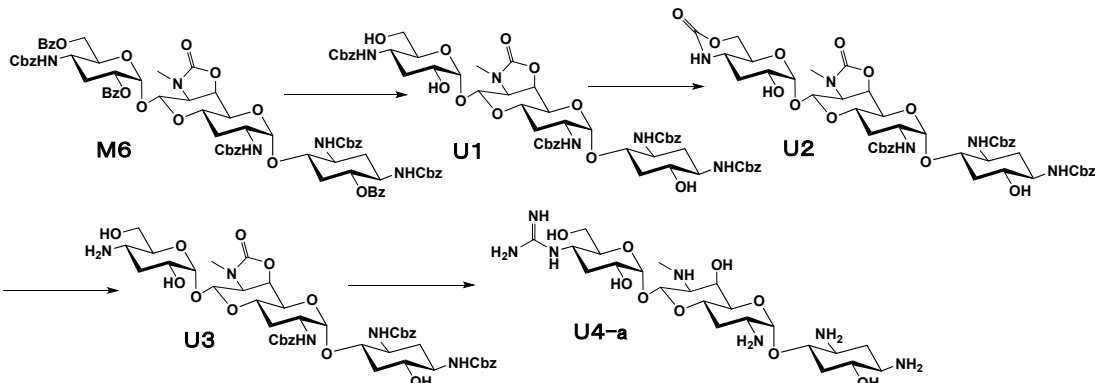
[0527]

MS (ESI) m/z: 550 (M+1)⁺; ¹H NMR (DCI-D₂O, 500 MHz): δ 1,21 (3H, d, H-6''), 1,78
10 (1H, q, H-5ax), 2,45 (1H, ddd, H-5eq), 5,35 (1H, d, H-1') y 5,38 (1H, d, H-1''), ¹³C
NMR (DCI-D₂O, 125 MHz) : δ 157,41 (C=NH).

[0528]

Ejemplo 60: Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-
5,3''-didesoxiapramicina (U1), 1,3,2'-tri-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-
15 4''-N,6''-O-carbonil-5,3''-didesoxiapramicina (U2), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-
7'-N,6'-O-carbonil-5,3''-didesoxiapramicina (U3) y 4''-deamino-5,3''-didesoxi-4''-
guanidinoapramicina (U4-a)

[Quím. 91]



[0529]

Ejemplo 60-(i): Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3''-didesoxiapramicina (U1)

El compuesto del título (U1) (1,09 g (97%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(v) con el uso de 1,45 g (1,05 mmol) del compuesto del título (M6) del ejemplo 27-(vii).

[0530]

MS (ESI) m/z: 1092 (M+Na)⁺.

[0531]

10 Ejemplo 60-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tri-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,3''-didesoxiapramicina (U2)

El compuesto del título (U2) (866 mg (96%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(ii) con el uso de 1,00 g (0,94 mmol) del compuesto del título (U1) del ejemplo 60-(i) y 45 mg de NaH.

15 [0532]

MS (ESI) m/z: 984 (M+Na)⁺.

[0533]

Ejemplo 60-(iii): Síntesis de 1,3,2'-tri-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3''-didesoxiapramicina (U3)

20 El compuesto del título (U3) (713 mg (92%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(iii) con el uso de 801 mg (0,83 mmol) del compuesto del título (U2) de los ejemplos 60-(ii).

[0534]

MS (ESI) m/z: 958 (M+Na)⁺.

25 [0535]

Ejemplos 60-(iv): Síntesis de 4''-deamino-5,3''-didesoxi-4''-guanidinoapramicina (U4-a)

El compuesto del título (U4-a) (174 mg (45%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 10 con el uso de 735 mg (0,70 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (U3) del ejemplo 60-(iii) y 550 mg de reactivo de GOODMAN.

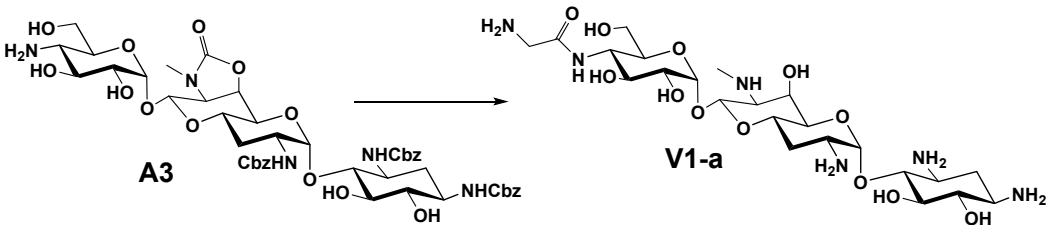
5 [0536]

MS (ESI) m/z: 550 (M+Na)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,46 (1H, q, J = 12Hz, H-5ax), 1,73 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,84 (1H, q, J = 12Hz, H-3"ax), 2,00 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,15 (1H, dt, J = 4, 4 y 12Hz, H-3"eq), 2,36 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,46 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,67 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-5eq), 2,77 (3H, s, NCH₃), 3,32 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 4,52 (1H, ligeramente br t, J = ~2.5Hz, H-6'), 5,22 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,33 (1H, d, J = 4Hz, H-1") y 5,35 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1').

[0537]

Ejemplo 61: Síntesis de 4"-N-glicilapramicina (V1-a)

15 [Quím. 92]



[0538]

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 8 horas una solución preparada mediante adición de 0,16 ml de trietilamina y 122 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)glicina a una solución de 300 mg (0,31 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) disuelto en 2 ml de DMF. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en 1-butanol seguido por lavado con agua. Después de la capa orgánica se concentró a presión reducida, la capa orgánica concentrada se trató en un

método similar al ejemplo 10 para obtener 131 mg (71%) del compuesto del título (V1-a).

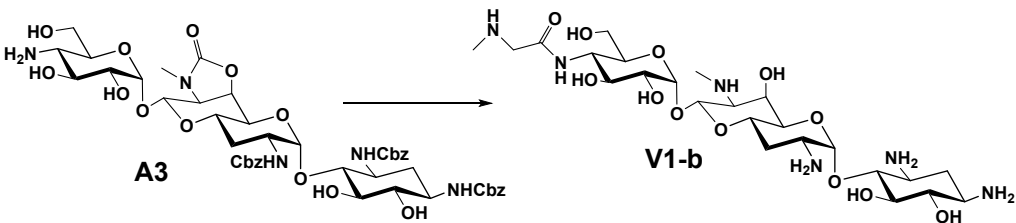
[0539]

MS (ESI) m/z: 597 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax),
5 2,03 (1H, q, J = 12Hz, H-3' ax), 2,34 (1H, dt, H-3' eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,75 (3H,
s, NCH₃), 3,62 (2H, s, CH₂ (glicilo)), 5,28 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') y 5,75
(1H,d, H-1").

[0540]

Ejemplo 62: Síntesis de 4"-N-sarcosilapramicina (V1-b)

10 [Quím. 93]



[0541]

El compuesto del título (V1-b) (125 mg (66%)) se obtuvo mediante un
método similar al ejemplo 61 con el uso de 300 mg (0,31 mmol) del compuesto
15 representado por la fórmula (A3) y 122 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-
(ter-butoxicarbonil)sarcosina.

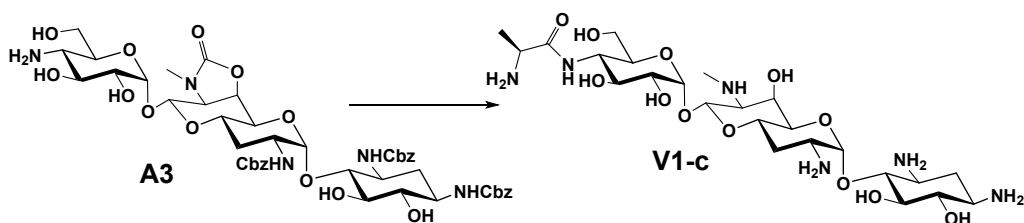
[0542]

MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax),
2,05 (1H, q, H-3'ax), 2,33 (1H, dt, H-3'eq), 2,51 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq),
20 2,75 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,65 (3H, s, NCH₃(sarcosilo)), 3,60 y 3,64 (cada 1H, cada d,
CH₂(sarcosilo)), 5,29 (1H, d, H-8'), 5,52 (1H, d, H-1') y 5,76 (1H,d, H-1").

[0543]

Ejemplo 63: Síntesis de 4"-N-(L-alanil)apramicina (V1-c)

[Quím. 94]



[0544]

El compuesto del título (V1-c) (121 mg (64%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 300 mg (0,31 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) y 125 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)-L-alanina.

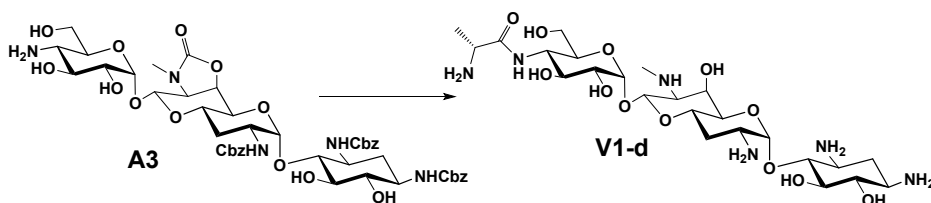
[0545]

MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax), 1,65 (3H, d, C-CH₃(alanilo)), 2,04 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3' eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,76 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,83-3,89 (1H, m, CH(alanilo)), 5,27 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') y 5,75 (1H, d, H-1'').

[0546]

Ejemplo 64: Síntesis de 4''-N-(D-alanil)apramicina (V1-d)

[Quím. 95]



[0547]

El compuesto del título (V1-d) (115 mg (61%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 300 mg (0,31 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) y 125 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)-D-alanina.

[0548]

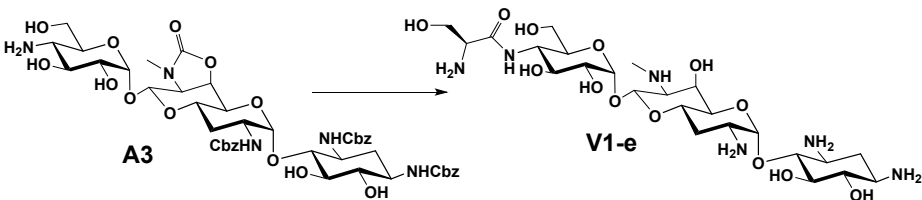
MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax),

1,65 (3H, d, Me(alanilo)), 2,04 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,76 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,83-3,89 (1H, m, CH(alanilo)), 5,27 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') y 5,75 (1H,d, H-1").

[0549]

5 Ejemplo 65: Síntesis de 4''-N-(L-seril)apramicina (V1-e)

[Quím. 96]



[0550]

El compuesto del título (V1-e) (128 mg (66%)) se obtuvo mediante un
10 método similar al ejemplo 61 con el uso de 300 mg (0,31 mmol) del compuesto
representado por la fórmula (A3) y 138 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-
(ter-butoxicarbonil)-L-serina.

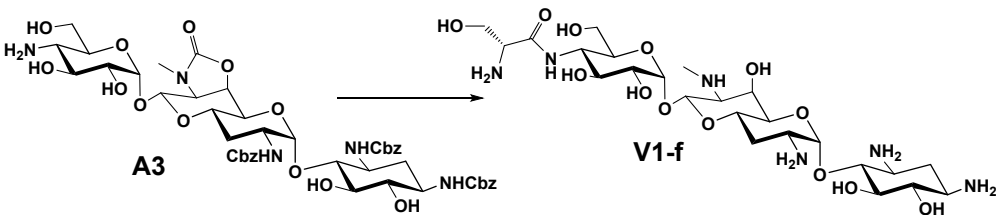
[0551]

MS (ESI) m/z: 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax),
15 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,75 (3H, s, 7'-
NCH₃), 4,13-4,20 (2H, m, CH₂(serilo)), 4,30 (1H, t, CH(serilo)), 5,28 (1H, d, H-8'),
5,50 (1H, d, H-1') y 5,76 (1H,d, H-1").

[0552]

Ejemplo 66: Síntesis de 4''-N-(D-seril)apramicina (V1-f)

20 [Quím. 97]



[0553]

El compuesto del título (V1-f) (122 mg (63%)) se obtuvo mediante un

método similar al ejemplo 61 con el uso de 300 mg (0,31 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) y 138 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)-D-serina.

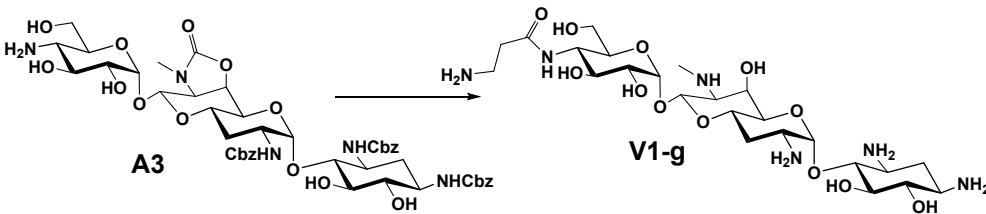
[0554]

5 MS (ESI) m/z: 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,57 (1H, q, H-2ax), 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,34 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,76 (3H, s, 7'-NCH₃), 4,13-4,20 (2H, m, CH₂(serilo)), 4,30 (1H, t, CH(serilo)), 5,28 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') y 5,76 (1H,d, H-1").

[0555]

10 Ejemplo 67: Síntesis de 4"-N-(β-alanil)apramicina (V1-g)

[Quím. 98]



[0556]

El compuesto del título (V1-g) (120 mg (63%)) se obtuvo mediante un
15 método similar al ejemplo 61 con el uso de 300 mg (0,31 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) y 125 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)-β-alanina.

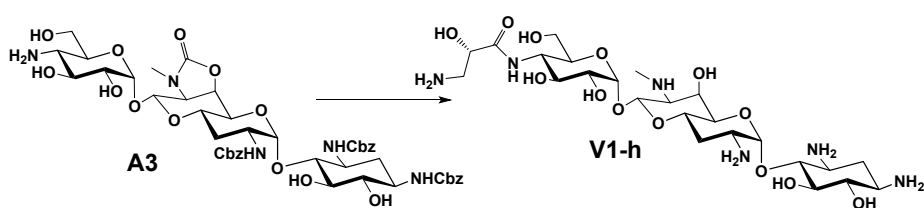
[0557]

MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,58 (1H, q, H-2ax),
20 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,65 (2H, t, CH₂(β-alanilo)), 2,75 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,17 (2H, t, CH₂(β-alanilo)), 5,28 (1H, d, H-8'), 5,50 (1H, d, H-1') y 5,75 (1H,d, H-1").

[0558]

Ejemplo 68: Síntesis de 4"-N-(L-isoseril)apramicina (V1-h)

25 [Quím. 99]



[0559]

El compuesto del título (V1-h) (105 mg (54%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 300 mg (0,31 mmol) del compuesto
5 representado por la fórmula (A3) y 158 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(p-metoxibenziloxycarbonil)-L-isoserina.

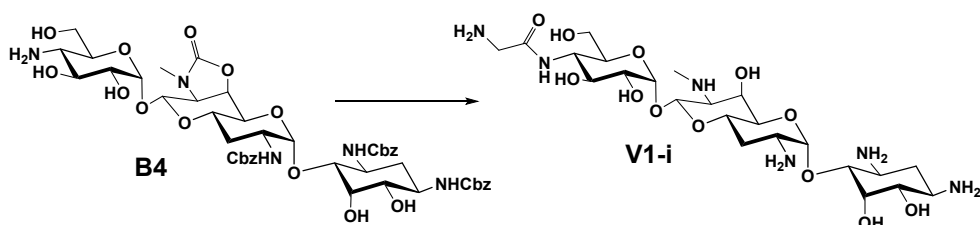
[0560]

MS (ESI) m/z: 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,57 (1H, q, H-2ax),
2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,35 (1H, dt, H-3'eq), 2,50 (1H, dt, H-2eq), 2,75 (3H, s, 7'-
10 NCH₃), 3,20 (1H, dd, CH₂(isoserilo)), 3,33 (1H, dd, CH₂(isoserilo)), 4,55 (1H, t, CH(isoserilo)), 5,27 (1H, d, H-8'), 5,52 (1H, d, H-1') y 5,76 (1H, d, H-1'').

[0561]

Ejemplo 69: Síntesis de 5-epi-4''-N-glicilapramicina (V1-i)

[Quím. 100]



15

[0562]

El compuesto del título (V1-i) (76,1 mg (64%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 200 mg (0,20 mmol) del compuesto
20 representado por la fórmula (A3) y 88,2 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)glicina.

[0563]

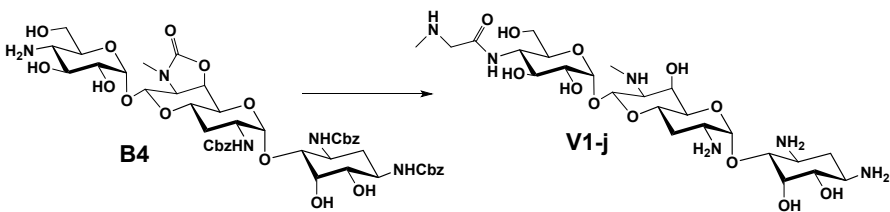
MS (ESI) m/z: 597 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,35 (1H, q, H-2ax),
1,99 (1H, q, H-3'ax), 2,25 (1H, dt, H-3'eq), 2,34 (1H, dt, H-2eq), 2,64 (3H, s, 7'-

NCH₃), 3,63 (2H, s, CH₂(glicilo)), 4,53 (1H, t, H-5), 5,18 (1H, H-8'), 5,25 (1H, d, H-1') y 5,67 (1H,d, H-1").

[0564]

Ejemplo 70: Síntesis de 5-epi-4"-N-sarcosilapramicina (V1-j)

5 [Quím. 101]



[0565]

El compuesto del título (V1-j) (81,5 mg (65%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 200 mg (0,20 mmol) del compuesto representado por la fórmula (A3) y 95,2 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-

10 (ter-butoxicarbonil)sarcosina.

[0566]

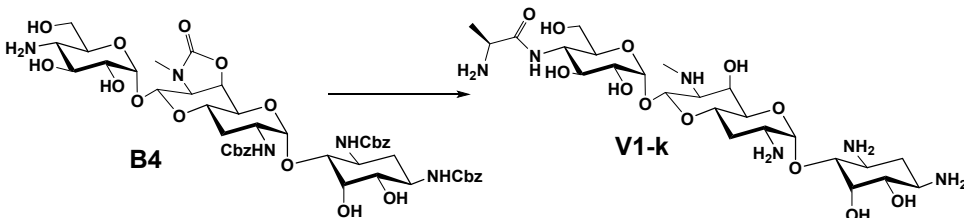
MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,40 (1H, q, H-2ax), 2,04 (1H, q, H-3'ax), 2,30 (1H, dt, H-3'eq), 2,43 (1H, dt, H-2eq), 2,64 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,70 (3H, s, NCH₃(sarcosilo)), 3,57 y 3,62 (cada 1H, cada d, CH₂(sarcosilo)), 4,56 (1H, t, H-5), 5,22 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,32 (1H, d, H-1') y 5,69 (1H,d, H-1").

15

[0567]

Ejemplo 71: Síntesis de 4"-N-(L-alanil)-5-epiapramicina (V1-k)

[Quím. 102]



20

[0568]

El compuesto del título (V1-k) (121 mg (64%)) se obtuvo mediante un

método similar al ejemplo 61 con el uso de 200 mg (0,20 mmol) del compuesto representado por la fórmula (B4) y 96,3 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)-L-alanina.

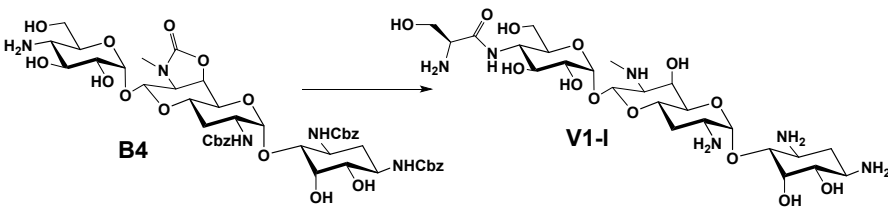
[0569]

5 MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,39 (1H, q, H-2ax), 1,65 (3H, d, CH₃(alanilo)), 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,31 (1H, dt, H-3'eq), 2,43 (1H, dt, H-2eq), 2,65 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,85-3,90 (1H, m, CH(alanilo)), 4,53 (1H, t, H-5), 5,21 (1H, d, H-8'), 5,31 (1H, d, H-1') y 5,67 (1H,d, H-1'').

[0570]

10 Ejemplo 72: Síntesis de 5-epi-4''-N-(L-seril)apramicina (V1-l)

[Quím. 103]



[0571]

El compuesto del título (V1-l) (83,4 mg (65%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 200 mg (0,31 mmol) del compuesto representado por la fórmula (B4) y 92,0 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)-L-serina.

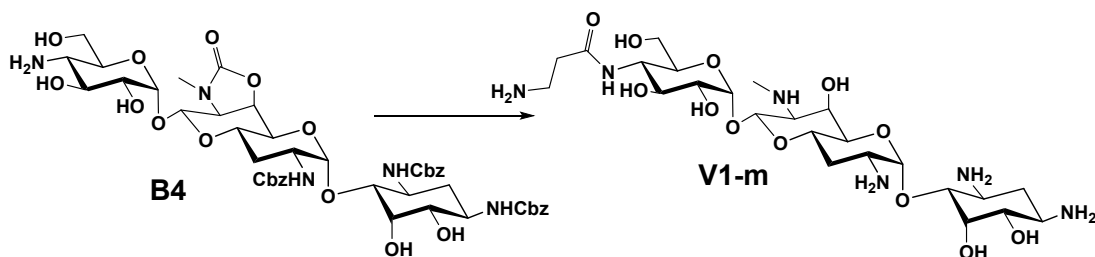
[0572]

15 MS (ESI) m/z: 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,39 (1H, q, H-2ax), 2,03 (1H, q, H-3'ax), 2,31 (1H, dt, H-3'eq), 2,43 (1H, dt, H-2eq), 2,65 (3H, s, 7'-NCH₃), 4,13-4,20 (2H, m, CH₂(serilo)), 4,30 (1H, t, CH(serilo)), 4,55 (1H, t, H-5), 5,21 (1H, d, H-8'), 5,30 (1H, d, H-1') y 5,68 (1H,d, H-1'').

[0573]

Ejemplo 73: Síntesis de 4''-N-(β-alanil)-5-epiapramicina (V1-m)

25 [Quím. 104]



[0574]

El compuesto del título (V1-m) (79,6 mg (65%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 200 mg (0,20 mmol) del compuesto representado por la fórmula (B4) y 95,5 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-

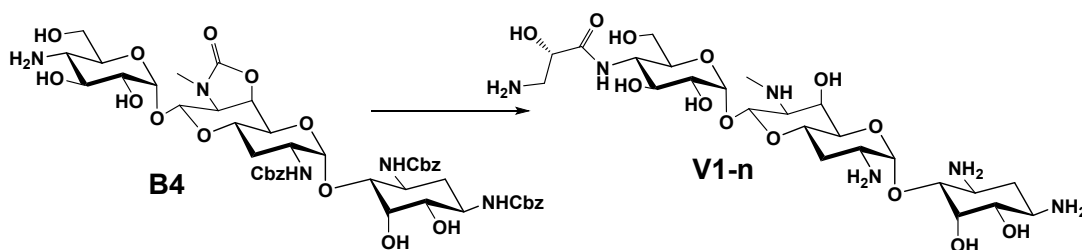
[0575]

MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,35 (1H, q, H-2ax), 1,99 (1H, q, H-3'ax), 2,25 (1H, dt, H-3'eq), 2,38 (1H, dt, H-2eq), 2,64 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,67 (2H, t, CH₂(β-alanilo)), 3,15 (2H, t, CH₂(β-alanilo)), 5,16 (1H, d, H-8'), 4,50 (1H, t, H-5), 5,25 (1H, d, H-1') y 5,63 (1H,d, H-1").

[0576]

Ejemplo 74: Síntesis de 5-epi-4"-N-(L-isoseril)apramicina (V1-n)

[Quím. 105]



[0577]

El compuesto del título (V1-n) (77,5 mg (62%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 200 mg (0,20 mmol) del compuesto representado por la fórmula (B4) y 105 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(p-metoxibenziloxycarbonil)-L-isoserina.

[0578]

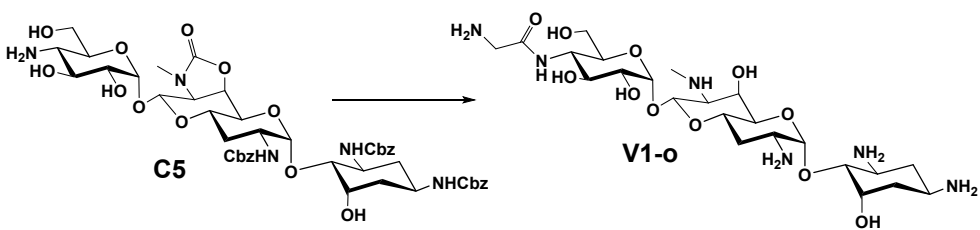
MS (ESI) m/z: 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,34 (1H, q, H-2ax),

1,98 (1H, q, H-3'ax), 2,24 (1H, dt, H-3'eq), 2,37 (1H, dt, H-2eq), 2,61 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,08 (1H, dd, CH₂(isoserilo)), 3,33 (1H, dd, CH₂(isoserilo)), 4,43 (1H, t, CH(isoserilo)), 4,51 (1H, t, H-5), 5,15 (1H, d, H-8'), 5,24 (1H, d, H-1') y 5,65 (1H,d, H-1'').

5 [0579]

Ejemplo 75: Síntesis de 6-desoxi-5-epi-4''-N-glicilapramicina (V1-o)

[Quím. 106]



[0580]

10 El compuesto del título (V1-o) (77,5 mg (74%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 170 mg (0,18 mmol) del compuesto representado por la fórmula (C5) y 79,4 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)glicina.

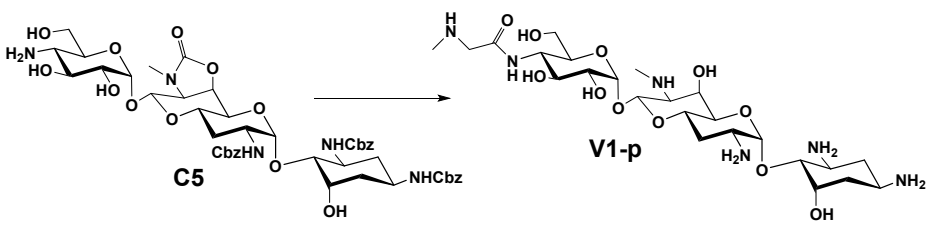
[0581]

15 MS (ESI) m/z: 581 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,48 (1H, q, H-2ax), 1,72 (1H, q, H-6ax), 2,07 (1H, q, H-3'ax), 2,37 (1H, dt, H-3'eq), 2,40 (1H, dt, H-6eq), 2,48 (1H, dt, H-2eq), 2,63 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,72 (2H, s, CH₂(glicilo)), 4,69 (1H, dd, H-5), 5,26 (1H, d, H-8'), 5,35 (1H, d, H-1') y 5,74 (1H,d, H-1'').

[0582]

20 Ejemplo 76: Síntesis de 6-desoxi-5-epi-4''-N-sarcosilapramicina (V1-p)

[Quím. 107]



[0583]

El compuesto del título (V1-p) (70,6 mg (66%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 170 mg (0,18 mmol) del compuesto representado por la fórmula (C5) y 85,5 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)sarcosina.

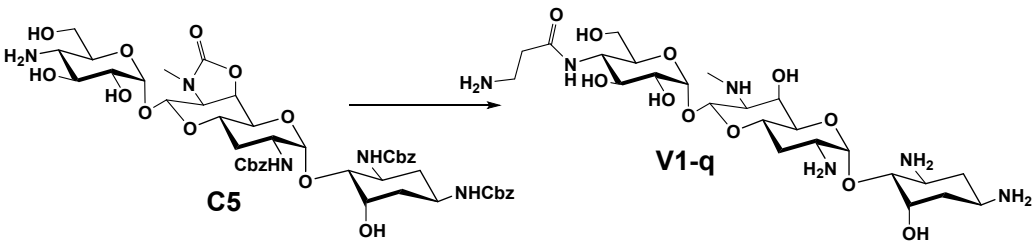
[0584]

MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,48 (1H, q, H-2ax), 1,72 (1H, q, H-6ax), 2,08 (1H, q, H-3'ax), 2,37 (1H, dt, H-3'eq), 2,40 (1H, dt, H-6eq), 2,48 (1H, dt, H-2eq), 2,68 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,73 (3H, s, NMe(sarcosilo)), 3,63 y 3,67 (cada 1H, cada d, CH₂(sarcosilo)), 4,65 (1H, dd, H-5), 5,26 (1H, d, H-8'), 5,35 (1H, d, H-1') y 5,75 (1H,d, H-1'').

[0585]

Ejemplo 77: Síntesis de 4''-N-(β-alanil)-6-desoxi-5-epiapramicina (V1-q)

[Quím. 108]



[0586]

El compuesto del título (V1-q) (72,1 mg (67%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 170 mg (0,18 mmol) del compuesto representado por la fórmula (C5) y 86,0 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)-β-alanina.

[0587]

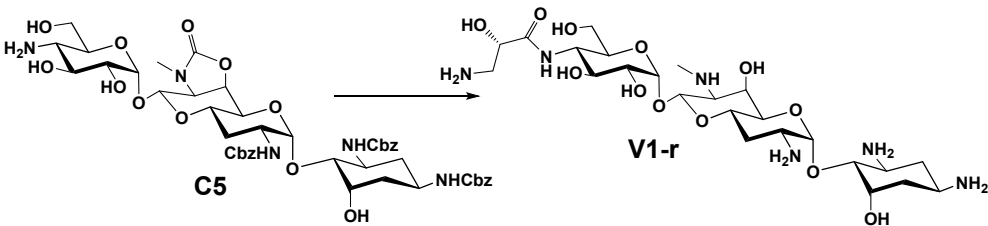
MS (ESI) m/z: 595 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,48 (1H, q, H-2ax), 1,73 (1H, q, H-6ax), 2,08 (1H, q, H-3'ax), 2,37 (1H, dt, H-3'eq), 2,42 (1H, dt, H-6eq), 2,48 (1H, dt, H-2eq), 2,70 (3H, s, 7'-NCH₃), 2,73 (2H, t, CH₂(β-alanilo)), 3,18 (2H, t, CH₂(β-alanilo)), 4,69 (1H, dd, H-5), 5,26 (1H, d, H-8'), 5,37 (1H, d, H-1') y 5,77

(1H,d, H-1").

[0588]

Ejemplo 78: Síntesis de 6-desoxi-5-epi-4"-N-(L-isoserilo)apramicina (V1-r)

[Quím. 109]



[0589]

El compuesto del título (V1-r) (70,5 mg (64%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 170 mg (0,18 mmol) del compuesto representado por la fórmula (C5) y 94,5 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(p-metoxibenziloxicarbonil)-L-isoserina.

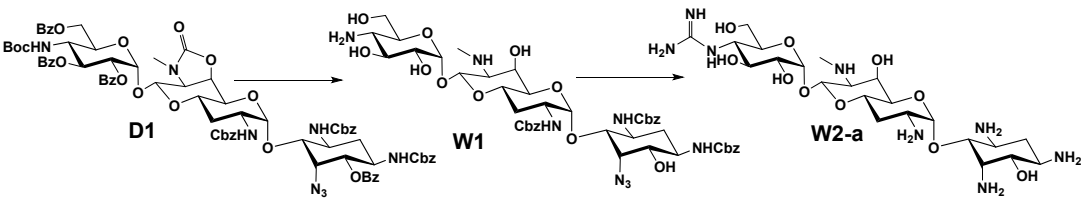
[0590]

MS (ESI) m/z: 611 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,48 (1H, q, H-2ax), 1,73 (1H, q, H-6ax), 2,08 (1H, q, H-3'ax), 2,37 (1H, dt, H-3'eq), 2,42 (1H, dt, H-6eq), 2,48 (1H, dt, H-2eq), 2,74 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,20 (1H, dd, CH₂(isoserilo)), 3,45 (1H, dt, CH₂(isoserilo)), 4,54 (1H, q, CH(isoserilo)), 4,69 (1H, dd, H-5), 5,26 (1H, d, H-8'), 5,37 (1H, d, H-1') y 5,77 (1H,d, H-1").

[0591]

Ejemplo 79: Síntesis de 5-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-5-desoxi-5-epiapramicina (W1) y 5-amino-4"-deamino-5-desoxi-5-epi-4"-guanidinoapramicina (W2-a)

[Quím. 110]



[0592]

Ejemplos 79-(i): Síntesis de 5-azida-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-5-desoxi-5-epiapramicina (W1)

Se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 hora una solución preparada mediante adición de 3,4 ml de solución acuosa de NaOH 4 N a una solución de 1,31 g (0,87 mmol) del compuesto del título (D1) del ejemplo 16-(i) disuelto en 20 ml de 1,4-dioxano. La solución de reacción se neutralizó mediante adición de HCl 2 N y se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua y luego se lavó con éter isopropílico. El sólido que se obtuvo se disolvió en 10 ml de solución de TFA-MeOH al 90% y la mezcla se sometió a reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter isopropílico y se secó para obtener 937 mg (90% en forma de sal de TFA) del compuesto del título (W1) en forma de un sólido incoloro.

[0593]

MS (ESI) m/z: 967 (M+1)⁺.

[0594]

Ejemplo 79-(ii): Síntesis de 5-amino-4"-deamino-5-desoxi-5-epi-4"-guanidinoapramicina (W2-a)

El compuesto del título (W2-a) (45,5 mg (37%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 10 con el uso de 254 mg (0,21 mmol en forma de sal de 2TFA) del compuesto del título (W1) del ejemplo 79-(i) y 253 mg de reactivo de GOODMAN.

[0595]

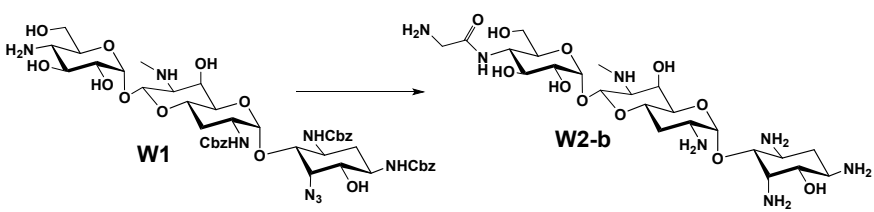
MS (ESI) m/z: 581 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,82 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 2,03 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,40 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,53 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,30 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 3,52 (1H, t, J = 10Hz, H-4"), 3,58 (1H, dd, J = 2,5 y 10Hz, H-5'), 3,80 (1H, t, J = 10Hz, H-3"), 4,04 (1H, dd, J = 4 y 11Hz, H-6), 4,18 (1H, t, J = 4Hz, H-

5), 4,23 (1H, dd, J = 4 y 11Hz, H-4), 4,54 (1H, ligeramente br t, J = 2,5Hz, H-6'), 5,19 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,41 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1') y 5,44 (1H, d, J = 4Hz, H-1").

[0596]

Ejemplo 80: Síntesis de 5-amino-5-desoxi-5-epi-4"-N-glicilapramicina(W2-b)

5 [Quím. 111]



[0597]

El compuesto del título (W2-b) (40,1 mg (34%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 254 mg (0,21 mmol en forma de sal de 10 2TFA) del compuesto del título (W1) del ejemplo 79-(i) y 90,0 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(tert-butoxicarbonil)glicina.

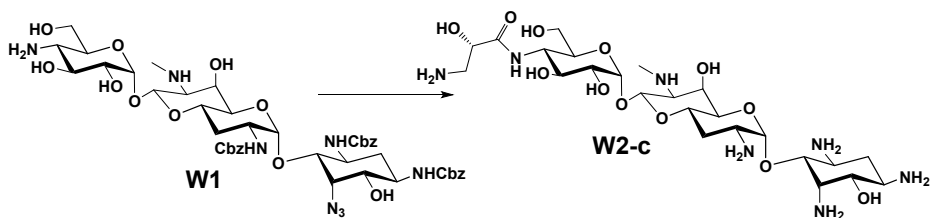
[0598]

MS (ESI) m/z: 596 (M+1)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,81 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 2,03 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,40 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H- 15 3'eq), 2,54 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12,5Hz, H-2eq), 2,75 (3H, s, NCH₃), 3,31 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 3,95 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 11Hz, H-4'), 4,04 (1H, dd, J = 4 y 11Hz, H-6), 4,14 (1H, dd, J = 4 y 11Hz, H-4), 4,18 (1H, t, J = 4Hz, H-5), 4,54 (1H, ligeramente br t, J = ~2,5Hz, H-6'), 5,20 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,41 (1H, d, J = 3,8Hz, H-1') y 5,44 (1H, d, J = 4Hz, H-1").

20 [0599]

Ejemplo 81: Síntesis de 5-amino-5-desoxi-5-epi-4"-N-(L-isoseril)apramicina (W2-c)

[Quím. 112]



[0600]

El compuesto del título (W2-c) (46,6 mg (49%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 254 mg (0,21 mmol en forma de sal de 2TFA) del compuesto del título (D2) del ejemplo 79-(i) y 105 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(p-metoxicarbonil)-L-isoserina.

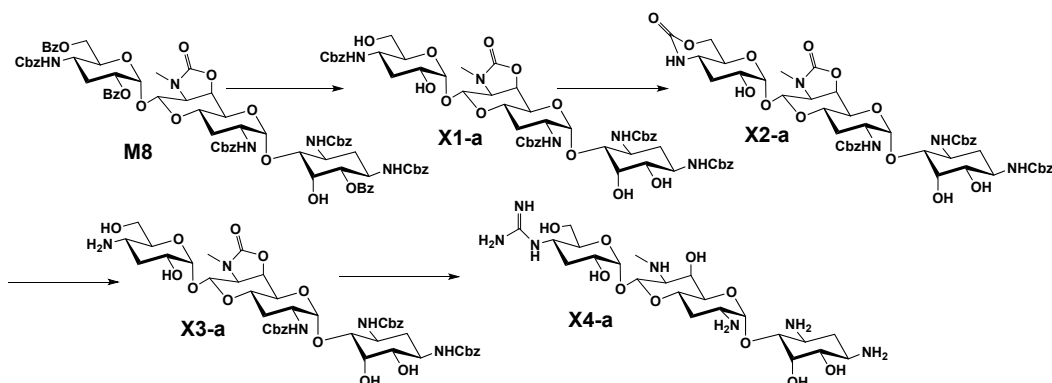
[0601]

MS (ESI) m/z : 626 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,87 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 2,03 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,42 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,57 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12,5Hz, H-2eq), 2,75 (3H, s, NCH₃), 4,42 (1H, dd, J = 4 y 8Hz, COCH(OH)), 4,56 (1H, ligeramente br t, J = ~3Hz, H-6'), 5,20 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,42 (1H, d, J = 4Hz, H-1') y 5,44 (1H, d, J = 4Hz, H-1'').

[0602]

Ejemplo 82: Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxi-5-epiapramicina (X1-a), 1,3,2'-tri-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-3''-desoxi-5-epiapramicina (X2-a), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxi-5-epiapramicina (X3-a) y 4''-deamino-3''-desoxi-5-epi-4''-guanidinoapramicina (X4-a)

[Quím. 113]



[0603]

Ejemplo 82-(i): Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxi-5-epiapramicina (X1-a)

El compuesto del título (X1-a) (1,08 g (95%)) se obtuvo mediante un
5 método similar al ejemplo 14-(v) con el uso de 1,47 g (1,05 mmol) del compuesto
del título (M8) del ejemplo 28-(i).

[0604]

MS (ESI) m/z: 1108 (M+Na)⁺.

[0605]

10 Ejemplo 82-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-3''-desoxi-5-epiapramicina (X2-a)

El compuesto del título (X2-a) (891 mg (96%)) se obtuvo mediante un
método similar al ejemplo 1-(ij) con el uso de 1,03 g (0,95 mmol) del compuesto
del título (X1-a) del ejemplo 82-(i) y 45 mg de NaH.

15 [0606]

MS (ESI) m/z: 1000 (M+Na)⁺.

[0607]

Ejemplo 82-(iii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxicarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-3''-desoxi-5-epiapramicina (X3-a)

20 El compuesto del título (X3-a) (881 mg (93% en forma de sal de TFA)) se
obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(iij) con el uso de 870 mg (0,89
mmol) del compuesto del título (X2-a) del ejemplo 82-(ii).

[0608]

MS (ESI) m/z: 974 (M+Na)⁺.

25 [0609]

Ejemplo 82-(iv): Síntesis de 4''-deamino-3''-desoxi-5-epi-4''-guanidinoapramicina (X4-a)

El compuesto del título (X4-a) (201 mg (47%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 10 con el uso de 800 mg (0,75 mmol en forma de sal de TFA) del compuesto del título (X3-a) del ejemplo 82-(iii) y 600 mg de reactivo de GOODMAN.

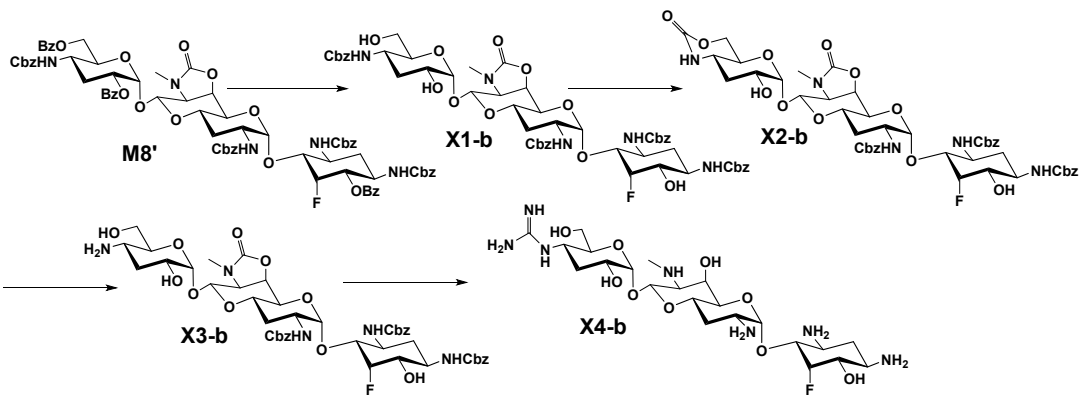
5 [0610]

MS (ESI) m/z: 566 (M+H)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,69 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,82 (1H, q, J = 12Hz, H-3''ax), 2,10 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,12 (1H, dt, J = 4, 4 y 12Hz, H-3''eq), 2,35 (1H, dt, J = 4, 4 y 12Hz, H-3'eq), 2,42 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,29 (1H, dd, J = 2,5 y 8,5Hz, H-7'), 4,44 (1H, ligeramente br t, J = ~2Hz, H-5), 4,49 (1H, ligeramente br t, J = ~2,5Hz, H-6'), 5,19 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,30 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1'') y 5,36 (1H, d, J = 4Hz, H-1').

[0611]

Ejemplo 83: Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3''-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramyicina (X1-b), 1,3,2'-tri-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-5,3''-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (X2-b), 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3''-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (X3-b) y 4''-deamino-5,3''-didesoxi-5-epi-5-fluoro-4''-guanidinoapramicina (X4-b)

20 [Quím. 114]



[0612]

Ejemplo 83-(i): Síntesis de 1,3,2',4''-tetrakis-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-

carbonil-5,3"-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (X1-b)

El compuesto del título (X1-b) (544 mg (96%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(v) con el uso de 722 mg (0,52 mmol) del compuesto del título (M8') del ejemplo 28-(i).

5 [0613]

MS (ESI) m/z: 1110 (M+Na)⁺.

[0614]

Ejemplo 83-(ii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4"-N,6"-O-carbonil-5,3"-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (X2-b)

10 El compuesto del título (X2-b) (451 mg (92%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(ii) con el uso de 500 mg (0,46 mmol) del compuesto del título (X1-b) del ejemplo 83-(i) y 22 mg de NaH.

[0615]

MS (ESI) m/z: 1002 (M+Na)⁺.

15 [0616]

Ejemplos 83-(iii): Síntesis de 1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-5,3"-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramicina (X3-b)

El compuesto del título (X3-b) (438 mg (91% forma de sal de TFA)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 1-(iii) con el uso de 440 mg (0,45 mmol) del compuesto del título (X2-b) del ejemplo 83-(ii).

20

[0617]

MS (ESI) m/z: 976 (M+Na)⁺.

[0618]

Ejemplo 83-(iv): Síntesis de 4"-deamino-5,3"-didesoxi-5-epi-5-fluoro-4"-

25 guanidinoapramicina (X4-b)

El compuesto del título (X4-b) (105 mg (50%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 10 con el uso de 400 mg (0,37 mmol en forma de sal de

TFA) del compuesto del título (X3-b) del ejemplo 83-(iii) y 600 mg de reactivo de GOODMAN.

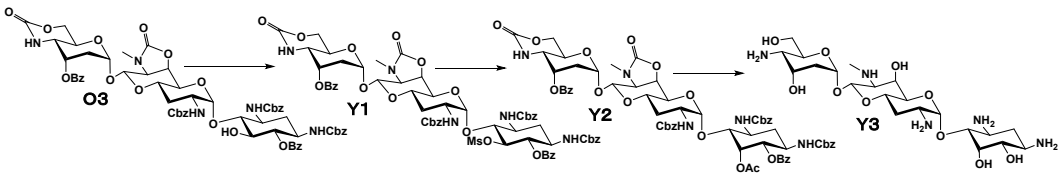
[0619]

MS (ESI) m/z: 568 (M+H)⁺; ¹H NMR (sal de TFA, 500 MHz, D₂O): δ 1,76 (1H, q, J = 12,5Hz, H-2ax), 1,81 (1H, q, J = 12Hz, H-3''ax), 2,02 (1H, q, J = 12Hz, H-3'ax), 2,12 (1H, dt, J = 4, 4 y 12Hz, H-3''eq), 2,35 (1H, dt, J = 4,5, 4,5 y 12Hz, H-3'eq), 2,47 (1H, dt, J = 4, 4 y 12,5Hz, H-2eq), 2,74 (3H, s, NCH₃), 3,30 (1H, dd, J = 3 y 8,5Hz, H-7'), 4,10 (1H, aparentemente dd, J = 11 y 26Hz, H-4), 4,49 (1H, ligeramente br t, J = ~2,5Hz, H-6'), 5,19 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,30 (1H, d, J = 3,5Hz, H-1''), 5,32 (1H, aparentemente d, J = 52Hz, H-5) y 5,43 (1H, d, J = 4Hz, H-1').

[0620]

Ejemplo 84: Síntesis de 6,3''-di-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2''-desoxi-3''-epi-5-O-mesilapramicina (Y1), 5-O-acetil-6,3''-di-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2''-desoxi-5,3''-diepiapramicina (Y2) y 2''-desoxi-5,3''-diepiapramicina (Y3)

[Quím. 115]



[0621]

Ejemplo 84-(i): Síntesis de 6,3''-di-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4''-N,6''-O-carbonil-2''-desoxi-3''-epi-5-O-mesilapramicina (Y1)

El compuesto del título (Y1) [1,05 g (99%)] se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 14-(i) con el uso de 1,00 g (0,84 mmol) del compuesto del título (O3) del ejemplo 33-(iii).

[0622]

MS (ESI) m/z: 1286 (M+Na)⁺.

[623]

Ejemplos 84-(ii): Síntesis de 5-O-acetil-6,3"-di-O-benzoil-1,3,2'-tris-N-(benziloxycarbonil)-7'-N,6'-O-carbonil-4"-N,6"-O-carbonil-2"-desoxi-5,3"-

5 diepiapramicina (Y2)

El compuesto del título (Y2) (732 mg (79%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 34-(iii) con el uso de 955 mg (0,76 mmol) del compuesto del título (Y1) del ejemplo 84-(i).

[0624]

10 MS (ESI) m/z: 1250 (M+Na)⁺.

[0625]

Ejemplos 84-(iii): Síntesis de 2"-desoxi-5,3"-diepiapramicina (Y3)

El compuesto del título (Y3) (77,5 mg (45%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo 27-(vii) con el uso de 400 mg (0,33 mmol) del
15 compuesto del título (Y2) del ejemplo 84-(ii).

[0626]

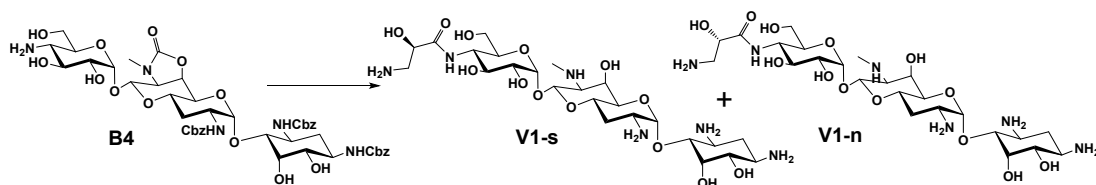
MS (ESI) m/z: 524 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,38 (1H, q, H-2_{ax}),
1,83 (1H, q, J = 12Hz, H-3'_{ax}), 2,15 (1H, dt, H-2_{eq}), 2,21-2,27 (1H, m, H-2"_{ax}), 2,28
(1H, dt, H-3'_{eq}), 3,08 (1H, dd, H-2"_{eq}), 4,18 (1H, t, H-3"), 4,31 (1H, q, H-3"), 4,53
20 (1H, t, H-5), 5,19 (1H, d, J = 8,5Hz, H-8'), 5,07 (1H, d, H-1"), 5,28 (1H, d, H-1') y 5,63
(1H,d, H-1").

[0627]

Ejemplo 85: Síntesis de 5-epi-4"-N-(D-isoseril)apramicina (V1-s)

[Quím. 116]

25



[0628]

El compuesto del título (V1-s) (22,5 mg (18%)) y el compuesto del título (V1-n) (20,8 mg (17%)) del ejemplo 74 se obtuvieron mediante un método similar al ejemplo 61 con el uso de 200 mg (0,20 mmol) del compuesto representado por la fórmula (B4) y 105 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de N-(ter-butoxicarbonil)-DL-isoserina.

[0629]

MS (ESI) m/z: 627 (M+1)⁺; ¹H NMR (25% ND₃-D₂O, 500 MHz): δ 1,33 (1H, q, H-2ax), 1,97 (1H, q, H-3'ax), 2,23 (1H, dt, H-3'eq), 2,36 (1H, dt, H-2eq), 2,61 (3H, s, 7'-NCH₃), 3,03 (1H, dd, CH₂(isoserilo)), 3,23 (1H, dd, CH₂(isoserilo)), 4,20 (1H, t, H-4''), 4,44 (1H, dd, CH(isoserilo)), 4,49 (1H, t, H-5), 5,13 (1H, d, H-8'), 5,23 (1H, d, H-1') y 5,63 (1H,d, H-1'').

[0630]

15 Ejemplo de ensayo 1

Actividad antibacteriana

Respecto de los compuestos representativos de un nuevo antibiótico aminoglucósido de la presente invención descrito en los ejemplos, se midió la concentración inhibidora mínima (MIC, µg/mL) para varias cepas de ensayo de bacterias con el uso de un método de dilución en placas de agar de acuerdo con el método descrito en la Japan Society of Chemotherapy. Los resultados se proporcionan en las Tablas de la 1 a la 6.

[0631]

[Tabla 1]

Nombre abreviado de la bacteria de ensayo ¹⁾ Abreviatura del compuesto ²⁾		A4- a	A4- b	A4- c	A4- d	A4- e	A4-f	A4- g	A4- h	A4-i	A4-j	A4- k	B5	B7	C6	C8	D2
S. aureus RN4220	Bacteria sensible	4	4	4	2	2	4	4	4	4	2	2	4	4	4	2	4
S. aureus RN4220/pMS520	MRSA	4	4	4	2	2	4	4	4	4	2	2	2	4	4	2	4
S. aureus MF490	MRSA	16	8	16	4	4	8	16	16	16	8	16	8	16	8	8	8
E. faecium ATCC19434		32	16	16	8	16	32	32	32	32	16	16	16	32	16	16	32
E. coli JM109/pMW218	Sensitive bacterium	2	2	1	1	1	1	2	2	1	1	0,5	1	1	1	1	2
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	Cepa productora de KPC	2	2	1	2	2	2	2	4	2	2	1	1	2	2	1	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	Cepa productora de NDM	2	2	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	1	1	2
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	16	8	32	4	4	32	32	16	16	8	8	8	8	8	8	8
S. marcescens TH-0447	Resistente a	8	8	8	8	8	16	16	16	16	8	8	8	16	8	8	8

S. marcescens GN6944	AMK Resistente a GM	8	8	8	4	8	8	16	8	8	4	4	8	8	4	4	4
P. aeruginosa PAO1	Bacteria sensible	8	4	16	4	4	16	16	8	8	4	8	4	4	4	4	4
P. aeruginosa PAO1/GN315	Resistente a AMK	8	8	16	4	4	16	16	16	16	8	8	4	8	4	4	4
P. aeruginosa MSC17707	Resistente a AMK	8	8	32	4	8	16	32	16	16	8	16	4	8	8	4	8
P. aeruginosa MSC01035	Resistente a ABK	8	8	16	8	8	16	32	16	16	8	16	4	8	8	8	4

1) El nombre de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: Acinetobacter baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Características de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. Bacteria sensible: cepas que muestran sensibilidad a los antibióticos, MRSA: Staphylococcus aureus resistente a meticilina, cepa productora de KPC: cepa productora de Klebsiella pneumoniae carbapenemase, cepa productora de NDM: cepa productora de Nueva Delhi metalo-β-lactamasa, MDRA: Acinetobacter resistente a múltiples fármacos, resistente a AMK: resistente a amikacina, resistente a GM: resistente a gentamicina, resistente a ABK: resistente a arbekacina.

2) Las abreviaturas del compuesto en esta tabla corresponden a las abreviaturas del compuesto del título en cada ejemplo de la descripción que se describe entre paréntesis.

[0632]

[Tabla 2]

Nombre abreviado de la bacteria de ensayo ¹⁾ Abreviatura del compuesto ²⁾		E3	F3	C11	G7	G8	H3	I3	J4	K4	L5	M7	M9	M10	N5	N7	N9
S. aureus RN4220	Bacteria sensible	8	8	8	4	8	4	8	8	2	2	2	1	2	2	2	2
S. aureus RN4220/pMS520	MRSA	8	8	8	8	8	4	8	4	2	1	1	2	2	2	2	2
S. aureus MF490	MRSA	16	32	16	16	32	8	32	16	8	4	4	4	8	4	8	8
E. faecium ATCC19434		64	64	32	16	32	16	32	32	8	8	16	8	8	8	16	16
E. coli JM109/pMW218	Bacteria sensible	4	8	2	1	2	2	4	2	1	1	0,5	1	0,5	1	1	1
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	Cepa productora de KPC	4	4	4	2	4	2	4	2	2	1	1	1	1	2	1	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	Cepa productora de NDM	4	4	4	4	4	2	4	2	1	1	1	1	1	2	1	1
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	16	16	16	8	16	8	16	32	16	8	8	4	8	8	8	8
S. marcescens TH-0447	Resistente a	16	16	16	8	16	8	32	16	8	4	8	4	8	8	8	8

S. marcescens GN6944	AMK Resistente a GM	16	16	16	8	16	8	16	16	4	4	4	4	4	4	4	8
P. aeruginosa PAO1	Bacteria sensible	16	16	16	8	8	8	16	8	8	4	4	2	4	4	4	4
P. aeruginosa PAO1/GN315	Resistente a AMK	16	16	16	8	16	8	32	8	8	4	4	4	4	4	4	4
P. aeruginosa MSC17707	Resistente a AMK	16	16	16	8	16	8	32	16	16	8	4	4	4	8	8	8
P. aeruginosa MSC01035	Resistente a ABK	16	32	32	16	16	8	64	16	16	8	4	4	4	8	8	8

1) El nombre de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: Acinetobacter baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Características de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. Bacteria sensible: cepas que muestran sensibilidad a los antibióticos, MRSA: Staphylococcus aureus resistente a metilicina, cepa productora de KPC: cepa productora de Klebsiella pneumoniae carbapenemasa, cepa productora de NDM: cepa productora de Nueva Delhi metalo-β-lactamasa, MDRA: Acinetobacter resistente a múltiples fármacos, resistente a AMK: resistente a amikacina, resistente a GM: resistente a gentamicina, resistente a ABK: resistente a arbekacina.

2) Las abreviaturas del compuesto en esta tabla corresponden a las abreviaturas del compuesto del título en cada ejemplo de la descripción que se describe entre paréntesis.

[0633][Tabla 3]

Nombre abreviado de la bacteria de ensayo ¹⁾ Abreviatura del compuesto ²⁾		O5	P4	Q4	R6	S1-a	S1-b	S1-c	S1-d	S1-e	S1-f	S1-g	S1-h	S1-i	S1-j	S1-k
S. aureus RN4220	Bacteria sensible	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	4	2	2	2	1
S. aureus RN4220/pMS520	MRSA	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1
S. aureus MF490	MRSA	4	4	4	8	8	4	4	4	4	8	8	8	4	4	4
E. faecium ATCC19434		8	16	8	16	32	8	8	16	4	16	16	16	4	8	16
E. coli JM109/pMW218	Bacteria sensible	0,5	2	0,5	1	1	0,5	1	1	0,5	1	1	1	1	0,5	0,5
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	Cepa productora de KPC	1	2	1	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	Cepa productora de NDM	0,5	2	1	1	1	1	1	1	0,5	1	2	1	2	1	1
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	4	8	8	8	8	4	8	8	4	8	4	8	4	4	8
S. marcescens TH-0447	Resistente a	4	8	4	8	8	8	8	8	4	8	8	8	8	4	8

S. marcescens GN6944	AMK Resistente a GM	2	8	4	4	4	4	8	4	4	4	8	8	4	4	4
P. aeruginosa PAO1	Bacteria sensible	2	4	4	8	4	4	4	2	4	4	4	4	2	2	8
P. aeruginosa PAO1/GN315	Resistente a AMK	2	4	4	8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8
P. aeruginosa MSC17707	Resistente a AMK	4	4	8	16	4	4	8	4	8	8	4	4	2	4	8
P. aeruginosa MSC01035	Resistente a ABK	4	8	8	16	4	4	8	4	8	8	8	8	4	4	8

1) El nombre de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: Acinetobacter baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Características de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. Bacteria sensible: cepas que muestran sensibilidad a los antibióticos, MRSA: Staphylococcus aureus resistente a metilicina, cepa productora de KPC: cepa productora de Klebsiella neumoniae carbapenemasa, cepa productora de NDM: cepa productora de Nueva Delhi metalo-β-lactamasa, MDRA: Acinetobacter resistente a múltiples fármacos, resistente a AMK: resistente a amikacina, resistente a GM: resistente a gentamicina, resistente a ABK: resistente a arbekacina.

2) Las abreviaturas del compuesto en esta tabla corresponden a las abreviaturas del compuesto del título en cada ejemplo de la descripción que se describe entre paréntesis.

[0634][Tabla 4]

Nombre abreviado de la bacteria de ensayo ¹⁾ Abreviatura del compuesto ²⁾		T2- a	T2- b	T2-c	T2- d	T2- e	S1-l	S1- m	S1- n	S1- o	S1- p	S1- q	U4- a	ABK ³⁾	AMK ³⁾	GM ³⁾
S. aureus RN4220	Bacteria sensible	2	4	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	0,5
S. aureus RN4220/pMS520	MRSA	1	4	2	1	0,5	1	2	2	1	1	1	1	1	64	0,5
S. aureus MF490	MRSA	8	8	8	4	2	8	8	8	2	2	4	4	64	>64	>64
E. faecium ATCC19434		8	16	8	4	4	16	16	8	8	4	4	4	8	32	8
E. coli JM109/pMW218	Bacteria sensible	0,5	1	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,25
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	Cepa productora de KPC	1	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	16	32	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	Cepa productora de NDM	1	2	1	2	0,5	0,5	1	1	0,5	1	0,5	0,5	>64	>64	>64
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	4	8	4	8	4	4	4	4	4	8	16	8	32	64	>64
S. marcescens TH-0447	Resistente a	4	8	8	8	4	4	4	4	4	8	4	4	64	>64	32

S. marcescens GN6944	AMK Resistente a GM	4	8	4	8	2	2	8	4	2	4	4	2	8	8	64
P. aeruginosa PAO1	Bacteria sensible	4	8	4	4	4	4	4	4	2	2	4	4	2	2	2
P. aeruginosa PAO1/GN315	Resistente a AMK	4	8	4	4	4	4	8	4	4	4	8	4	8	64	8
P. aeruginosa MSC17707	Resistente a AMK	4	8	4	8	4	4	8	8	4	4	8	8	4	32	8
P. aeruginosa MSC01035	Resistente a ABK	4	16	8	8	8	4	8	4	4	4	8	8	>64	>64	>64

1) El nombre de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: Acinetobacter baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Características de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. Bacteria sensible: cepas que muestran sensibilidad a los antibióticos, MRSA: Staphylococcus aureus resistente a meticilina, cepa productora de KPC: cepa productora de Klebsiella pneumoniae carbapenemase, cepa productora de NDM: cepa productora de Nueva Delhi metalo-β-lactamasa, MDRA: Acinetobacter resistente a múltiples fármacos, resistente a AMK: resistente a amikacina, resistente a GM: resistente a gentamicina, resistente a ABK: resistente a arbekacina.

2) Las abreviaturas del compuesto en esta tabla corresponden a las abreviaturas del compuesto del título en cada ejemplo de la descripción que se describe entre paréntesis.

3) Los compuestos en las tres columnas desde la columna más a la derecha son antibióticos existentes. El nombre común correspondiente de cada antibiótico es como sigue a continuación. ABK: arbekacina, AMK: amikacina, GM: gentamicina.

[0635][Tabla 5]

Nombre abreviado de la bacteria de ensayo ¹⁾ Abreviatura del compuesto ²⁾		V1-a	V1-b	V1-c	V1-d	V1-e	V1-f	V1-g	V1-h	V1-i	V1-j	V1-k	V1-l	V1-m	V1-n	V1-o
S. aureus RN4220	Bacteria sensible	4	2	4	4	8	8	4	4	2	2	4	4	2	2	1
S. aureus RN4220/pMS520	MRSA	4	2	4	4	8	8	2	4	2	2	4	4	2	2	1
S. aureus MF490	MRSA	16	8	16	16	32	32	8	8	8	4	8	8	8	8	4
E. faecium ATCC19434		32	16	32	64	64	64	32	32	16	8	16	32	16	16	8
E. coli JM109/pMW218	Bacteria sensible	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	0,5	0,5
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	Cepa productora de KPC	2	2	4	2	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	Cepa productora de NDM	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	8	8	8	8	16	8	8	8	4	8	8	8	8	8	4
S. marcescens TH-0447	Resistente a AMK	8	16	16	16	16	16	16	16	8	8	16	8	8	8	8

S. marcescens GN6944	Resistente a GM	8	8	8	8	8	16	8	8	8	8	8	8	8	8	4
P. aeruginosa PAO1	Bacteria sensible	4	4	16	4	8	4	4	16	2	2	4	4	2	2	2
P. aeruginosa PAO1/GN315	Resistente a AMK	4	4	8	8	8	8	4	8	4	4	4	4	4	4	2
P. aeruginosa MSC17707	Resistente a AMK	8	4	8	8	8	8	4	4	2	2	4	4	2	2	2
P. aeruginosa MSC01035	Resistente a ABK	4	4	8	8	8	8	4	4	4	4	8	8	4	4	4

1) El nombre de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: Acinetobacter baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Características de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. Bacteria sensible: cepas que muestran sensibilidad a los antibióticos, MRSA: Staphylococcus aureus resistente a meticilina, cepa productora de KPC: cepa productora de Klebsiella pneumoniae carbapenemase, cepa productora de NDM: cepa productora de Nueva Delhi metalo-β-lactamasa, MDRA: Acinetobacter resistente a múltiples fármacos, resistente a AMK: resistente a amikacina, resistente a GM: resistente a gentamicina, resistente a ABK: resistente a arbekacina.

2) Las abreviaturas del compuesto en esta tabla corresponden a las abreviaturas del compuesto del título en cada ejemplo de la descripción que se describe entre paréntesis.

[0636][Tabla 6]

Nombre abreviado de la bacteria de ensayo ¹⁾ Abreviatura del compuesto ²⁾		V1-p	V1-q	V1-r	V1-s	W2-a	W2-b	X4-a	X4-b	Y3	ABK ³⁾	AMK ³⁾	GM ³⁾
S. aureus RN4220	Bacteria sensible	1	1	1	1	1	4	1	1	2	1	2	0,5
S. aureus RN4220/pMS520	MRSA	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	64	0,5
S. aureus MF490	MRSA	4	4	4	4	4	16	4	4	4	64	>64	>64
E. faecium ATCC19434		8	8	8	16	8	32	8	8	8	8	32	8
E. coli JM109/pMW218	Bacteria sensible	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	0,25
K. pneumoniae ATCC BAA-1705	Cepa productora de KPC	1	1	1	0,5	1	2	1	1	2	16	32	2
K. pneumoniae ATCC BAA-2146	Cepa productora de NDM	1	1	1	1	1	2	1	1	2	>64	>64	>64
A. baumannii ATCC BAA-1710	MDRA	4	4	4	4	8	8	4	16	8	32	64	>64
S. marcescens TH-0447	Resistente a	8	8	8	8	4	16	4	4	8	64	>64	32

S. marcescens GN6944	AMK Resistente a GM	4	4	8	4	4	8	4	4	4	8	8	64
P. aeruginosa PAO1	Bacteria sensible	2	2	2	1	4	2	4	4	4	2	2	2
P. aeruginosa PAO1/GN315	Resistente a AMK	4	4	2	2	4	4	4	8	8	8	64	8
P. aeruginosa MSC17707	Resistente a AMK	2	2	2	2	8	4	8	8	8	4	32	8
P. aeruginosa MSC01035	Resistente a ABK	4	4	4	4	4	4	8	16	16	>64	>64	>64

1) El nombre de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, E. coli: Escherichia coli, K. pneumonia: Klebsiella pneumonia, A. baumannii: Acinetobacter baumannii, S. marcescens: Serratia marcescens, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

1) Características de cada bacteria de ensayo es como sigue a continuación. Bacteria sensible: cepas que muestran sensibilidad a los antibióticos, MRSA: Staphylococcus aureus resistente a meticilina, cepa productora de KPC: cepa productora de Klebsiella pneumoniae carbapenemase, cepa productora de NDM: cepa productora de Nueva Delhi metalo-β-lactamasa, MDRA: Acinetobacter resistente a múltiples fármacos, resistente a AMK: resistente a amikacina, resistente a GM: resistente a gentamicina, resistente a ABK: resistente a arbekacina.

2) Las abreviaturas del compuesto en esta tabla corresponden a las abreviaturas del compuesto del título en cada ejemplo de la descripción que se describe entre paréntesis.

3) Los compuestos en las tres columnas desde la columna más a la derecha son antibióticos existentes. El nombre común correspondiente de cada antibiótico es como sigue a continuación. ABK: arbekacina, AMK: amikacina, GM: gentamicina.

[0637]

Los resultados en las Tablas 1 a 6 mostraron que los compuestos de la presente invención tienen actividades antibacterianas tanto frente a bacterias gram-positivas como gram-negativas. Asimismo, se demostró que los compuestos de la presente invención

5 tienen fuertes actividades antimicrobianas frente a cepas resistentes o poco sensibles a *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa* que son resistentes o poco sensibles a los antibióticos existentes tales como arbekacina (ABK), amikacina (AMK) y gentamicina (GM).