

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 992**

51 Int. Cl.:

C07H 15/234 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2007** **E 07744596 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015** **EP 2036917**

54 Título: **Antibiótico aminoglucósido novedoso**

30 Prioridad:

02.06.2006 JP 2006155062

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.02.2016

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (50.0%)
4-16, KYOBASHI 2-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 104-8002, JP y
MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH
FOUNDATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KOBAYASHI, YOSHIHIKO;
AKIYAMA, YOSHIHISA;
MURAKAMI, TAKESHI;
MINOWA, NOBUTO;
TSUSHIMA, MASAKI;
HIRAIWA, YUKIKO;
MURAKAMI, SHOICHI;
ABE, MITSUHIRO;
SASAKI, KAZUSHIGE;
HOSHIKO, SHIGERU;
MIYAKE, TOSHIAKI;
TAKAHASHI, YOSHIAKI y
IKEDA, DAISHIRO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 557 992 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antibiótico aminoglucósido novedoso

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a antibióticos aminoglucósidos novedosos caracterizados en que son eficaces contra bacterias que inducen enfermedades infecciosas clínicamente graves, particularmente contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM), y tienen un bajo nivel de nefrotoxicidad. La presente invención también se refiere a intermedio novedosos útiles para la producción de los antibióticos aminoglucósidos.

15 Antecedentes técnicos

En los últimos años, han aparecido bacterias resistentes a fármacos resistentes a agentes antimicrobianos usados para el tratamiento de enfermedades infecciosas, y el tratamiento de enfermedades infecciosas inducidas por las bacterias resistentes se ha convertido en un problema principal en la práctica clínica. En particular, SARM se conoce como una de las principales bacterias resistentes a fármacos, que se propaga rápidamente mediante infección hospitalaria e induce enfermedades infecciosas clínicamente graves, y el desarrollo de agentes terapéuticos para las enfermedades infecciosas se ha hecho enérgicamente.

25 Los antibióticos aminoglucósidos tienen un amplio espectro antimicrobiano desde bacterias gram positivas a bacterias gram negativas y tienen poder de esterilización potente. Según esto, se espera que los antibióticos aminoglucósidos funcionen como medicamentos prometedores que puedan superar varias bacterias resistentes incluyendo SARM, y se han llevado a cabo estudios sobre los derivados de forma continua.

30 Por ejemplo, *Journal of Antibiotics*, Vol. 24, 1971, p. 485 divulga que se podrían sintetizar varios derivados de kanamicina, que es un antibiótico aminoglucósido, y se pudo descubrir 3',4'-desoxikanamicina B (dibecacina) de los derivados de kanamicina. La dibecacina se usa mucho como un agente quimioterapéutico eficaz para bacterias resistentes desde 1975.

35 *Journal of Antibiotics*, Vol. 26, 1973, p. 412 divulga (S)-1-N-(4-amino-2-hidroxi-butiril)dibecacina (arbecacina) obtenida acilando el grupo amino en la posición 1 de dibecacina con un ácido aminohidroxi-butírico. Además, la publicación de patente japonesa No. 10719/1988 divulga un proceso de producción de arbecacina.

40 La arbecacina se ha usado como un agente terapéutico para enfermedades infecciosas por SARM desde el final de 1990. Se sabe que la arbecacina tiene un amplio espectro antimicrobiano desde bacterias gram positivas incluyendo SARM a bacterias gram negativas incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Han pasado diez años o más desde que la arbecacina se ha usado como un agente terapéutico para enfermedades infecciosas por SARM. A pesar de este hecho, no hay artículos sobre una resistencia severamente aumentada. Por otra parte, *JAPANESE SOCIETY OF CHEMOTHERAPY*, Vol. 50, 2002, p. 494 describe que algunos SARM clínicamente aislados han disminuido la sensibilidad a arbecacina.

45 Se han llevado a cabo estudios en varios análogos de arbecacina de forma continua. Por ejemplo, el documento WO 2005/070945 divulga que un grupo de compuestos, caracterizados en que la configuración estérica del sitio correspondiente a la posición 5 de arbecacina se ha invertido y se han introducido varios sustituyentes, tienen actividad antimicrobiana contra SARM.

50 Por otra parte, la nefrotoxicidad se conoce, desde hace mucho, como un efecto secundario de antibióticos aminoglucósidos. También hay un artículo sobre la influencia clínica de arbecacina (patente japonesa accesible al público No. 164696/1980) sobre el riñón (*JAPANESE SOCIETY OF CHEMOTHERAPY*, Vol. 51, 2003, p. 717).

55 En el objeto No. F-716 en la 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2004), los presentes inventores describen, respecto a un análogo de arbecacina (compuesto No. TS2037: 5,4"-diepiarbecacina) descrito en el documento WO 2005/070945, los resultados de la evaluación de la nefrotoxicidad usando células epiteliales de túbulo urinario proximal del riñón de cerdos y usando β -N-acetil-D-glucosaminidasa (de aquí en adelante denominada "NAG") como un índice. Los resultados muestran que la nefrotoxicidad del análogo de arbecacina es mayor que la de arbecacina.

60 Hasta ahora se han hecho estudios en varios métodos para reducir la nefrotoxicidad de antibióticos aminoglucósidos. El uso combinado de un antibiótico aminoglucósido y un compuesto para reducir la nefrotoxicidad se describe como uno de tales métodos. Por ejemplo, se sabe que la fosfomicina reduce la nefrotoxicidad de algunos antibióticos aminoglucósidos. Además, en un ensayo usando ratas, hay un artículo que el uso combinado de fosfomicina y arbecacina reduce la nefrotoxicidad (*The Japanese Journal of Antibiotics*, Vol. 47, 1994, p. 664).

Recientemente se ha estudiado un método usando el denominado TDM (seguimiento de fármaco terapéutico), en el que se produce un alto nivel de efecto terapéutico al tiempo que se suprime el efecto secundario haciendo un plan de administración de medicina basado en farmacocinética y farmacodinámica. Por ejemplo, hay un artículo de que TDM también se utiliza para el tratamiento anti-SARM con arbecacina (JAPANESE SOCIETY OF CHEMOTHERAPY, Vol. 51, 2003, p. 717).

Cuando los antibióticos aminoglucósidos convencionales, que se usan clínicamente, se usan solos, sin embargo, aún se requiere reducir la nefrotoxicidad mientras que se mantiene un amplio espectro antimicrobiano y potente actividad antimicrobiana contra bacterias, que inducen enfermedades infecciosas graves, incluyendo SARM. Según esto, en antibióticos aminoglucósidos, se ha deseado el desarrollo de un compuesto novedoso que tenga un amplio espectro antimicrobiano y potente poder esterilizador, y al mismo tiempo, que tenga un bajo nivel de nefrotoxicidad. Además, para los antibióticos aminoglucósidos convencionales, la aparición de bacterias resistentes al fármaco se ha convertido en un problema, y aún se requieren compuestos, que tienen excelente actividad antimicrobiana también contra las bacterias resistentes al fármaco. Además, cuando se considera la producción de antibióticos excelentes, los estudios sobre la producción estable de los antibióticos también son un asunto crítico.

Compendio de la invención

Los presentes inventores han tenido éxito ahora en producir compuestos novedosos representados por la fórmula (Ia) que tiene un amplio espectro antimicrobiano y excelente actividad antimicrobiana así como un bajo nivel de nefrotoxicidad. Los presentes inventores han encontrado además que el compuesto novedoso tiene un alto nivel de actividad antimicrobiana contra cepas encontradas en SARM aisladas clínicamente, que poseen un bajo nivel de sensibilidad contra arbecacina.

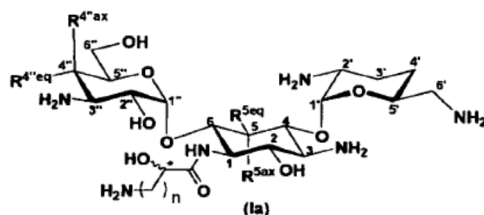
Los presentes inventores han encontrado además un proceso de producción útil para la producción estable de los compuestos novedosos, y un intermedio importante para la producción de los compuestos novedosos.

La presente invención se ha hecho basada en tal descubrimiento.

Según esto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que tienen un amplio espectro antimicrobiano y excelente actividad antimicrobiana así como un bajo nivel de nefrotoxicidad, e intermedios sintéticos para los compuestos.

Según la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (Ia) o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con *, o sus sales o solvatos farmacológicamente aceptables.

[Fórmula química 1]



en donde

R^{5ax} y R^{5eq} , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo,

$R^{4''ax}$ y $R^{4''eq}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo,

n es un número entero de 1 a 4, y

la configuración del átomo de carbono marcado con * representa R o S.

Además, según la presente invención, se proporciona un intermedio útil para la síntesis del compuesto representado por la fórmula (Ia).

El compuesto representado por la fórmula (Ia) según la presente invención muestra un amplio espectro antimicrobiano y excelente actividad antimicrobiana y puede producir el evitar la nefrotoxicidad grave. Además, el compuesto representado por la fórmula (Ia) también puede mostrar excelente actividad antimicrobiana contra SARM que tienen un bajo nivel de sensibilidad contra arbecacina. El hecho de que la nefrotoxicidad del compuesto

representado por la fórmula (Ia) sea menor que la de arbecacina, es ventajoso en la aplicación del compuesto, por ejemplo, a pacientes que padecen enfermedades infecciosas. Según esto, el compuesto representado por la fórmula (Ia) según la presente invención se puede utilizar ventajosamente en el tratamiento de enfermedades infecciosas incluyendo SARM. Además, el compuesto representado por la fórmula (Ia) se puede suministrar establemente a través de compuestos representados por la fórmula (Xa), (Xb), o (XXV) que se describirán después, y se puede utilizar ventajosamente como un agente terapéutico para enfermedades infecciosas.

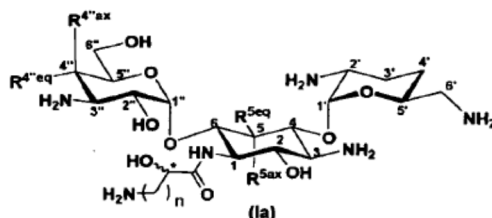
Descripción detallada de la invención

El término "alquilo" como se usa en el presente documento como un grupo o una parte de un grupo significa alquilo de cadena lineal, cadena ramificada o cíclico a menos que se especifique de otra manera. El término "arilo" significa fenilo o naftilo a menos que se especifique de otra manera. El término "arilalquilo" significa alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por arilo.

Compuestos representados por la fórmula (Ia)

Es una característica de los compuestos representados por la fórmula (Ia) tener un grupo hidroxilo en su posición 2.

[Fórmula química 2]



El compuesto que tiene la estructura anterior posee un bajo nivel de nefrotoxicidad y, al mismo tiempo, posee un amplio espectro antimicrobiano de bacterias gram positivas incluyendo SARM a bacterias gram negativas incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y excelente actividad antimicrobiana.

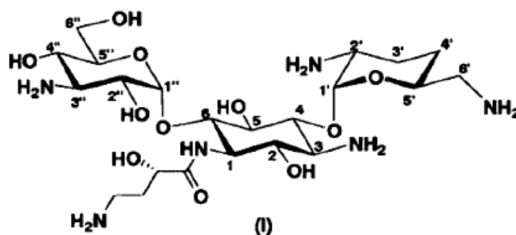
En los compuestos representados por la fórmula (Ia) en una forma de realización preferida de la presente invención, R^{5ax} y R^{5eq} , son diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo, y R^{4ax} y R^{4eq} son diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

En los compuestos representados por la fórmula (Ia), n es preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente de 1 a 2.

Además, en los compuestos representados por la fórmula (Ia) en una forma de realización preferida de la presente invención, la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 es ecuatorial. Según esto, en los compuestos representados por la fórmula (Ia) en la forma de realización anterior, R^{5ax} representa un átomo de hidrógeno, y R^{5eq} representa hidroxilo. En los compuestos representados por la fórmula (Ia) en una forma de realización más preferida de la presente invención, R^{4ax} y R^{4eq} son diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

En una forma de realización más preferida de la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacológicamente aceptables.

[Fórmula química 3]



Además, en los compuestos representados por la fórmula (Ia) en otra forma de realización de la presente invención, la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 es axial. Según esto, en los compuestos representados por la fórmula (Ia) en la forma de realización anterior, R^{5ax} representa hidroxilo, y R^{5eq} representa un átomo de hidrógeno. En los compuestos representados por la fórmula (Ia) en una forma de realización más preferida de la presente invención, R^{4ax} y R^{4eq} son diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

Los compuestos representados por la fórmula (Ia) pueden existir como una sal. Los ejemplos de tales sales incluyen sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen halhidratos tal como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos, sales de ácidos inorgánicos tales como sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, y carbonatos, sales de ácidos carboxílicos tal como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido hidroxiaacético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido butírico, ácido maleico, ácido propiónico, ácido fórmico, y ácido málico, sales de aminoácidos tal como ácido alginico, ácido aspártico, y ácido glutámico, y sales de ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Son preferidas sales de ácidos inorgánicos tal como sulfatos.

Los compuestos representados por la fórmula (Ia) o sus sales farmacológicamente aceptables pueden existir como sus solvatos. Los solvatos preferidos incluyen hidratos y etanolatos.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos representados por la fórmula (Ia) pueden estar en la forma de una mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con *, y la presente invención incluye también esta forma de realización.

Intermedios sintéticos

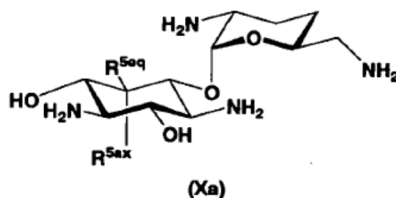
Los compuestos representados por la fórmula (Ia) se pueden producir por los siguientes dos procesos. Según estos procesos, los compuestos representados por la fórmula (Ia) se pueden producir ventajosamente mediante intermedios sintéticos que se describirán después.

Intermedios sintéticos en el primer proceso de producción

En el primer proceso de producción según la presente invención, los compuestos representados por la fórmula (Xa) y la fórmula (Xb) se usan como intermedios sintéticos.

Según esto, en una forma de realización de la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula (Xa).

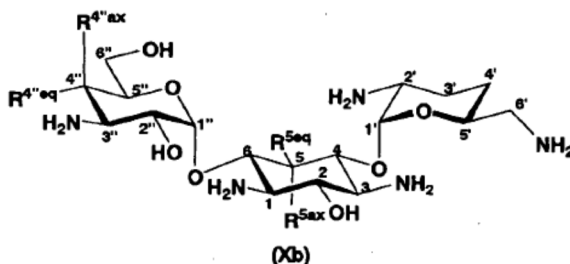
[Fórmula química 4]



en donde R^{5ax} y R^{5eq} son diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

En otra forma de realización de la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula (Xb).

[Fórmula química 5]



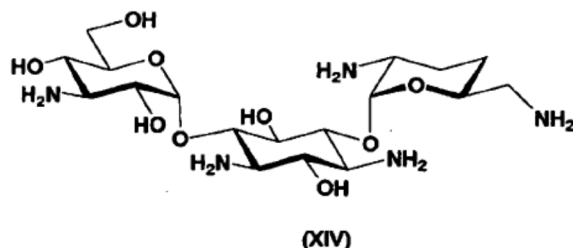
en donde R^{5ax} y R^{5eq} son diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo, y

$R^{4'ax}$ y $R^{4'eq}$ son diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

En una forma de realización preferida de la presente invención, los compuestos representados por la fórmula (Xb) son compuestos representados por la fórmula (XIV).

[Fórmula química 6]

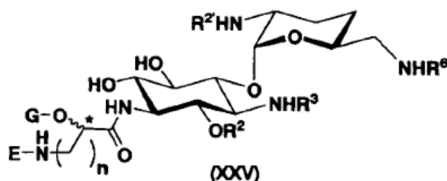
5



Intermedios sintéticos en el segundo proceso de producción según la invención

- 10 En el segundo proceso de producción según la presente invención, los compuestos representados por la fórmula (XXV) o sus mezclas de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con * se usan como intermedios sintéticos. En los compuestos representados por la fórmula (XXV) en este proceso de producción, la configuración
- 15 estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 es ecuatorial. Según esto, el segundo proceso de producción es adecuado para la producción de compuestos que están representados por la fórmula (Ia) y cuya configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 es ecuatorial.

[Fórmula química 7]



- 20 en donde R^2 y G representan un grupo protector para grupo hidroxilo; R^3 , R^2 , R^6 y E representan un grupo protector para grupo amino; n es un número entero de 1 a 4; y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * represente R o S.

- 25 En los compuestos representados por la fórmula (XXV) en una forma de realización más preferida de la presente invención

R^2 representa aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido,

- 30 R^3 , R^2 , y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, representan

alquilsulfonilo de C1-6 opcionalmente sustituido,
arilsulfonilo opcionalmente sustituido, o
alquiloxicarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido,

- 35 E representa alquiloxicarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido, y

G representa un átomo de hidrógeno,
alquilcarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido, o
arilcarbonilo opcionalmente sustituido.

- 40 En los compuestos representados por la fórmula (XXV), el grupo aril-alquilo de C1-3 representado por R^2 es preferiblemente aril-alquilo de C1-2, más preferiblemente bencilo.

- 45 Uno o más átomos de hidrógeno en el grupo aril-alquilo de C1-3 representado por R^2 están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por metoxi o nitro. Los ejemplos específicos de aril-alquilo de C1-3 sustituido incluyen metoxibencilo o nitrobencilo.

- 50 En los compuestos representados por la fórmula (XXV), el grupo alquilsulfonilo de C1-6 representado por R^3 , R^2 , o R^6 es preferiblemente alquilsulfonilo de C1-3, más preferiblemente metanosulfonilo.

- Uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilsulfonilo de C1-6 representado por R^3 , R^2 , o R^6 están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por fenilo opcionalmente sustituido (fenilo o toliilo). Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo de C1-6 sustituido incluyen bencilsulfonilo o toluenosulfonilo.
- 5 Uno o más átomos de hidrógeno en el grupo arilsulfonilo representado por R^3 , R^2 , o R^6 están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por metilo. Los ejemplos específicos de grupos arilsulfonilo opcionalmente sustituidos incluyen bencilsulfonilo o toluenosulfonilo.
- 10 En los compuestos representados por la fórmula (XXV), preferiblemente el grupo alquiloxicarbonilo de C1-6 representado por R^3 , R^2 , o R^6 es alquiloxicarbonilo de C1-4, más preferiblemente metoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo.
- 15 Uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquiloxicarbonilo de C1-6 representado por R^3 , R^2 , o R^6 están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, metoxifenilo, o nitrofenilo). Los ejemplos específicos de grupos alquiloxicarbonilo de C1-6 sustituidos incluyen benciloicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, p-metoxibenciloicarbonilo o p-nitrobenciloicarbonilo.
- 20 En los compuestos representados por la fórmula (XXV), los grupos alquiloicarbonilo de C1-6 representados por E es preferiblemente alquiloicarbonilo de C1-3, más preferiblemente metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, aún más preferiblemente metoxicarbonilo.
- 25 Uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquiloicarbonilo de C1-6 representado por E están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, metoxifenilo, o nitrofenilo). Según esto, los ejemplos específicos del grupo alquiloicarbonilo de C1-6 sustituido por fenilo opcionalmente sustituido incluyen benciloicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, p-metoxibenciloicarbonilo o p-nitrobenciloicarbonilo.
- 30 En los compuestos representados por la fórmula (XXV), el grupo alquilcarbonilo de C1-6 representado por G es preferiblemente alquilcarbonilo de C1-3, más preferiblemente acetilo.
- 35 Uno o más hidrógenos en el grupo alquilcarbonilo de C1-3 representado por G están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o flúor, y los ejemplos específicos del grupo alquilcarbonilo de C1-3 sustituido incluyen tricloroacetilo y trifluoroacetilo.
- 40 En los compuestos representados por la fórmula (XXV), el grupo arilcarbonilo representado por G es preferiblemente benzoilo.
- 45 Uno o más átomos de hidrógeno en el grupo arilcarbonilo representado por G están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por fenilo, un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o flúor, nitro o metoxi. Los ejemplos específicos del grupo arilcarbonilo sustituido incluyen p-fenilbenzoilo, p-bromobenzoilo, p-nitrobenzoilo, y p-metoxibenzoilo.
- 50 En los compuestos representados por la fórmula (XXV), el grupo aril-alquilo de C1-3 representado por G es preferiblemente aril-alquilo de C1-2, más preferiblemente bencilo o trifenilmetilo.
- 45 Además, uno o más átomos de hidrógeno en el grupo aril-alquilo de C1-3 representado por G están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por metoxi. Los ejemplos específicos del grupo aril-alquilo de C1-3 sustituido incluyen p-metoxibencilo.
- 50 En los compuestos representados por la fórmula (XXV), n es de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2.
- 55 En los compuestos representados por la fórmula (XXV) en una forma de realización más preferida de la presente invención,
- R^2 representa aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido por metoxi o nitro,
- R^3 , R^2 , y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, representan
- 60 alquilsulfonilo de C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido por metilo, o alquiloicarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido,
- E representa alquiloicarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido, y
- 65 G representa un átomo de hidrógeno, alquilcarbonilo de C1-6,

arilcarbonilo, o
aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido por metoxi.

5 En los compuestos representados por la fórmula (XXV) en una forma de realización preferida adicional de la presente invención,

R^2 representa aril-alquilo de C1-2 opcionalmente sustituido por metoxi o nitro,

10 R^3 , $R^{2'}$, y $R^{6'}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan

alquilsulfonilo de C1-3 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido,
arilsulfonilo opcionalmente sustituido por metilo, o
alquiloxicarbonilo de C1-4 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido,

15 E representa alquiloxicarbonilo de C1-4 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido, y

G representa un átomo de hidrógeno,
alquilcarbonilo de C1-3,
arilcarbonilo, o

20 aril-alquilo de C1-2 opcionalmente sustituido por metoxi.

En los compuestos representados por la fórmula (XXV) en una forma de realización preferida adicional de la presente invención,

25 R^2 representa aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido,

todos de R^3 , $R^{2'}$, $R^{6'}$ y E representan alquiloxicarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido, y

30 G representa aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido.

En los compuestos representados por la fórmula (XXV) en una forma de realización preferida adicional de la presente invención,

35 R^2 representa aril-alquilo de C1-2 opcionalmente sustituido,

todos de R^3 , $R^{2'}$, $R^{6'}$ y E representan alquiloxicarbonilo de C1-4 opcionalmente sustituido, y

G representa aril-alquilo de C1-2 opcionalmente sustituido.

40 En los compuestos representados por la fórmula (XXV) en una forma de realización preferida adicional de la presente invención,

R^2 representa aril-alquilo de C1-2 opcionalmente sustituido por metoxi o nitro,

45 todos de R^3 , $R^{2'}$, $R^{6'}$ y E representan alquiloxicarbonilo de C1-4 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido por metoxi o nitro, y

G representa aril-alquilo de C1-2 opcionalmente sustituido por metoxi.

50 En los compuestos representados por la fórmula (XXV) en otra forma de realización de la presente invención,

R^2 representa bencilo, metoxibencilo o nitrobencilo,

55 R^3 , $R^{2'}$, y $R^{6'}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan

metanosulfonilo, bencilsulfonilo,
p-toluenosulfonilo,
benciloixicarbonilo, terc-butoixicarbonilo, p-metoxibenciloixicarbonilo, o p-nitrobenciloixicarbonilo,

60 E representa benciloixicarbonilo, y

G representa un átomo de hidrógeno,
acetilo,
benzoilo,

65 bencilo, p-metoxibencilo, o trifenilmetilo.

En los compuestos representados por la fórmula (XXV) en una forma de realización más preferida de la presente invención,

R^2 representa bencilo, metoxibencilo o nitrobencilo,

todos de R^3 , $R^{2'}$, $R^{6'}$ y E representan benciloxycarbonilo, y

G representa bencilo.

Proceso de producción

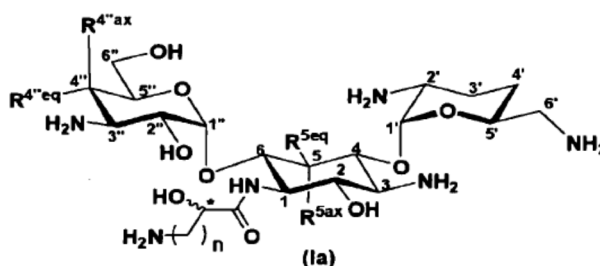
En la presente invención, por ejemplo, se pueden mencionar los siguientes dos procesos de producción para compuestos representados por la fórmula (Ia).

Primer proceso de producción

En el primer proceso de producción según la presente invención, los compuestos representados por la fórmula (Xa) y la fórmula (Xb) se usan como intermediarios sintéticos.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (Ia):

[Fórmula química 8]



en donde

R^{5ax} y R^{5eq} , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo,

$R^{4''ax}$ y $R^{4''eq}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo,

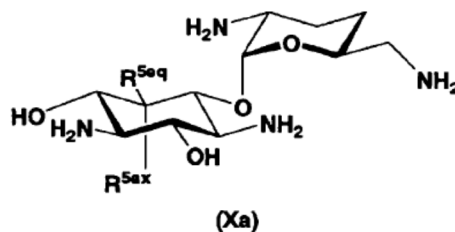
n es un número entero de 1 a 4, y

la configuración del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

el proceso comprende los pasos de

introducir grupos protectores en grupos amino en un compuesto representado por la fórmula (Xa):

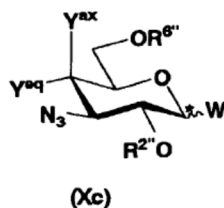
[Fórmula química 9]



en donde R^{5ax} y R^{5eq} son como se ha definido en la fórmula (Ia),

hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (Xa) con un compuesto representado por la fórmula (Xc):

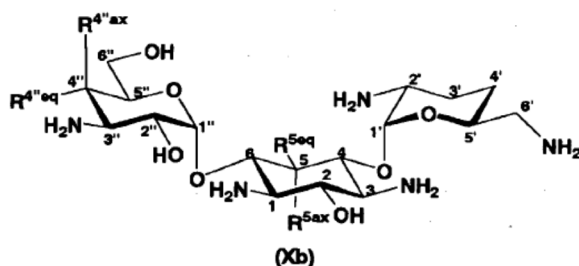
[Fórmula química 10]



5 en donde W representa un grupo saliente; Y^{ax} e Y^{eq} , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo - $OR^{4''}$ o un átomo de hidrógeno; $R^{2''}$, $R^{4''}$ y $R^{6''}$ representan un grupo protector para grupo hidroxilo, y la configuración del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

10 eliminar los grupos protectores del compuesto resultante y convertir un grupo azido en el compuesto a un grupo amino para dar un compuesto representado por la fórmula (Xb):

[Fórmula química 11]

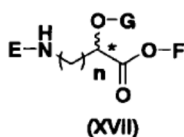


15 en donde R^{5ax} , R^{5eq} , $R^{4''ax}$ y $R^{4''eq}$ son como se ha definido en la fórmula (Ia),

20 opcionalmente introducir grupos protectores en grupos funcionales diferentes de grupos amino en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (Xb),

hacer reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula (XVII):

[Fórmula química 12]



25 en donde E representa un grupo protector para grupo amino; G representa un grupo protector para grupo hidroxilo; F representa un átomo de hidrógeno o un grupo activador de ácido carboxílico; n es un número entero de 1 a 4; y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S, y

eliminar los grupos protectores del compuesto resultante para dar el compuesto representado por la fórmula (Ia).

35 En el primer proceso de producción según la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (XVII) puede ser una mezcla de enantiómeros con respecto al átomo de carbono marcado con *. Según esto, según el primer proceso de producción, se puede producir una mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con * en el compuesto representado por la fórmula (Ia). La presente invención incluye esta forma de realización también.

40 En el primer proceso de producción de la presente invención, preferiblemente, existe hidroxilo en las posiciones 5 y 4'' en el compuesto representado por la fórmula (Ia). Según esto, en el primer proceso de producción de la presente invención en una forma de realización preferida de la presente invención, R^{5ax} y R^{5eq} , que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo; $R^{4''ax}$ y $R^{4''eq}$, que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

Según el primer proceso de producción de la presente invención, en el compuesto representado por la fórmula (Ia), cuando existe hidroxilo en la posición 5, la configuración estérica del grupo hidroxilo puede ser ecuatorial. Según esto, en el primer proceso de producción de la presente invención en otra forma de realización preferida de la presente invención, R^{5ax} representa un átomo de hidrógeno y R^{5eq} representa hidroxilo.

Según el primer proceso de producción de la presente invención, en el compuesto representado por la fórmula (Ia), cuando existe hidroxilo en la posición 5, la configuración estérica del grupo hidroxilo puede ser axial. Según esto, en el primer proceso de producción de la presente invención en otra forma de realización preferida de la presente invención, R^{5ax} representa hidroxilo y R^{5eq} representa un átomo de hidrógeno.

Según el primer proceso de producción de la presente invención, preferiblemente, el grupo protector introducido en el grupo amino del compuesto representado por la fórmula (Xa) se introduce en la posición 1, 3, 2' y 6' del compuesto representado por la fórmula (Xa). Tales grupos protectores incluyen, por ejemplo, los grupos protectores representados por R^3 , R^2 , y R^6 en el compuesto representado por la fórmula (XXV), o grupos protectores representados por R^1 , R^3 , R^2 , y R^6 en el esquema 2 que se describirá posteriormente. Más específicamente, los grupos protectores introducidos en el grupo amino en las posiciones 1, 3, 2' y 6' de compuesto representado por la fórmula (Xa) son preferiblemente grupos protectores comúnmente usados en química orgánica sintética, por ejemplo, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, o alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente, alquilsulfonilo de C1-6 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido o alquiloxicarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido, aún más preferiblemente, alquilsulfonilo de C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido por metilo o alquiloxicarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente alquilsulfonilo de C1-3 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido por metilo o alquiloxicarbonilo de C1-4 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido, aún más preferiblemente, metanosulfonilo, bencilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, benciloxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo o p-nitrobenciloxycarbonilo. Más preferido es p-toluenosulfonilo o benciloxycarbonilo.

El grupo protector introducido en un grupo funcional diferente del grupo amino en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (Xb) preferiblemente se introduce en el grupo amino en las posiciones 2', 6' y 3" del compuesto representado por la fórmula (Xb). El grupo protector introducido en las posiciones 2' y 6' es el mismo que el grupo protector introducido en las posiciones 2' y 6' del compuesto representado por la fórmula (Xa). El grupo protector introducido en el grupo amino en la posición 3" es el mismo que $R^{3"}$ mostrado en el esquema 3 que se describirá posteriormente. Tales grupos protectores se pueden ser iguales que los usados comúnmente en química orgánica sintética, preferiblemente alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente alquilcarbonilo de C1-3 opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, aún más preferiblemente trifluoroacetilo.

En los compuestos representados por la fórmula (Xc), el grupo saliente representado por W es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, alquiltio o ariltio, más preferiblemente un átomo de halógeno, alquiltio de C1-3 o ariltio, aún más preferiblemente bromo o feniltio.

El grupo protector para hidroxilo representado por $R^{2"}$ es preferiblemente arilalquilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente aril-alquilo de C1-2 opcionalmente sustituido, por ejemplo, por nitro, aún más preferiblemente bencilo, p-metoxibencilo, o p-nitrobencilo, más preferiblemente bencilo.

Los grupos protectores para hidroxilo representados por $R^{4"}$ y $R^{6"}$ pueden ser iguales o diferentes, y los ejemplos de los mismos incluyen grupos protectores de tipo éster o grupos protectores de tipo éter, preferiblemente alquilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, o arilalquilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente alquilcarbonilo de C1-6, aril-alquilcarbonilo de C1-3, o aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido por metoxi, más preferiblemente acetilo, benzoilo, bencilo, p-metoxibencilo o trifenilmetilo.

El grupo protector para grupo hidroxilo representado por $R^{4"}$ y $R^{6"}$ juntos pueden formar un grupo protector cíclico. El grupo protector cíclico es preferiblemente de C3-8. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupos protectores cíclicos tal como acetales o cetales, por ejemplo, ciclohexilideno acetal, isopropilideno acetal, o bencilideno acetal.

En los compuestos representados por la fórmula (XVII), por ejemplo, los grupos protectores presentados por la fórmula (XXV) se pueden mencionar como el grupo protector para grupo amino representado por E. Más específicamente, el grupo protector para amino representado por E es preferiblemente arilalquilo oxycarbonilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente aril-alquilo oxycarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido, aún más preferiblemente aril-alquilo oxycarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente benciloxycarbonilo.

El grupo de activación de ácido carboxílico representado por F es uno usado para una reacción para formar un enlace peptídico activando carboxilo (un método de esterificación activa), preferiblemente grupo succinimida, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo o 1-hidroxibenzotriazol, más preferiblemente un grupo succinimida.

Además, el grupo protector para hidroxilo representado por G puede ser, por ejemplo, un grupo protector de tipo éster o un grupo protector de tipo éter, y los ejemplos del mismo incluyen grupos protectores representados por la fórmula (XXV). Más específicamente, el grupo protector para grupo hidroxilo representado por G es preferiblemente alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente, alquilcarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido, arilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido, aún más preferiblemente alquilcarbonilo de C1-6, arilcarbonilo o aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido, por ejemplo, por metoxi, más preferiblemente, por ejemplo, acetilo, benzoilo, bencilo, p-metoxibencilo, o trifenilmetilo.

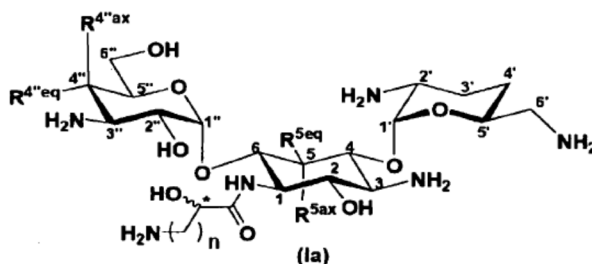
Las condiciones de reacción para cada paso en el primer proceso de producción según la presente invención se describirán e más detalles en (1), (4) y (5) que se describirán posteriormente.

Segundo proceso de producción

En el segundo proceso de producción según la presente invención, además de los compuestos representados por la fórmula (Xa), los compuestos representados por la fórmula (XXV) se pueden usar como el intermedio sintético. Este proceso es adecuado para la producción de compuestos, cuya configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 es ecuatorial, entre los compuestos representados por la fórmula (Ia).

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (Ia):

[Fórmula química 13]



en donde

R^{5ax} representa un átomo de hidrógeno

R^{5eq} representa hidroxilo,

$R^{4''ax}$ y $R^{4''eq}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo,

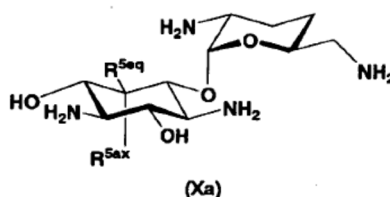
n es un número entero de 1 a 4, y

la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

el proceso comprende los pasos de

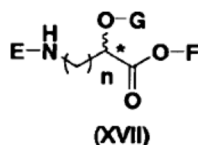
introducir grupos protectores en los grupos amino en las posiciones 3, 2' y 6' y un grupo hidroxilo en la posición 2 de un compuesto representado por la fórmula (Xa):

[Fórmula química 14]



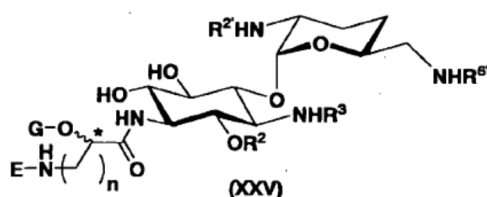
en donde R^{5ax} y R^{5eq} son como se ha definido en la fórmula (Ia),

hacer reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula (XVII):



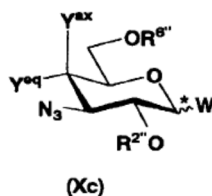
en donde E representa un grupo protector para grupo amino; G representa un grupo protector para grupo hidroxilo; F representa un átomo de hidrógeno o un grupo activador de ácido carboxílico; n es un número entero de 1 a 4; y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

para dar un compuesto representado por la fórmula (XXV):



en donde R² representa un grupo protector para grupo hidroxilo; R³, R², y R⁶ representan un grupo protector para grupo amino, y E, G, n y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * son como se ha definido en la fórmula (XVII),

hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XXV) con un compuesto representado por la fórmula (Xc) o (Xd):



en donde W representa un grupo saliente; Y^{ax} e Y^{eq}, que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo -OR^{4''} o un átomo de hidrógeno; R^{2''}, R^{4''} y R^{6''} representan un grupo protector para grupo hidroxilo, y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

[Fórmula química 18]



en donde W, Y^{ax}, Y^{eq}, R^{2''}, R^{6''}, y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * son como se ha definido en (Xc) y R^{3''} representa un grupo protector para grupo amino, y

eliminar los grupos protectores del compuesto resultante y, cuando se usa el compuesto representado por la fórmula (Xc), convertir un grupo azido en el compuesto a un grupo amino, para dar un compuesto representado por la fórmula (Ia).

En el segundo proceso de producción según la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (XVII) puede ser una mezcla de enantiómeros con respecto al átomo de carbono marcado con *. Según esto, según el segundo proceso de producción, se puede producir una mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con * en el compuesto representado por la fórmula (Ia). La presente invención incluye esta forma de realización también.

En el segundo proceso de producción de la presente invención, preferiblemente existe hidroxilo en la posición 4'' en el compuesto representado por la fórmula (Ia). Según esto, en el segundo proceso de producción de la presente invención en una forma de realización preferida de la presente invención, $R^{4'ax}$ y $R^{4'eq}$, que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

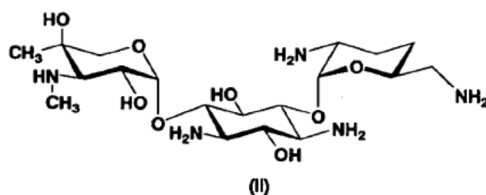
En el segundo proceso de producción de la presente invención, formas de realización específicas de los grupos protectores R^2 , R^3 , $R^{2'}$ y $R^{6'}$ introducidos en los grupos amino en la posición 3, 2' y 6 y el grupo hidroxilo en la posición 2 son como se ha descrito anteriormente. Además, donde W, Y^{ax} , Y^{eq} , $R^{2''}$, y $R^{6''}$ son los mismos que en el primer proceso de producción.

Las condiciones de reacción para cada paso en el segundo proceso de producción según la presente invención se describirán en detalle en (2) y (3) que se describirán posteriormente.

Paso de producción del intermedio sintético (Xa)

Los compuestos representados por la fórmula (Ia) según la presente invención se pueden sintetizar usando el compuesto representado por la fórmula (II): O-3-desoxi-4-C-metil-3-(metilamino)- β -L-arabinopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradexoxi- α -D-eritro-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]-D-estreptamina (de aquí en adelante denominado "2-hidroxigentamicina C1a") como uno de los materiales de partida para la producción de los compuestos. El compuesto representado por la fórmula (II) se puede usar ventajosamente como materiales de partida para la producción de compuestos representados por la fórmula (Xa) en los dos procesos de producción anteriores.

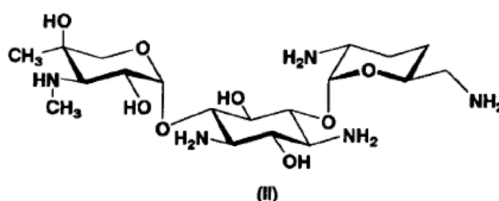
[Fórmula química 19]



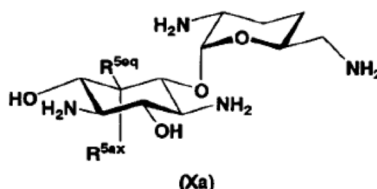
El compuesto representado por la fórmula (II) (2-hidroxigentamicina C1a) es un compuesto obtenido sustituyendo 2-desoxiestreptamina, que es un elemento constituyente parcial en gentamicina C1a como un análogo de gentamicina, por estreptamina. Este compuesto se puede producir por un método convencional, es decir, añadiendo un análogo de desoxiestreptamina a una cepa productora dependiente de desoxiestreptamina de un aminoglucósido, cultivando la cepa productora, y aislando una sustancia antibiótica aminoglucósido novedosa que es una sustancia obtenida sustituyendo una parte del elemento constituyente del aminoglucósido por el análogo añadido del cultivo resultante. Más específicamente, el compuesto representado por la fórmula (II) se puede producir añadiendo estreptamina a una cepa productora dependiente de estreptamina de gentamicina C1a y cultivando la mezcla. Tales cepas productoras incluyen, por ejemplo, Micromonospora purpurea ATCC 31119. El proceso de producción anterior se describe en detalle en la patente japonesa accesible al público No. 108041/1976 cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia. El proceso para producir el derivado de sustancia antibiótica aminoglucósido y el método para obtener una cepa productora para uso en el proceso de producción se describen, por ejemplo, en Shier, W.T., K.L. Rinehart Jr. & D. Gottlieb et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 63: pp. 198 a 204, (1969) en el que neomicina es un compuesto objeto, y en Kojima M, Sato A et al., J. Antibiot 26 (12): pp. 784-6 (1973) en el que ribostamicina y kanamicina son compuestos objeto.

En el proceso de producción según la presente invención, cuando se produce un compuesto, que está representado por la fórmula (Ia) y del que el grupo hidroxilo en la posición 5 es ecuatorial, preferiblemente, el compuesto representado por la fórmula (II) se hidroliza para producir un compuesto representado por la fórmula (Xa). Las condiciones para la hidrólisis se describen en detalle en los pasos primero a sexto del esquema 2 que se describirá posteriormente.

[Fórmula química 20]



[Fórmula química 21]



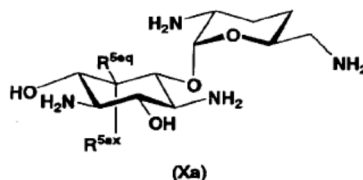
en donde R^{5ax} representa un átomo de hidrógeno; y R^{5eq} representa hidroxilo.

En el proceso de producción según la presente invención, cuando se produce un compuesto, que está representado por la fórmula (Ia) y en el que la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 es axial, la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (II) está invertida. Por tanto, en otra forma de realización de la presente invención, el proceso para producir el compuesto representado por la fórmula (Ia) comprende introducir grupos protectores en los grupos hidroxilo diferentes de los grupos hidroxilo en las posiciones 4'' y 5, y los grupos amino del compuesto representado por la fórmula (II),

invertir la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto resultante,

eliminar los grupos protectores del compuesto resultante e hidrolizar el compuesto para dar un compuesto representado por la fórmula (Xa).

[Fórmula química 22]



en donde R^{5ax} representa un átomo de hidrógeno; y R^{5eq} representa hidroxilo.

En una forma de realización preferida de la presente invención, el proceso de producción comprende además eliminar el grupo hidroxilo en la posición 4'' antes o simultáneamente con la inversión de la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5. Este paso se describe en detalle en el paso 5-3 al paso 5-5 en el esquema 10 que se describirá posteriormente.

Los grupos protectores introducidos en los grupos hidroxilo diferentes del grupo hidroxilo en las posiciones 4'' y 5, y los grupos amino del compuesto representado por la fórmula (II), es decir, R^1 , R^2 , R^3 , $R^{2'}$, $R^{6'}$, $R^{2''}$, y $R^{3''}$ son como se ha definido anteriormente.

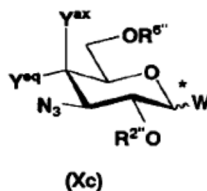
Los procesos de producción según la presente invención se clasificarán según la configuración estérica de los grupos hidroxilo en las posiciones 5 y 4'' y el tipo de proceso de producción y se describirán en más detalle.

(1) Producción de compuestos cuyas posiciones 5 y 4'' son ecuatoriales: primer proceso de producción

En el primer proceso de producción según la presente invención, entre los compuestos representados por la fórmula (Ia), los compuestos en donde tanto R^{5ax} como $R^{4''ax}$ representan un átomo de hidrógeno, tanto R^{5eq} como $R^{4''eq}$ representan hidroxilo, se pueden producir según los siguientes tres esquemas, es decir, esquema 1 (del paso 1-1 al paso 1-5a y paso 1-5b), esquema 2 (del paso 1-6 al paso 1-7) y esquema 3 (del paso 1-8 al paso 1-14).

En el esquema 1, el proceso para producir compuestos representados por la fórmula (Xc) usados en el proceso de producción según la presente invención se describirá específicamente.

[Fórmula química 23]

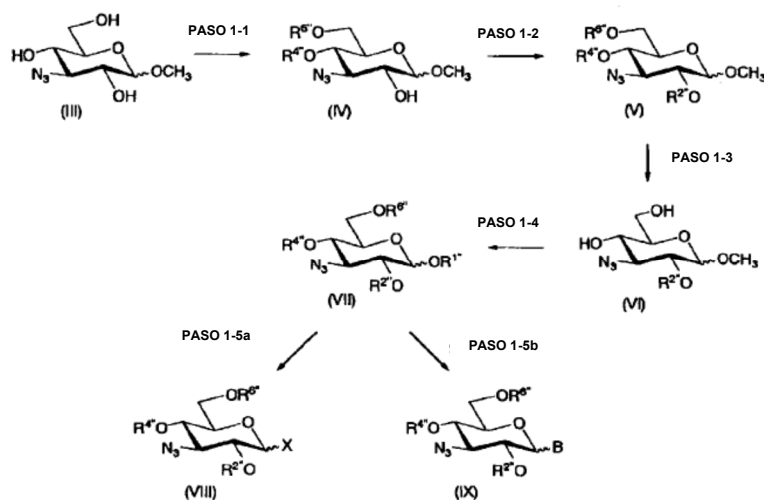


- 5 en donde W representa un grupo saliente; Y^{ax} representa un átomo de hidrógeno; Y^{eq} representa un grupo $-OR^{4''}$; $R^{2''}$, $R^{4''}$ y $R^{6''}$ representan un grupo protector para grupo hidroxilo, y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S.

Esquema 1

10 El esquema 1 describe del paso 1-1 al paso 1-5a y el paso 1-5b. En el esquema 1, los compuestos representados por la fórmula (Xc) se clasifican en compuestos representados por la fórmula (VIII) y compuestos representados por la fórmula (IX) según el tipo de grupo saliente representado por W.

[Fórmula química 24]



Esquema 1

- 20 en donde B representa un grupo saliente que contiene un átomo de azufre tal como metiltio, etiltio o feniltio, preferiblemente feniltio; X representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, preferiblemente un átomo de bromo; $R^{1''}$ representa un grupo protector para grupo hidroxilo, preferiblemente, por ejemplo, un grupo protector de tipo éster tal como acetilo o benzoilo, más preferiblemente acetilo; $R^{2''}$ representa un grupo protector para grupo hidroxilo, preferiblemente un grupo protector de tipo becilo, que se puede eliminar por un método de reducción de
- 25 hidrógeno catalítica, tal como bencilo, p-metoxibencilo, o p-nitrobencilo, más preferiblemente bencilo; y

$R^{4''}$ y $R^{6''}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo protector para grupo hidroxilo, por ejemplo, un grupo protector de tipo éster, tal como acetilo o benzoilo, o un grupo protector de tipo éter tal como bencilo, p-metoxibencilo o trifenilmetilo, preferiblemente un grupo protector de tipo éster tal como acetilo o benzoilo, o $R^{4''}$ y $R^{6''}$ juntos representan un grupo protector cíclico tal como acetal o cetal para proteger simultáneamente dos grupos hidroxilo, por ejemplo, ciclohexilideno acetal, isopropilideno acetal, o bencilideno acetal.

Paso 1-1

35 El paso 1-1 es un paso en el que se introduce un grupo protector en dos grupos hidroxilo en las posiciones 4 y 6 del compuesto representado por la fórmula (III) para dar el compuesto representado por la fórmula (IV). El grupo protector es un grupo protector de tipo acetal o cetal en el que $R^{4''}$ y $R^{6''}$ se combinan para formar un grupo protector, preferiblemente un grupo isopropilideno. Este paso se logra haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (III) con una cetona tipificada por acetona o un acetal tipificado por 2,2-dimetoxipropano en presencia de un

40 ácido.

Los solventes utilizables en este paso incluyen, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o acetato de etilo. Entre ellos, N,N-dimetilformamida es preferida. Los ácidos utilizables en el presente documento incluyen ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido canforsulfónico o ácido clorhídrico. Entre ellos, el ácido p-toluenosulfónico es preferido.

5 La temperatura de reacción está en el intervalo de 20°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es, por ejemplo, de 1 a 24 horas.

10 En esta reacción, por ejemplo, cuando se usa un acetal tipificado por 2,2-dimetoxipropano, también se puede adoptar un método en el que la reacción se lleva a cabo al tiempo que se elimina el alcohol producido como un subproducto por destilación a presión reducida del sistema de reacción para acelerar la reacción.

Paso 1-2

15 El paso 1-2 es un paso de producir el compuesto representado por la fórmula (V) introduciendo un grupo protector ($R^{2''}$) en el grupo hidroxilo en la posición 2 del compuesto representado por la fórmula (IV). Este paso se logra haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (IV) con $R^{2''}X$, en donde $R^{2''}$ representa, por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo o p-nitrobencilo, y X representa, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, en presencia de una base.

20 Los solventes utilizables en este paso incluyen piridina, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o cloruro de metileno. Entre ellos, N,N-dimetilformamida es preferida. Las bases utilizables en el presente documento incluyen piridina, lutidina, colidina, trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, e hidróxido de potasio. Entre ellas, hidruro de sodio es preferido.

25 La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C. El tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

Paso 1-3

30 El paso 1-3 es un paso de eliminar el grupo protector en las posiciones 4 y 6 del compuesto representado por la fórmula (V) para dar un compuesto representado por la fórmula (VI). Este paso se logra haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (V) con un ácido.

35 Los solventes utilizables en este paso incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, metanol, cloruro de metileno, cloroformo, ácido acético, agua, o solventes mixtos compuestos de ellos. Entre ellos, se prefiere un solvente mixto compuesto de ácido acético y agua. Los ácidos utilizables en el presente documento incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, o tricloruro de boro. Entre ellos, se prefiere el ácido acético.

40 La temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es de 0,1 a 12 horas.

Paso 1-4

45 El paso 1-4 es un paso de introducir un grupo protector en cada uno de los grupos hidroxilo en las posiciones 4 y 6 del compuesto representado por la fórmula (VI) y convertir el grupo metoxi en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (VI) en un grupo aciloxi para dar un compuesto representado por la fórmula (VII).

50 Este paso se puede lograr, por ejemplo, haciendo reaccionar simultáneamente un ácido carboxílico representado por R^1OH tal como ácido acético y un anhídrido ácido representado por R^4_2O (o R^6_2O) tal como anhídrido acético con el compuesto representado por la fórmula (VI) en presencia de un catalizador ácido.

55 Los solventes utilizables en el paso anterior incluyen, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, ácido acético, anhídrido acético, o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, un solvente mixto compuesto de ácido acético y anhídrido acético es preferido. Los ácidos utilizables en el presente documento incluyen cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico. Se prefiere ácido sulfúrico.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C. El tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

60 El paso 1-4 se puede llevar a cabo en dos pasos divididos. En este caso, al principio, se lleva a cabo un primer paso de introducir grupos protectores en los grupos hidroxilo en las posiciones 4 y 6, y se lleva a cabo un segundo paso de convertir el grupo metoxi en la posición 1 al grupo aciloxi.

65 El primer paso se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VI) con un anhídrido ácido tal como anhídrido acético o un haluro de ácido tal como cloruro de acetilo en presencia de una base. Los solventes utilizables en el presente documento incluyen, por ejemplo, piridina, N,N-dimetilformamida, cloruro de

metileno, cloroformo, o 1,2-dicloroetano. Entre ellos, se prefiere piridina. Las bases utilizables en el presente documento incluyen trietilamina, piridina, o 4-dimetilaminopiridina. Entre ellas, se prefiere piridina. La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C. El tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

En el segundo paso, el compuesto producido en el primer paso se hace reaccionar con un ácido carboxílico representado por $R^{1''}OH$ tal como ácido acético y un anhídrido ácido representado por $R^{1''}{}_2O$ tal como anhídrido acético en presencia de un catalizador ácido. Los solventes utilizables en el segundo paso incluyen cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, ácido acético, anhídrido acético, o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, un solvente mixto compuesto de ácido acético y anhídrido acético es preferido. Los ácidos utilizables en el presente documento incluyen cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico. Se prefiere ácido sulfúrico.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C. El tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

Paso 1-5a

El paso 1-5a es un paso de convertir el grupo aciloxi ($OR^{1''}$) en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (VII) a un átomo de halógeno para dar un compuesto representado por la fórmula (VIII). Este paso se logra haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (VII) con un haluro de hidrógeno representado por HX o un haluro de titanio representado por TiX_4 en donde X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Los solventes utilizables en este paso incluyen cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, un solvente mixto compuesto de cloruro de metileno y acetato de etilo es preferido.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C. Además, el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

Paso 1-5b

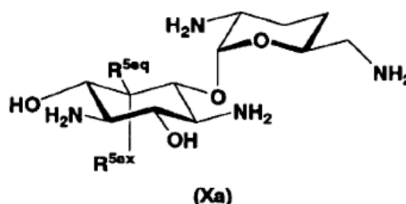
El paso 1-5b es un paso de convertir el grupo aciloxi ($OR^{1''}$) en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (VII) a tioalquilo o tioarilo en presencia de un ácido de Lewis para dar un compuesto representado por la fórmula (IX). Específicamente, este paso se logra haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (VII) con un tiol representado por BH , en donde B representa, por ejemplo, metiltio, etiltio, o feniltio, o un tiol trimetilsililado representado por $TMS-B$, en donde TMS representa trimetilsililo, y B es como se ha definido anteriormente, en presencia de un ácido de Lewis.

Los solventes utilizables en este paso incluyen, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, cloruro de metileno es preferido. Los ácidos de Lewis utilizables en el presente documento incluyen trimetilsililtriflato o cloruro de estaño. Trimetilsililtriflato es preferido. La temperatura de reacción está en el intervalo de 20°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es de 1 a 48 horas.

Todos los sustituyentes en la posición 1 del compuesto mostrado en el esquema 1 pueden tomar dos configuraciones estéricas, es decir, una forma axial y una forma ecuatorial. En el esquema 1, estas dos configuraciones estéricas se pueden separar entre sí antes de su uso en la reacción, o de forma alternativa se pueden usar las dos configuraciones estéricas en una forma mixta como tal en la reacción. Además, el compuesto representado por la fórmula (VIII) y el compuesto representado por la fórmula (IX) producidos en el esquema 1 se pueden separar en una forma axial y una forma ecuatorial que se usan después por separado en el esquema 3. De forma alternativa, estos compuestos se pueden usar como una mezcla de la forma axial con la forma ecuatorial.

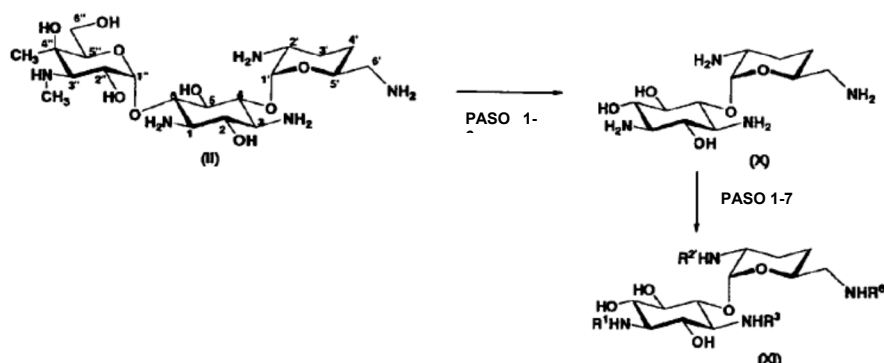
A continuación, se describirá en detalle un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (Xa) que comprende el paso 1-6 y el paso 1-7 según el esquema 2. En el esquema 2, el compuesto representado por la fórmula (Xa) en el que la configuración estérica del átomo de hidrógeno en la posición 5 es ecuatorial corresponde al compuesto representado por la fórmula (X).

[Fórmula química 25]



en donde R^{5ax} representa un átomo de hidrógeno; y R^{5eq} representa hidroxilo.

[Fórmula química 26]



Esquema 2

en donde R¹, R³, R^{2'} y R^{6'} representan un grupo protector para grupo amino, preferiblemente un grupo protector comúnmente usado en química sintética orgánica tal como metanosulfonilo, bencilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo o p-nitrobenciloxicarbonilo, más preferiblemente p-toluenosulfonilo o benciloxicarbonilo.

Paso 1-6

El paso 1-6 es un paso para hidrolizar el compuesto representado por la fórmula (II) (2-hidroxigentamicina C1a) como un compuesto de partida para dar un compuesto representado por la fórmula (X). Este paso se logra calentando el compuesto representado por la fórmula (II) en presencia de un ácido.

En el paso anterior, preferiblemente se usa agua como un solvente. Los ácidos utilizables en el presente documento incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido bromhídrico. Entre ellos, se prefiere ácido clorhídrico de 3 a 5 M.

La temperatura de reacción está en el intervalo de 20°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas.

Paso 1-7

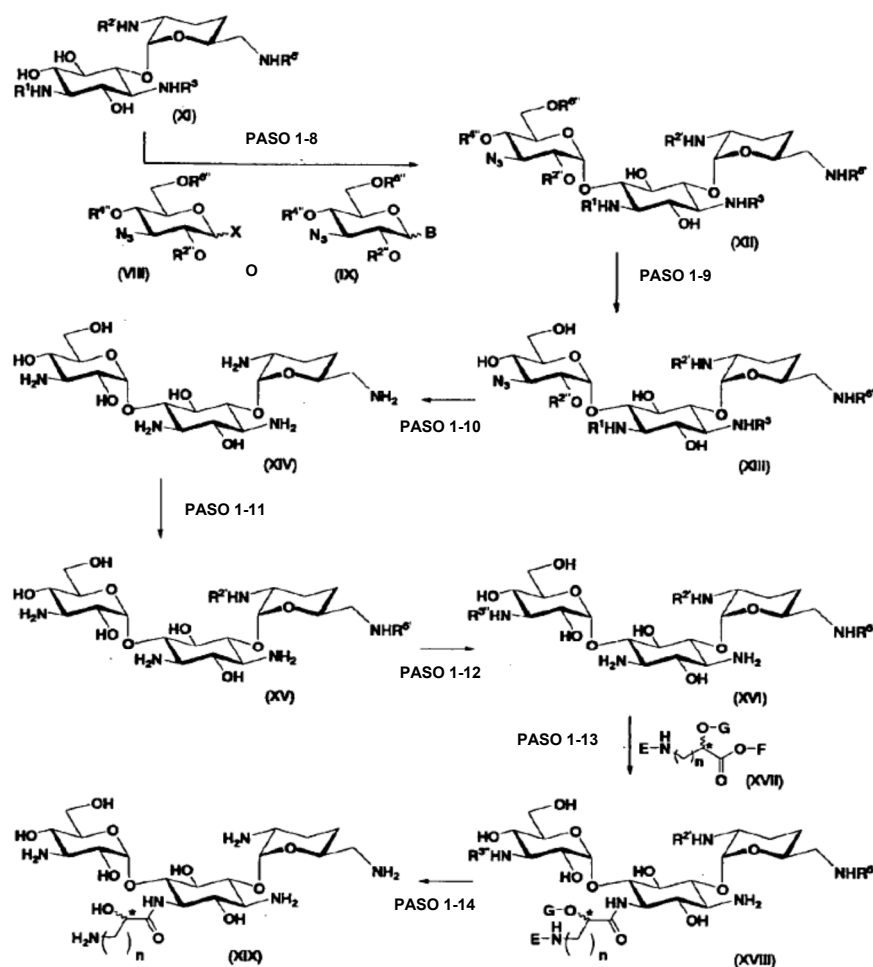
El paso 1-7 es un paso de introducir grupos protectores en cuatro grupos amino en el compuesto representado por la fórmula (X) para dar un compuesto representado por la fórmula (XI). Este paso se puede lograr haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (X) con un éster clorofórmico tal como cloroformiato de bencilo, cloroformiato de p-metoxibencilo, o cloroformiato de p-nitrobencilo, un diéster carbónico tal como dicarbonato de di-terc-butilo, o un agente sulfonilante tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de bencilsulfonilo, o cloruro de p-toluenosulfonilo en presencia de una base.

Los solventes utilizables en este paso incluyen agua, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, un solvente mixto compuesto de agua y 1,4-dioxano es preferido. Las bases utilizables en el presente documento incluyen hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina, piridina, o 4-dimetilaminopiridina. Se prefiere carbonato de sodio.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C, y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

El primer proceso de producción según la presente invención se describirá en más detalle según el esquema 3 que muestra del paso 1-8 al paso 1-14. En el esquema 3, el compuesto representado por la fórmula (Ia) se sintetiza por último a través de un compuesto representado por la fórmula (XIV) que es un intermedio clave del compuesto representado por la fórmula (Ia).

[Fórmula química 27]



Esquema 3

en donde

5 B, X, R¹, R³, R^{2'}, R^{6'}, R^{2''}, R^{4''}, R^{6''}, n, y la configuración estérica del carbono marcado con * son como se ha descrito en los esquemas 1 y 2,

10 E representa un grupo protector para amino, preferiblemente un grupo protector para grupo amino comúnmente usado en química sintética orgánica, más preferiblemente benciloxicarbonilo,

F representa un átomo de hidrógeno o un grupo de activación de ácido carboxílico usado en una reacción que activa carboxilo para formar un enlace peptídico (un método de esterificación activa), preferiblemente un grupo succinimida, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, o 1-hidroxibenzotriazol, más preferiblemente grupo succinimida,

G representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para grupo hidroxilo, por ejemplo, un grupo protector de tipo éster tal como acetilo o benzoilo, o un grupo protector de tipo éter tal como bencilo, p-metoxibencilo o trifenilmetilo, y

20 R^{3''} representa un grupo protector para grupo amino, preferiblemente un grupo protector para grupo amino comúnmente usado en química sintética orgánica, más preferiblemente trifluoroacetilo.

Paso 1-8

25 El paso 1-8 es un paso de condensar el grupo hidroxilo en la posición 6 del compuesto representado por la fórmula (XI) con el compuesto representado por la fórmula (VIII) producido en el paso 1-5a o el compuesto representado por la fórmula (IX) producido en el paso 1-5b para dar un compuesto representado por la fórmula (XII). Este paso se puede lograr haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XI) con el compuesto representado por la fórmula (VIII) o fórmula (IX) en presencia de un catalizador y un agente deshidratante.

Los solventes utilizables en este paso incluyen, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, éter dietílico o acetato de etilo, preferiblemente 1,2-dicloroetano. Los catalizadores utilizables en el presente documento incluyen ácido trifluorometanosulfónico, cianuro mercúrico, u óxido de mercurio amarillo. Se prefiere el cianuro mercúrico. Los agentes deshidratante utilizables en el presente documento incluyen, por ejemplo, tamices moleculares 4A o Drierite, preferiblemente Drierite.

La temperatura de reacción es de -20°C a 60°C. El tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

Cuando X en la fórmula (VIII) producido en el paso 1-5a es un átomo de bromo, el paso se puede llevar a cabo aplicando una reacción de glucosilación convencional usando un donante sacárido bromado denominada reacción de glucosilación de Koenigs-Knorr (Chem. Ber., Vol. 34, p. 957 (1901)). Las condiciones para esta reacción se pueden determinar apropiadamente mediante referencia a una revisión de H. Paulsen et al. (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 21, pp. 155 - 173 (1982)), una revisión de R. R. Schmidt (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 25, pp. 212 - 235 (1986)) y similares.

Por otra parte, cuando B en la fórmula (IX) producido en el paso 1-5b es tiofenilo, el paso se puede llevar a cabo mediante referencia a un artículo de G. H. Veeneman et al. (Tetrahedron Letters, Vol. 31, pp. 1331-1334 (1990)), un artículo de P. Konradsson et al. (Tetrahedron Letters, Vol. 31, pp. 4313 -4316 (1990)) y similares.

Paso 1-9

El paso 1-9 es un paso de eliminar el grupo protector ($R^{4''}$) en la posición 4'' y el grupo protector ($R^{6''}$) en la posición 6'' del compuesto representado por la fórmula (XII) para dar un compuesto representado por la fórmula (XIII). Este paso se puede lograr haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XII) con una base.

Los solventes utilizables en este paso incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butilico, cloruro de metileno, cloroformo, o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, se prefiere metanol. Las bases utilizables en el presente documento incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, o terc-BuOK. Se prefiere metóxido de sodio.

La temperatura de reacción es de -20°C a 60°C y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

Paso 1-10

El paso 1-10 es un paso de producir el compuesto representado por la fórmula (XIV) como el intermedio clave. El compuesto representado por la fórmula (XIV) constituye un esqueleto básico del compuesto representado por la fórmula (Ia). Según esto, el compuesto representado por la fórmula (XIV) se puede usar como un intermedio para la producción del compuesto representado por la fórmula (Ia) y sus derivados, y la presente invención incluye esta forma de realización.

En el paso 1-10, todos los grupos protectores en el compuesto representado por la fórmula (XIII) se eliminan y, además, el grupo azido en la posición 3'' se convierte a amino para dar un compuesto representado por la fórmula (XIV). Este paso se puede lograr haciendo reaccionar radicalmente el compuesto representado por la fórmula (XIII) con un metal alcalino para eliminar los grupos protectores para todos los grupos amino y un grupo hidroxilo en la posición 2'', y convertir grupo ácido en la posición 3'' a grupo amino, es decir, adoptando las denominadas "condiciones de Birch".

Los solventes utilizables en el paso anterior incluyen amoniaco líquido, metilamina, etilamina, hexametilfosfoamida, éter dietílico, tetrahidrofurano, o un solvente mixto compuesto de ellos, preferiblemente amoniaco líquido. Los metales alcalinos utilizables en el presente documento incluyen litio, sodio, o potasio, preferiblemente sodio.

La temperatura de reacción es de -60°C a 20°C y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas.

Cuando el grupo protector para grupo amino en el compuesto representado por la fórmula (XIII) es un grupo protector que se puede eliminar por reacción de reducción de hidrógeno catalítica, por ejemplo, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o p-nitrobenciloxicarbonilo, el paso anterior también se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XIII) con hidrógeno en presencia de un catalizador de reducción de hidrógeno catalítica. Los catalizadores de reducción de hidrógeno catalítica utilizables en el presente documento incluyen paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, y óxido de platino. Entre ellos, se prefiere paladio-carbono. En la reacción, se puede usar cualquier solvente sin limitación particular siempre que el solvente no esté implicado en la reacción. Se prefieren metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, un solvente mixto compuesto de ellos, o un solvente mixto compuesto del solvente orgánico anterior y agua.

La temperatura de reacción es de 10°C a 30°C. El tiempo de reacción es en general de 1 a 8 horas.

Cuando el grupo protector para grupo amino en el compuesto representado por la fórmula (XIII) es terc-butoxicarbonilo, también se puede adoptar un método en el que el compuesto representado por la fórmula (XIII) se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de reducción de hidrógeno catalítica para eliminar el grupo protector para grupo hidroxilo en la posición 2'' y para convertir el grupo azido en la posición 3'' a grupo amino, seguido por una reacción del compuesto resultante con un ácido para eliminar terc-butoxicarbonilo. En este caso los solventes utilizables para eliminar el grupo protector para grupo amino incluyen acetato de etilo, cloruro de metileno, acetonitrilo, acetona, anisol, agua, o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, se prefiere agua. Los ácidos utilizables en el presente documento incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, o ácido trifluoroacético, preferiblemente ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción es de 0°C a 30°C. El tiempo de reacción es de 1 a 12 horas.

Paso 1-11

El paso 1-11 es un paso de introducir selectivamente un grupo protector (R^2 y R^6) en los grupos amino en las posiciones 2' y 6' del compuesto representado por la fórmula (XIV) para dar un compuesto representado por la fórmula (XV). Este paso se puede lograr mediante el compuesto representado por la fórmula (XIV) con un éster clorofórmico tal como clorformiato de bencilo, clorformiato de p-metoxibencilo, o clorformiato de p-nitrobencilo, un diéster carbónico tal como dicarbonato de diterc-butilo o un N-(benciloxicarbonilo)succinimida en presencia de una sal metálica.

Los solventes utilizables en este paso incluyen, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, o alcohol isopropílico, preferiblemente metanol. Las sales de metales de transición utilizables en el presente documento incluyen, acetato de zinc, acetato de níquel, o acetato de cobalto, preferiblemente acetato de níquel.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

Paso 1-12

El paso 1-12 es un paso de introducir selectivamente un grupo protector ($R^{3''}$) en el grupo amino en la posición 3'' del compuesto representado por la fórmula (XV) para dar un compuesto representado por la fórmula (XVI). Este paso se puede lograr haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XV), por ejemplo, con un anhídrido carboxílico halogenado tal como anhídrido trifluoroacético o anhídrido tricloroacético, un éster carboxílico halogenado tal como trifluoroacetato de metilo o trifluoroacetato de etilo, o un haluro ácido de un ácido carboxílico halogenado.

En el paso anterior, los reactivos preferidos utilizables en el presente documento incluyen trifluoroacetato de etilo.

Los solventes utilizables en este paso incluyen, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, preferiblemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

Paso 1-13

El paso 1-13 es un paso de hacer reaccionar el grupo amino en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (XVI) con un derivado de ácido ω -amino- α -hidroxicarboxílico representado por la fórmula (XVII) para dar un compuesto representado por la fórmula (XVIII), es decir, un paso de realizar una reacción de formación de un enlace peptídico. El compuesto representado por la fórmula (XVII) es, por ejemplo, un derivado del ácido 4-amino-2-hidroxibutírico que se puede preparar por síntesis orgánica convencional usando un compuesto de partida apropiado. De forma alternativa, el compuesto se puede sintetizar mediante referencia al proceso descrito por H. Kawaguchi et al. (Journal of Antibiotics, Vol. 25, pp. 695 - 708 (1972)). En este paso, cuando se usa un compuesto representado por la fórmula (XVII) en donde F representa un átomo de hidrógeno, se usa un agente condensador de péptido comúnmente usado en síntesis orgánica. Los agentes condensadores de péptidos incluyen, por ejemplo, dicitlohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-dimetilaminopropilcarbodiimida y su clorhidrato, hexafluorofosfuro de benzotriazol-1-il-tris(dimetilamino)fosfonio y difenilfosforilacida. Se pueden usar solos, o alternativamente se pueden usar en combinación con N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol o similares. Cuando se usa una reacción que activa el grupo carboxilo para formar un enlace peptídico (un método de esterificación activa), en la fórmula (XVII), F representa un grupo de activación de ácido carboxílico seleccionado de un grupo succinimida, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, 1-hidroxibenzotriazol y similares. Es decir, se forma un compuesto llamado "éster activo". En algunos casos, este éster activo se aísla antes del uso.

Los solventes utilizables en el paso anterior incluyen N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, o 1,4-dioxano. Entre ellos, tetrahidrofurano es preferido.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C y el tiempo de reacción es de 1 a 48 horas.

Paso 1-14

El paso 1-14 es un paso de eliminar el grupo protector en el compuesto representado por la fórmula (XVIII) para dar un compuesto representado por la fórmula (Ia) en donde tanto R^{5ax} como $R^{4'ax}$ representan un átomo de hidrógeno; y tanto R^{5eq} como $R^{4'eq}$ representan hidroxilo. Este paso se puede lograr haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XVIII) con una base para eliminar el grupo protector para grupo amino en la posición 3'' y después hacer reaccionar el compuesto resultante con hidrógeno en presencia de un catalizador de reducción de hidrógeno catalítica para eliminar el grupo protector para grupo amino restante.

Los solventes utilizables en el paso anterior de eliminar el grupo protector para amino en la posición 3'' incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, agua, o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, un solvente mixto compuesto de tetrahidrofurano y agua es preferido. Las bases utilizables en el presente documento incluyen amoníaco acuoso, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. Entre ellas, se prefiere amoníaco acuoso.

La temperatura de reacción es de 0°C a 50°C y el tiempo de reacción es de 1 a 48 horas.

Los catalizadores de reducción de hidrógeno catalítica utilizables en el paso de eliminar el grupo protector restante para grupo amino diferente del grupo amino en la posición 3'' incluyen paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, níquel Raney u óxido de platino. Entre ellos, se prefiere negro de paladio. Se puede usar cualquier solvente sin limitación particular siempre que el solvente sea inerte respecto a la reacción. Los solventes preferidos incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, ácido acético, un solvente mixto compuesto de ellos, o un solvente mixto compuesto del solvente orgánico y agua. Se puede usar gas hidrógeno como hidrógeno añadido. La presión del gas hidrógeno puede ser 1 atm que es la presión atmosférica. Si es necesario, también se puede usar un gas hidrógeno presurizado. Respecto a la fuentes de hidrógeno diferentes del gas hidrógeno, si es necesario, también se pueden usar ácido fórmico, una sal de ácido fórmico, ciclohexeno o similares.

La temperatura de reacción es de 10°C a 30°C y el tiempo de reacción en general es de 1 a 8 horas.

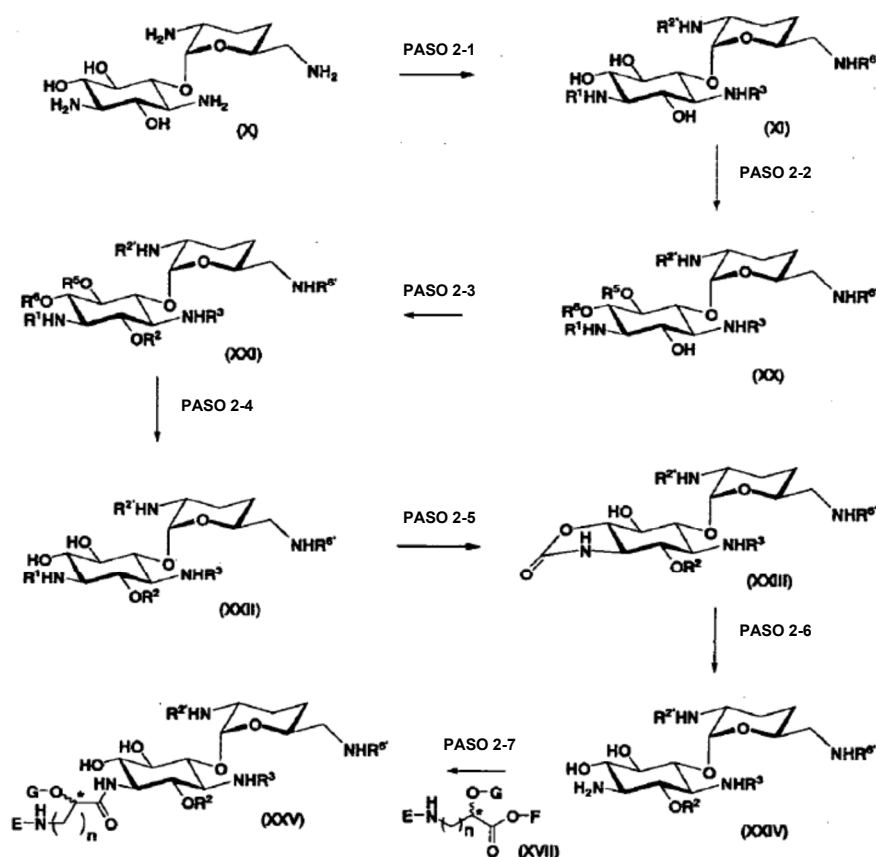
Cuando el grupo protector para grupo amino en el compuesto representado por la fórmula (XVIII) es, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo o p-metoxibenciloxicarbonilo que se pueden eliminar en condiciones ácidas, el grupo protector restante para grupo amino diferente del grupo amino en la posición 3'' también se puede eliminar haciendo reaccionar el compuesto, producido por eliminación del grupo protector para amino en la posición 3'', con un ácido. En este caso, los solventes utilizables en el paso de eliminar el grupo protector para grupo amino incluyen acetato de etilo, cloruro de metileno, acetonitrilo, acetona, anisol, agua o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, se prefiere agua. Los ácidos utilizables en el presente documento incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético o ácido trifluoroacético. Entre ellos, ácido trifluoroacético es preferido.

La temperatura de reacción es de 0°C a 30°C y el tiempo de reacción es de 1 a 12 horas.

(2) Producción de compuestos cuyas posiciones 5 y 4'' son ecuatoriales: segundo proceso de producción

En el segundo proceso de producción según la presente invención, entre los compuestos representados por la fórmula (Ia), se pueden producir compuestos en donde tanto R^{5ax} como $R^{4'ax}$ representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5eq} como $R^{4'eq}$ representan hidroxilo, según el siguiente esquema 4 (del paso 2-1 al paso 2-7), esquema 5 (del paso 2-8 al paso 2-10). En este caso, el compuesto de partida (X) es el mismo que el compuesto sintetizado a partir del compuesto representado por (2-hidroxigentamicina C1a) representado por la fórmula (II) en el esquema 2.

[Fórmula química 28]



5 en donde

R^1 , R^3 , R^2 , R^6 , E, F, G, n, y la configuración estérica del carbono marcado con * son como se ha descrito en los esquemas 1 y 2; R^2 representa un grupo protector para grupo hidroxilo comúnmente usado en síntesis orgánica, preferiblemente un grupo protector de tipo bencilo que se puede eliminar por una reacción de reducción de hidrógeno catalítica tal como bencilo, p-metoxibencilo, o p-nitrobencilo, más preferiblemente bencilo; R^5 y R^6 representan un grupo protector para grupo hidroxilo y cada uno independientemente representa un grupo protector para grupo hidroxilo, o R^5 y R^6 juntos representan un grupo protector cíclico que protege simultáneamente dos grupos hidroxilo, por ejemplo, un acetal o un cetal, preferiblemente ciclohexilideno acetal.

15 En el esquema 4, del paso 2-1 al paso 2-6 son pasos de introducir un grupo protector en los grupos amino en las posiciones 3, 2' y 6' y el grupo hidroxilo en la posición 2 del compuesto representado por la fórmula (X).

Paso 2-1

20 El paso 2-1 es un paso de introducir un grupo protector idéntico en cuatro grupos amino en el compuesto representado por la fórmula (X) sintetizado en el esquema 2 para dar un compuesto representado por la fórmula (XI). Este paso se puede lograr haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (X) con un éster clorofórmico tal como cloroformiato de bencilo, cloroformiato de p-metoxibencilo, o cloroformiato de p-nitrobencilo, un diéster carbónico tal como dicarbonato de di-terc-butilo o un N-(benciloxicarboniloxi)succinimida en presencia de una base.

Los solventes utilizables en este paso incluyen, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, cloruro de metileno, cloroformo y agua. Se pueden mezclar para uso como un solvente mixto. Un solvente mixto compuesto de 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano y agua se prefiere. Las bases utilizables en el presente documento incluyen bases orgánicas tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y piridina, y bases inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio. Entre ellas, se prefiere trietilamina.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C , y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

Paso 2-2

El paso 2-2 es un paso de introducir grupos protectores (R^5 y R^6) en el grupo hidroxilo adyacente a las posiciones 5 y 6 del compuesto representado por la fórmula (XI) para dar un compuesto representado por la fórmula (XX). El grupo protector para hidroxilo que se va a seleccionar puede ser tal que R^5 y R^6 cada uno independientemente sirvan como un grupo protector para grupo hidroxilo. El grupo protector para grupo hidroxilo preferiblemente es tal que R^5 y R^6 juntos forman un grupo protector cíclico. Tales grupos protectores incluyen ciclohexilideno acetal, isopropilideno acetal, y bencilideno acetal. En este esquema, se prefiere ciclohexilideno acetal.

Los solventes utilizables en este paso incluyen, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, se prefiere 1,2-dimetoxietano. Los ácidos utilizables en el presente documento incluyen ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido canforsulfónico, o ácido clorhídrico. Entre ellos, se prefiere p-toluenosulfonato de piridinio.

La temperatura de reacción está en el intervalo de 20°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es, por ejemplo, de 1 a 24 horas.

En esta reacción, cuando se usa un acetal tal como 2,2-dimetoxipropano o ciclohexanona dimetilacetal, la reacción se puede llevar a cabo mientras se elimina el alcohol como un subproducto del sistema de reacción por destilación a presión reducida para acelerar la reacción.

Paso 2-3

El paso 2-3 es un paso de introducir un grupo protector (R^2) en el grupo hidroxilo en la posición 2 del compuesto representado por la fórmula (XX) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXI). Este paso se puede lograr haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XX) con R^2 -X, en donde R^2 representa bencilo, p-metoxibencilo, o p-nitrobencilo, y X representa cloro, bromo, yodo o similar, en presencia de una base.

Los solventes utilizables en este paso incluyen piridina, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o cloruro de metileno. Entre ellos, N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano son preferidos. Las bases utilizables en el presente documento incluyen piridina, lutidina, colidina, trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, o hidróxido de potasio. Entre ellas, se prefiere hidruro de sodio.

En esta reacción, por ejemplo, se pueden añadir yoduros tal como yoduro de sodio y yoduro de tetrabutilamonio, sales de plata tal como óxido de plata o nitrato de plata, o éter corona, desde el punto de vista de acelerar la reacción.

La temperatura de reacción es de -20°C a 50°C, y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

Paso 2-4

El paso 2-4 es un paso de eliminar los grupos protectores para grupo hidroxilo en R^5 y R^6 introducidos en el paso 2-3 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXII). Las condiciones de reacción usadas son las comúnmente usadas en síntesis orgánica dependiendo de los grupos protectores introducidos en R^5 y R^6 .

Cuando el grupo protector para hidroxilo es tal que R^5 y R^6 en la fórmula (XXI) juntos forman un grupo protector cíclico, este paso se puede lograr haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XXI) con un ácido.

Los solventes utilizables en este paso incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, metanol, cloruro de metileno, cloroformo, ácido acético, agua o un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, un solvente mixto compuesto de cloroformo y metanol o un solvente mixto compuesto de ácido acético y agua se prefieren. Los ácidos utilizables en el presente documento incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, o tricloruro de boro. Entre ellos, se prefiere ácido trifluoroacético o ácido acético.

La temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es de 0,1 a 12 horas.

Paso 2-5

El paso 2-5 es un paso de eliminar el grupo protector (R^1) para grupo amino en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (XXI) y, al mismo tiempo, formar un carbamato cíclico entre el grupo amino y un grupo hidroxilo adyacente en la posición 6 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXIII).

Este paso se logra tratando el compuesto representado por la fórmula (XXI) con una base. Las bases utilizables en el presente documento incluyen hidruro de sodio e hidróxido de potasio. Entre ellas, se prefiere hidruro de sodio. Los

solventes utilizables en el presente documento incluyen N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o cloruro de metileno. Entre ellas, se prefiere N,N-dimetilformamida.

Paso 2-6

5 El paso 2-6 es un paso de cortar el carbamato cíclico formado entre la posición 1 y 6 del compuesto representado por la fórmula (XXIII) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXIV). Este paso se puede lograr tratando el compuesto representado por la fórmula (XXIII) con una base.

10 Las bases utilizables en el presente documento incluyen bases inorgánicas tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, y alcóxidos metálicos tal como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

15 Los solventes utilizables en el presente documento incluyen N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, agua, y un solvente mixto compuesto de ellos. Entre ellos, un solvente mixto compuesto de 1,4-dioxano y agua se prefiere.

La temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es de 0,1 a 12 horas.

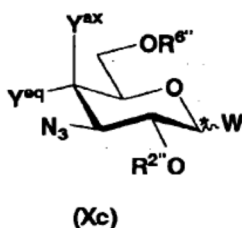
20 Paso 2-7

El paso 2-7 es un paso de condensar el grupo amino en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (XXIV) producido en el paso 2-6 con el compuesto representado por la fórmula (XVII) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXV).

25 Este paso se puede lograr en las mismas condiciones de reacción que las condiciones de reacción descritas en el paso 1-13 o condiciones de reacción similares a las condiciones de reacción descritas en el paso 1-13 en el esquema 3.

30 El esquema 5 muestra el paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XXV) con el compuesto representado por la fórmula (Xc) (paso 2-8),

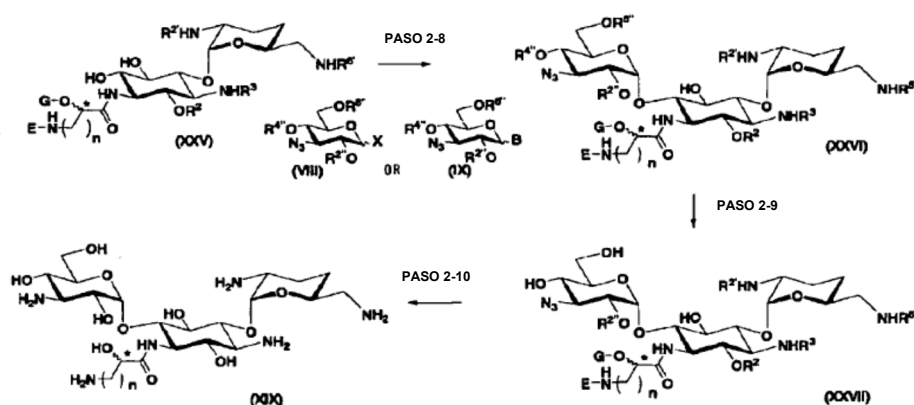
[Fórmula química 29]



35 en donde W, Y^{ax}, Y^{eq}, R^{6''}, R^{2''}, y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * son como se ha definido anteriormente.

40 El paso de eliminar el grupo protector del compuesto resultante (paso 2-9 y paso 2-10) y el paso de reducir el grupo azido del compuesto para dar un compuesto representado por la fórmula (Ia) (paso 2-10) se explican a continuación.

[Fórmula química 30]



Esquema 5

en donde

$R^2, R^3, R^2, R^6, R^2, R^4, R^6, B, X, E, G, n$, y la configuración estérica del carbono marcado con $*$ son como se ha definido anteriormente.

Paso 2-8

El paso 2-8 es un paso de condensar el compuesto representado por la fórmula (XXV) producido en el esquema 4 con el compuesto representado por la fórmula (Xc) (el compuesto representado por la fórmula (VIII) o el compuesto representado por la fórmula (IX)) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXVI).

Este paso se puede lograr en las mismas condiciones de reacción que las condiciones de reacción descritas en el paso 1-8 o condiciones de reacción similares a las condiciones de reacción descritas en el paso 1-8 en el esquema 3.

Paso 2-9

El paso 2-9 es un paso de eliminar dos grupos protectores (R^4 y R^6) para grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXVI) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXVII).

Este paso se puede lograr en condiciones básicas o en condiciones ácidas, o tratando el compuesto con una base nucleófila, por ejemplo, metóxido de sodio o etóxido de sodio en condiciones anhidras.

En el caso de hidrólisis, además de agua, se pueden usar solventes alcohólicos tal como metanol o etanol, y solventes miscibles con agua, por ejemplo, con tetrahidrofurano o 1,4-dioxano como el solvente de reacción. Además, se pueden usar solventes inmiscibles con agua, por ejemplo, acetato de etilo y cloruro de metileno, adoptando una reacción de tipo dos fases con agua. Los solventes comúnmente usados en síntesis orgánica se pueden usar como el solvente en condiciones anhidras.

Paso 2-10

El paso 2-10 es un paso de reducir el grupo azido en el compuesto representado por la fórmula (XXVII) producido en el paso 2-9 a grupo amino y además eliminar tres grupos protectores (R^3, R^2 y R^6) para grupo amino y el grupo protector (R^2) para grupo hidroxilo en la posición 2 para dar un compuesto representado por la fórmula (XIX) que es un compuesto representado por la fórmula (Ia) en donde tanto R^{5ax} como $R^{4'ax}$ representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5eq} como $R^{4'eq}$ representan hidroxilo.

En esta reacción, la reacción de reducción del grupo azido y la desprotección se pueden llevar a cabo por separado mediante una pluralidad de fases. Alternativamente, cuando ambas reacciones se pueden llevar a cabo en las mismas condiciones de reacción, este paso se puede llevar a cabo mediante una única reacción.

Una reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador de reducción de hidrógeno catalítica se puede mencionar como la reacción mediante la que se reduce el grupo azido y se convierte a grupo amino. Los catalizadores de reducción de hidrógeno catalítica utilizables en el presente documento incluyen paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, níquel Raney, u óxido de platino. Entre ellos, se prefiere negro de paladio. Se puede usar cualquier solvente sin limitación particular siempre que el solvente sea inerte respecto a esta reacción. Los solventes preferidos incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, ácido acético, un solvente mixto compuesto de ellos, o un solvente mixto compuesto del solvente orgánico y agua. Se puede usar gas hidrógeno como hidrógeno que se va a añadir. La presión del gas hidrógeno puede ser 1 atm que es la presión atmosférica. Si

es necesario, también se puede usar gas hidrógeno presurizado. También se pueden usar fuentes de hidrógeno diferentes del gas hidrógeno, por ejemplo, ácido fórmico, sales de ácido fórmico, y ciclohexeno según necesidad.

Los métodos para reducir el grupo azido para la conversión a grupo amino incluyen el método de Staudinger et al., en el que el compuesto azido se hace reaccionar con fosfina o fosfito para dar iminofosforano que después se hidroliza para la conversión a amino (Helvetica Chemica Acta, Vol. 2, p. 635 (1919)). Los reactivos de fosfina utilizables en este método incluyen trifenilfosfina y trimetilfosfina. Por ejemplo, se puede mencionar fosfito de trimetilo como el reactivo de fosfito. Los solventes utilizables en la reacción incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, acetonitrilo, cloruro de metileno, agua, y un solvente mixto compuesto de ellos. El iminofosforano producido como un intermedio se puede aislar antes de la hidrólisis. La producción de iminofosforano y la hidrólisis se pueden llevar a cabo en un paso añadiendo agua a un solvente de reacción.

El método para eliminar los tres grupos protectores (R^3 , R^2 y R^6) para grupo amino y el grupo protector (R^2) para grupo hidroxilo en la posición 2 se puede seleccionar considerando las condiciones de desprotección comúnmente usadas en síntesis orgánica dependiendo del tipo del grupo protector. El método se puede llevar a cabo por pasos o en un paso.

Cuando se selecciona un grupo protector, que se puede eliminar por una reacción de hidrogenación catalítica, para ambos de los tres grupos protectores (R^3 , R^2 y R^6) para grupo amino y el grupo protector (R^2) para grupo hidroxilo en la posición 2 y, en este caso, cuando todos de R^3 , R^2 y R^6 representan benciloxicarbonilo mientras que R^2 representa bencilo, una reacción de reducción para convertir el grupo azido a grupo amino también se puede ventajosamente lograr simultáneamente mediante una reacción de hidrogenación catalítica en un paso.

(3) Producción de compuestos cuyas posiciones 5 y 4'' son ecuatoriales: segundo proceso de producción

En el segundo proceso de producción según la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (1a) también se puede producir usando el compuesto representado por la fórmula (Xd) en lugar del compuesto representado por la fórmula (Xc).

[Fórmula química 31]

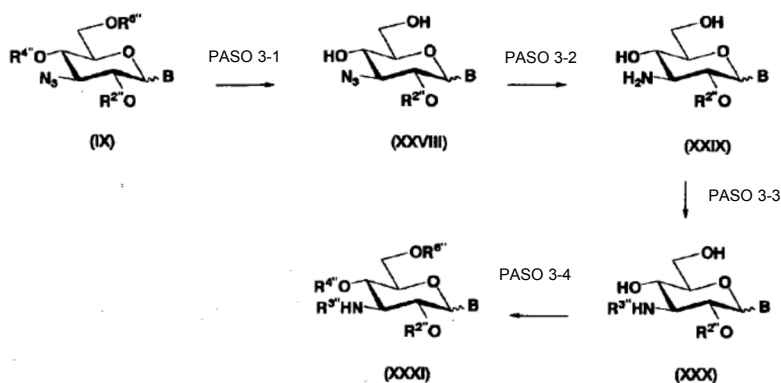


en donde W , Y^{ax} , Y^{eq} , $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{6''}$, y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * son como se ha definido anteriormente.

El segundo proceso de producción se describirá con referencia al esquema 6 (del paso 3-1 al paso 3-4) y el esquema 7 (del paso 3-5 al paso 3-7).

En el siguiente esquema 6, se describen compuestos representados por la fórmula (Xd), en donde Y^{ax} representa un átomo de hidrógeno, Y^{eq} representa hidroxilo, y W representa un grupo saliente (B), como compuestos representados por la fórmula (XXXI), y se describirá el proceso de producción de los mismos.

[Fórmula química 32]



Esquema 6

en donde

- 5 $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{4''}$, $R^{6''}$, y B son como se han definido anteriormente; y $R^{4''}$ y $R^{6''}$ preferiblemente representan un grupo protector de tipo éster.

Paso 3-1

- 10 El paso 3-1 es un paso de eliminar los dos grupos protectores ($R^{4''}$ y $R^{6''}$) para grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (IX) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXVIII).

Cuando $R^{4''}$ y $R^{6''}$ representan un grupo protector de tipo éster, se puede aplicar una reacción de hidrólisis o una reacción de solvólisis. Es más preferida una reacción de solvólisis.

- 15 Más específicamente, la reacción de solvólisis se puede llevar a cabo usando metóxido de sodio, etóxido de sodio o similar. Se puede usar cualquier solvente sin limitación siempre que el solvente sea inerte respecto a la reacción. Se prefieren solventes alcohólicos tal como metanol o etanol.

- 20 La temperatura de reacción está en el intervalo de -20°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 12 horas.

Paso 3-2

- 25 El paso 3-2 es un paso de reducir el grupo azido en el compuesto representado por la fórmula (XXVIII) a un grupo amino para dar un compuesto representado por la fórmula (XXIX).

- 30 En el paso 2-10 en el esquema 5, se describe en detalle el paso de reducir el grupo azido a grupo amino. Se pueden aplicar las mismas condiciones al paso 3-2. En el esquema 6, preferiblemente, se usa el método de Staudinger et al. (Helvetica Chemica Acta, Vol. 2, p. 635 (1919)). El compuesto representado por la fórmula (XXIX) producido en este paso se puede aislar para su uso en el paso 3-3. Alternativamente, se puede usar el compuesto como tal posteriormente como compuesto de partida para el paso 3-3 sin aislamiento.

Paso 3-3

- 35 El paso 3-3 es un paso de proteger un grupo amino del compuesto representado por la fórmula (XXIX) para dar el compuesto representado por la fórmula (XXX).

- 40 Se pueden usar grupos protectores para grupo amino comúnmente usados en síntesis orgánica como el grupo protector. Preferiblemente, el grupo protector puede ser uno que se pueda eliminar por una reacción de hidrogenación catalítica. Específicamente, se pueden mencionar grupo protectores de tipo bencilo, tal como benciloxicarbonilo como el grupo protector. El grupo protector se puede introducir, por ejemplo, por un método descrito en relación con el paso 1-7 en el esquema 2, un método que usa un éster clorofórmico descrito en relación con el paso 2-1 en el esquema 4, o un método que usa un reactivo de benciloxicarbonilación tal como un grupo N-(benciloxicarbonilo)succinimida.

Paso 3-4

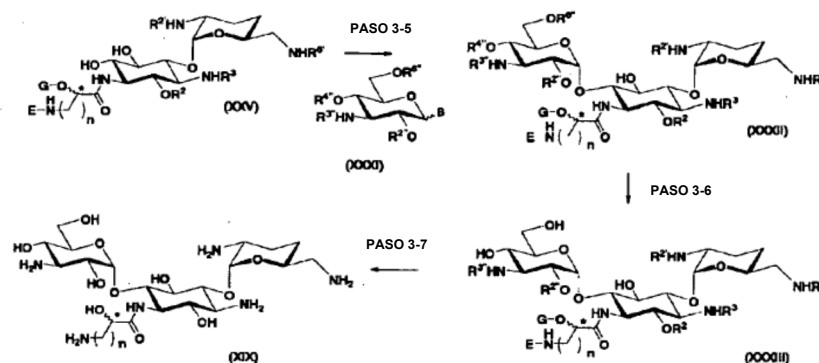
- 50 El paso 3-4 es un paso de proteger simultáneamente el grupo hidroxilo en la posición 4 y el grupo hidroxilo en la posición 6 en el compuesto representado por la fórmula (XXX) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXI). $R^{4''}$ y $R^{6''}$ en el esquema 6 preferiblemente representan un grupo protector de tipo éster, en particular preferiblemente acetilo.

- 55 El grupo protector de tipo éster se puede introducir por un método comúnmente usado en síntesis orgánica usando el anhídrido ácido o el haluro ácido en presencia o ausencia de una base. Se puede usar cualquier solvente sin limitación particular siempre que el solvente sea inerte respecto a la reacción. Se prefiere un solvente que pueda servir tanto como un solvente y como una base tal como piridina.

- 60 La temperatura de reacción está en el intervalo de -20°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 72 horas.

- 65 A continuación, el esquema 7 muestra el paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XXV) con el compuesto representado por la fórmula (XXXI) (paso 3-5) y el, paso de eliminar el grupo protector del compuesto resultante para dar un compuesto representado por la fórmula (XIX) (paso 3-6 y 3-7).

[Fórmula química 33]



Esquema 7

- 5 en donde R², R³, R^{2'}, R^{6'}, R^{2''}, R^{3''}, R^{4''}, R^{6''}, B, E, G, n, y la configuración estérica del carbono marcado con * son como se ha definido anteriormente.

Paso 3-5

- 10 El paso 3-5 es un paso de condensar el compuesto representado por la fórmula (XXV) producido en el esquema 4 con el compuesto representado por la fórmula (XXXI) en el esquema 6 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXII).

Específicamente la condensación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso 2-8 en el esquema 5.

15

Paso 3-6

El paso 3-6 es un paso de eliminar los dos grupos protectores (R^{4''} y R^{6''}) para grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXXII) producido en el paso 3-5 para convertir el compuesto representado por la fórmula (XXXIII).

20

Específicamente la condensación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso 2-9 en el esquema 5.

Paso 3-7

25

El paso 3-7 es un paso de eliminar todos los grupos protectores (R², R³, R^{2'}, R^{6'}, R^{2''}, R^{3''}, E, y G) en el compuesto representado por la fórmula (XXXIII) producido en el paso 3-6 para dar un compuesto representado por la fórmula (XIX) que es un compuesto representado por la fórmula (Ia) en el que tanto R^{5ax} como R^{4'ax} representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5eq} como R^{4'eq} representan hidroxilo.

30

Todos los grupos protectores (R², R³, R^{2'}, R^{6'}, R^{2''}, R^{3''}, E, y G) en el compuesto representado por la fórmula (XXXIII) se pueden eliminar por pasos o en un paso (si es posible) en condiciones de desprotección en síntesis orgánica convencional. Por ejemplo, cuando todos los grupos protectores en el compuesto representado por la fórmula (XXXIII) se pueden eliminar por una reacción de hidrogenación catalítica, los grupos protectores se pueden eliminar en un paso aplicando las mismas condiciones de reacción de hidrogenación catalítica que en el paso 1-14 en el esquema 3 o condiciones similares a las condiciones de reacción de hidrogenación catalítica en el paso 1-14 en el esquema 3.

35

(4) Producción de compuestos cuya posición 5 es ecuatorial y la posición 4'' es axial: segundo proceso de producción

40

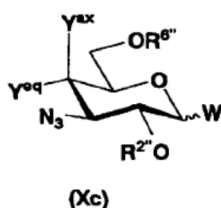
Además, según el segundo proceso de producción de la presente invención, se pueden producir compuestos representados por la fórmula (Ia), en donde tanto R^{5ax} como R^{4'eq} representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5eq} como R^{4'ax} representan hidroxilo según el esquema 8 (del paso 4-1 al paso 4-5a y paso 4-5b) y el esquema 9.

45

El proceso para producir compuestos representados por la fórmula (Xc) se describirá en detalle con referencia al esquema 8.

[Fórmula química 34]

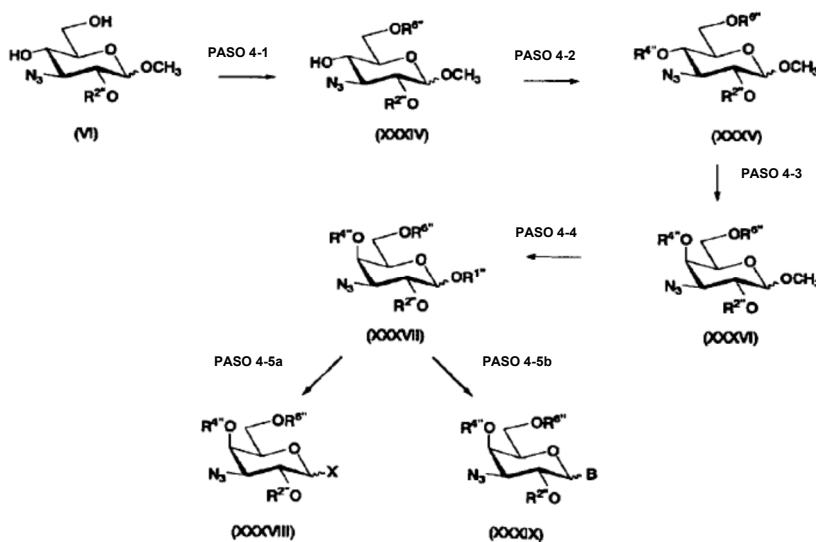
50



en donde W representa un grupo saliente; Y^{ax} representa un grupo $-OR^{4''}$; Y^{eq} representa un átomo de hidrógeno; $R^{2''}$, $R^{4''}$ y $R^{6''}$ representan un grupo protector para grupo hidroxilo, y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S.

En el esquema 8, los compuestos representados por la fórmula (Xc) se clasifican según el tipo del grupo saliente representado por W en compuestos representados por la fórmula (XXXVIII) y compuestos representados por la fórmula (XXXIX).

[Fórmula química 35]



en donde

$R^{2''}$ representa un grupo protector para grupo hidroxilo, preferiblemente un grupo seleccionado de grupos protectores de tipo éter bencílico tal como bencilo y p-metoxibencilo; $R^{4''}$ y $R^{6''}$, que son diferentes entre sí, representan un grupo protector para grupo hidroxilo, por ejemplo, se seleccionan de grupos protectores de tipo éster tal como acetilo o benzoilo, y grupos protectores de tipo sulfonilo tal como p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, y trifluorometanosulfonilo; y B y X son como se ha definido anteriormente.

Paso 4-1

El paso 4-1 es un paso de introducir selectivamente un grupo protector ($R^{6''}$) en solo el grupo hidroxilo localizado en la posición 6 en los dos grupos hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (VI) en el esquema 1 para dar el compuesto representado por la fórmula (XXXIV).

El grupo protector introducido es preferiblemente un grupo protector estructuralmente voluminoso entre los grupos protectores usados como grupo protector para grupo hidroxilo en síntesis orgánica, específicamente preferiblemente benzoilo o benzoilo sustituido.

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso 3-4 en el esquema 6.

Paso 4-2

El paso 4-2 es un paso de introducir un grupo saliente en el grupo hidroxilo en la posición 4 del compuesto representado por la fórmula (XXXIV) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXV) que es un

compuesto de partida en el paso 4-3 para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (XXXVI) en el que el grupo hidroxilo en la posición 4 se ha invertido.

Se selecciona un grupo saliente que tiene una capacidad saliente mayor que el grupo protector introducido en R^{6''} en el paso 4-2 entre los grupos salientes para grupo hidroxilo en síntesis orgánica, como el grupo saliente introducido. Específicamente, se selecciona un grupo saliente de tipo sulfonilo. Más específicamente, por ejemplo, R^{4''} en la fórmula (XXXV) es preferiblemente trifluorometanosulfonilo.

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso 3-4 en el esquema 6.

Paso 4-3

El paso 4-3 es un paso de utilizar el grupo saliente en la posición 4 del compuesto representado por la fórmula (XXXV) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXVI) cuya configuración estérica en la posición 4 se ha invertido.

R^{4''} en el compuesto representado por la fórmula (XXXVI) es preferiblemente un grupo protector que sirve como un grupo protector para grupo hidroxilo en la posición 4 y se puede eliminar de la misma manera que R^{6''} como el grupo protector para grupo hidroxilo en la posición 6. R^{4''} es un grupo protector de tipo éster, preferiblemente acetilo.

La reacción que puede proporcionar el compuesto representado por la fórmula (XXXVI) se puede lograr haciendo reaccionar la sal metálica de un ácido carboxílico con el compuesto representado por la fórmula (XXXV). El grupo acetilo que es preferido como R^{4''} se puede introducir con éxito usando una sal de ácido acético tal como acetato de cesio.

Se puede usar cualquier solvente sin limitación particular siempre que el solvente sea inerte respecto a esta reacción. El solvente es preferiblemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción está en el intervalo de -20°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 72 horas.

Paso 4-4

El paso 4-4 es un paso de convertir el grupo metoxi en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (XXXVI) a aciloxi (OR^{1''}) para dar el compuesto representado por la fórmula (XXXVII).

Este paso se puede lograr de la misma manera que en el paso 1-4 en el esquema 1.

Paso 4-5a

El paso 4-5a es un paso de convertir el grupo aciloxi (OR^{1''}) en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (XXXVII) a un átomo de halógeno para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXVIII).

Este paso se puede lograr de la misma manera que en el paso 1-5a en el esquema 1.

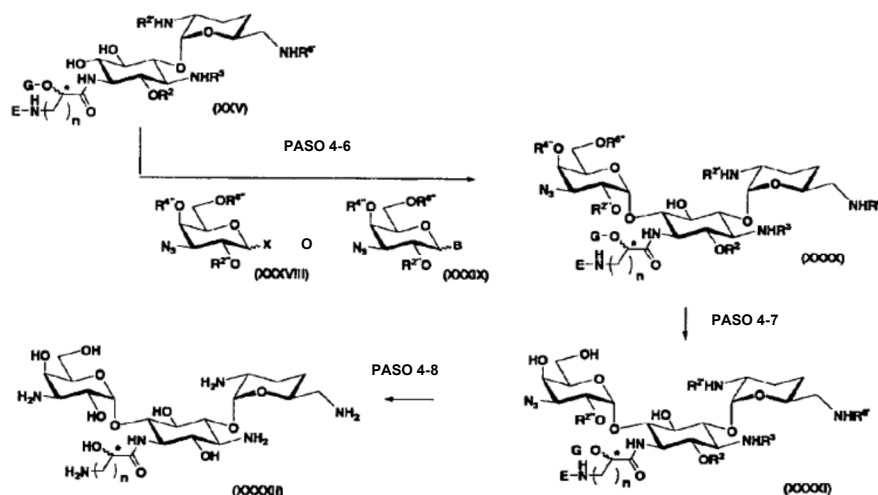
Paso 4-5b

El paso 4-5b es un paso de convertir el grupo aciloxi (OR^{1''}) en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (XXXVII) a tioalquilo o tioarilo en presencia de ácido de Lewis para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXIX).

Este paso se puede lograr de la misma manera que en el paso 1-5b en el esquema 1.

El sustituyente en la posición 1 del compuesto mostrado en el esquema 8 puede tomar dos configuraciones estéricas, es decir, una forma ecuatorial y una forma axial. En el esquema 8, se pueden separar entre sí antes del uso en la reacción, o alternativamente las dos configuraciones estéricas se pueden usar en la reacción en una forma mezclada como tal. Además, el compuesto representado por la fórmula (XXXVIII) y el compuesto representado por la fórmula (XXXIX) producidos en el esquema 8 se pueden separar en una forma axial y una forma ecuatorial que se usan después por separado en el esquema 9. Alternativamente, estos compuestos se pueden usar como una mezcla de la forma axial con la forma ecuatorial.

[Fórmula química 36]



Esquema 9

en donde

R^2 , R^3 , $R^{2'}$, $R^{6'}$, $R^{2''}$, $R^{4''}$, $R^{6''}$, B, E, G, X, n, y la configuración estérica del carbono marcado con * son como se ha definido anteriormente.

Paso 4-6

El paso 4-6 es un paso de condensar el compuesto representado por la fórmula (XXV) producido en el esquema 4 con el compuesto representado por la fórmula (XXXVIII) o fórmula (XXXIX) en el esquema 8 para introducir un compuesto representado por la fórmula (XXXX).

La condensación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso 2-8 en el esquema 5.

Paso 4-7

El paso 4-7 es un paso de eliminar dos grupos protectores ($R^{4''}$ y $R^{6''}$) para grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXXX) producido en el paso 4-6 y convertirlo al compuesto representado por la fórmula (XXXXI).

Específicamente, este paso se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso 2-9 en el esquema 5.

Paso 4-8

El paso 4-8 es un paso de eliminar todos los grupos protectores (R^2 , R^3 , $R^{2'}$, $R^{6'}$, $R^{2''}$, E y G) en el compuesto representado por la fórmula (XXXXI) producido en el paso 4-7 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXII) que es un compuesto representado por la fórmula (Ia) en donde tanto R^{5ax} como $R^{4''eq}$ representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5eq} como $R^{4''ax}$ representan hidroxilo.

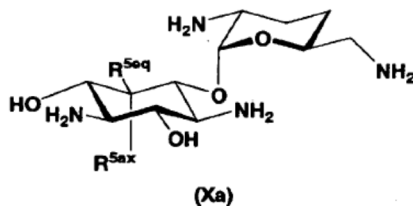
Específicamente, este paso se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso 2-10 en el esquema 5.

(5) Producción de compuestos cuya posición 5 es axial y la posición 4'' es ecuatorial: primer proceso de producción

En el primer proceso de producción según la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (Ia), en donde tanto R^{5eq} como $R^{4''ax}$ representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5ax} como $R^{4''eq}$ representan hidroxilo, se puede producir según el siguiente esquema 10 (del paso 5-1 al paso 5-6) y esquema 11 (del paso 5-7 al paso 5-13).

El proceso de producción de compuestos representados por la fórmula (Xa), en donde la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 es axial, se describirá específicamente con referencia al paso 5-1 al paso 5-6 en el esquema 10. En el esquema 10, el compuesto representado por la fórmula (Xa), en donde la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 es axial, corresponde al compuesto representado por la fórmula (XXXXVIII).

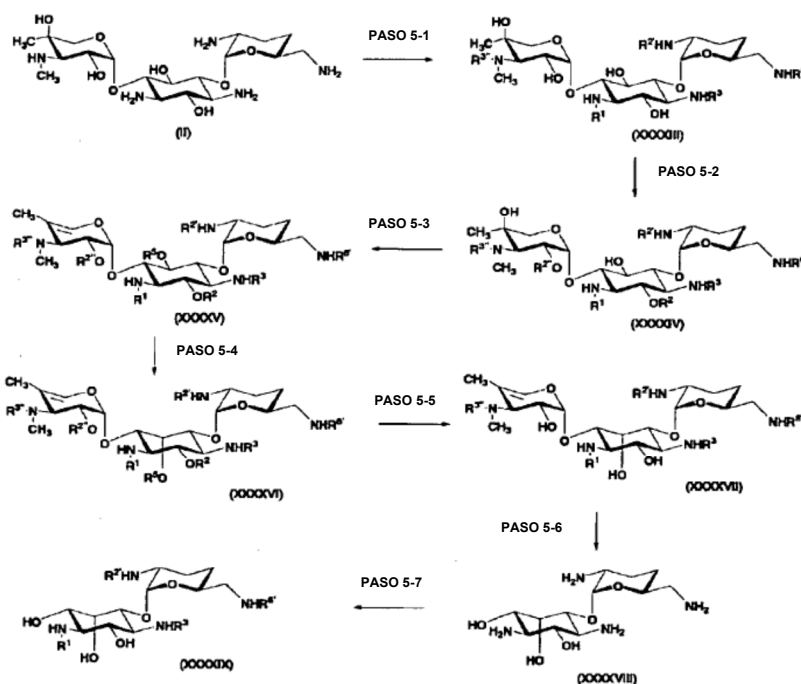
[Fórmula química 37]



en donde, R^{5ax} representa hidroxilo; y R^{5eq} representa un átomo de hidrógeno.

[Fórmula química 38]

5



Esquema 10

en donde R^1 , R^3 , R^2 , R^6 y $R^{3'}$ son como se ha definido anteriormente; R^5 representa un grupo protector para grupo hidroxilo y se selecciona de, por ejemplo, grupos protectores de tipo éster tal como acetilo o benzoilo y grupos protectores de tipo sulfonilo tal como p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, o trifluorometanosulfonilo; y R^2 y $R^{2'}$ son preferiblemente un grupo protector de tipo éster.

Paso 5-1

El paso 5-1 es un paso de introducir grupos protectores en cinco grupos amino en 2-hidroxigentamicina C1a representada por la fórmula (II).

El grupo protector introducido es preferiblemente el grupo protector ejemplificado en el esquema 2. En este paso para producir un compuesto representado por la fórmula (XXXXIII), terc-butoxicarbonilo es particularmente preferido. El grupo protector se puede introducir en las condiciones descritas en detalle en relación con el paso 1-7 en el esquema 2.

Paso 5-2

El paso 5-2 es un paso de introducir grupos protectores (R^2 y $R^{2'}$) en dos grupos hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXXXIII). Se prefiere un grupo protector de tipo éster tal como acetilo como el grupo protector introducido, y se selecciona acetilo para el compuesto representado por la fórmula (XXXXIV).

El grupo acetilo se puede introducir de la misma manera que en el paso 3-4 en el esquema 6.

Paso 5-3

El paso 5-3 es un paso de introducir un grupo saliente en el grupo hidroxilo terciario del compuesto representado por la fórmula (XXXXIV) en presencia de una base para producir la eliminación y por tanto formar un enlace insaturado y, al mismo tiempo, introducir un grupo saliente en el grupo hidroxilo en la posición 5 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXV).

El grupo saliente que se va a introducir se puede seleccionar de grupos alquilsulfonilo tal como metanosulfonilo y trifluorometanosulfonilo, o grupos arilsulfonilo tal como p-toluenosulfonilo. En la producción del compuesto representado por la fórmula (XXXXV), se prefiere metanosulfonilo. La reacción se lleva a cabo tratando cloruro de sulfonilo y el compuesto representado por la fórmula (XXXXIV) en presencia de una base. Las bases utilizables en la reacción incluyen bases orgánicas tal como trietilamina o 4-dimetilaminopiridina. Se prefiere 4-dimetilaminopiridina.

Se puede usar cualquier solvente en la reacción sin limitación particular siempre que el solvente sea inerte respecto a la reacción. Se prefieren solventes haluros tal como cloruro de metileno.

Paso 5-4

El paso 5-4 es un paso de invertir la configuración estérica en la posición 5 del compuesto representado por la fórmula (XXXXV) para introducir grupo hidroxilo protegido y por tanto sintetizar un compuesto representado por la fórmula (XXXXVI). Se prefiere un grupo éster como el grupo hidroxilo protegido considerando un paso de desprotección que se describirá posteriormente. En el compuesto representado por la fórmula (XXXXVI), se prefiere acetilo.

Este paso de introducir acetilo para invertir el grupo hidroxilo en la posición 5 se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso 4-3 en el esquema 8.

Paso 5-5

El paso 5-5 es un paso de eliminar los tres grupos protectores (R^2 , $R^{2'}$ y R^5) para grupos hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXXXVI) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXVII).

En el compuesto representado por la fórmula (XXXXVI), los tres grupos protectores (R^2 , $R^{2'}$ y R^5) para grupos hidroxilo son acetilo. La desprotección de los mismos se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el paso 3-1 del esquema 6 o en condiciones similares a las condiciones en el paso 3-1 en el esquema 6.

Paso 5-6

El paso 5-6 es un paso de someter el compuesto representado por la fórmula (XXXXVII) a reacción de hidrólisis ácida para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXVIII).

Esta reacción se puede llevar a cabo mediante referencia a las condiciones de reacción del paso 1-6 en el esquema 2. También se puede usar además un solvente, que no inhiba la reacción, tal como metanol, desde el punto de vista de aumentar la solubilidad del compuesto representado por la fórmula (XXXXVII) para acelerar la reacción.

Paso 5-7

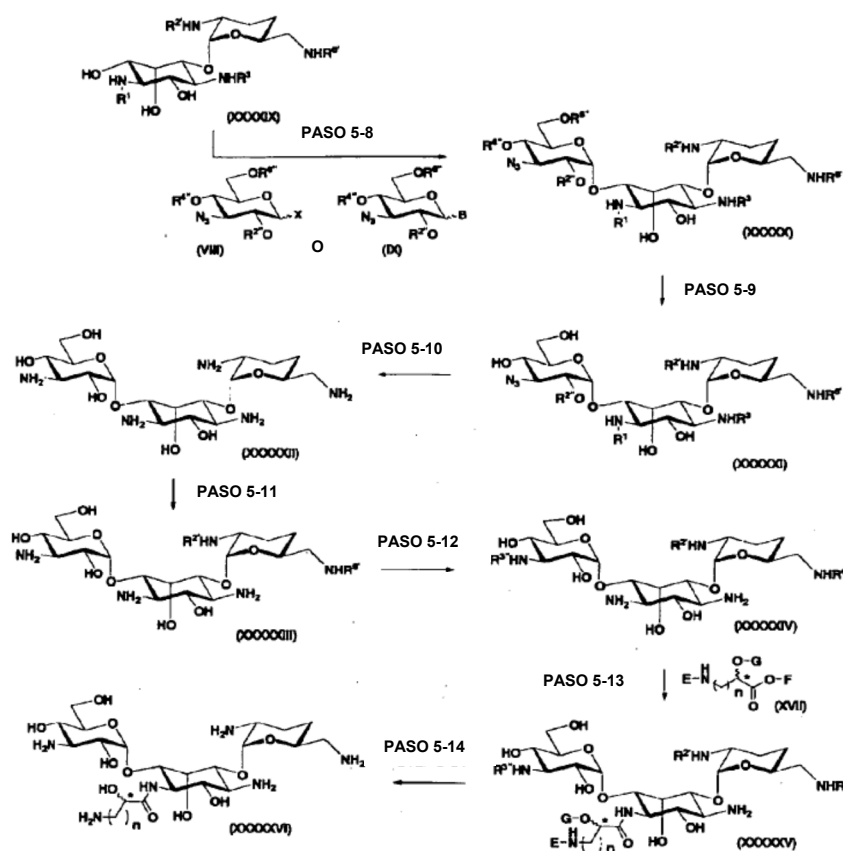
El paso 5-7 es un paso de introducir grupos protectores en los cuatro grupos amino en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXVIII) producido en el paso 5-6 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXIX).

El grupo protector que se va a introducir es preferiblemente un grupo protector ejemplificado en el esquema 2, más preferiblemente p-toluenosulfonilo. Las condiciones descritas en detalle en el paso 1-7 del esquema 2 se pueden aplicar a la introducción del grupo protector.

El compuesto representado por la fórmula (Ia), en donde tanto R^{5eq} como $R^{4'ax}$ representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{3ax} como $R^{4'eq}$ representan hidroxilo, se puede producir según el siguiente esquema 12 (del paso 5-8 al paso 5-14). En el esquema 12, el compuesto se representa por la fórmula (XXXXXVI).

El esquema 11 incluye el paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XXXXXIX) con el compuesto representado por la fórmula (Xc) (paso 5-8), el paso de eliminar los grupos protectores del compuesto resultante y convertir el grupo azido en el compuesto a grupo amino (paso 5-9 y paso 5-10), el paso de opcionalmente introducir grupos protectores en grupos funcionales diferentes del grupo amino en la posición 1 en el compuesto resultante (paso 5-11 y paso 5-12), el paso de hacer reaccionar el compuesto resultante con el compuesto representado por la fórmula (XVII) (paso 5-13), y el paso de eliminar los grupos protectores en el compuesto resultante para dar un compuesto contemplado representado por la fórmula (XXXXXVI) (paso 5-14). En el esquema 11, el compuesto representado por la fórmula (Xc) corresponde al compuesto representado por la fórmula (VIII) o fórmula (IX).

[Fórmula química 39]



Esquema 11

en donde $R^1, R^3, R^2, R^6, R^2, R^2, B, E, F, G, X, n$, y la configuración estérica del carbono marcado con * son como se ha definido anteriormente; y R^4 y R^6 representan independientemente grupos protectores para hidroxilo, que son respectivamente los mismos grupos protectores para grupos hidroxilo definidos en el esquema 1, y se seleccionan de grupos protectores de tipo éster tal como acetilo y benzoilo.

Paso 5-8

El paso 5-8 es un paso de condensar el compuesto representado por la fórmula (XXXXIX) producido en el esquema 10 con el compuesto representado por la fórmula (VIII) producido en el esquema 1 o el compuesto representado por la fórmula (IX) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXX). En la fórmula (VIII) o fórmula (IX), R^4 y R^6 que son un grupo protector para grupo hidroxilo de tipo éster son preferiblemente acetilo.

La reacción en este paso se puede lograr en las mismas condiciones usadas en el paso 1-8 en el esquema 3 o en condiciones similares a las condiciones usadas en el paso 1-8 en el esquema 3.

Paso 5-9

El paso 5-9 es un paso de eliminar los dos grupos protectores (R^4 y R^6) para grupos hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXXXX) producido en el paso 5-8 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXI).

Los dos grupos protectores (R^4 y R^6) para grupos hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXXXX) son acetilo y se pueden eliminar de la misma manera que en el paso 3-1 en el esquema 6.

Paso 5-10

El paso 5-10 es un paso de reducir el grupo azido en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXI) producido en el paso 5-9 a grupo amino y además eliminar los cuatro grupos protectores (R^1, R^3, R^2 y R^6) para grupos amino y el grupo protector (R^2) para grupo hidroxilo en un paso para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXII).

Este paso es el mismo que el paso 1-10 en el esquema 3, y se pueden aplicar las condiciones para la reducción de Birch en las condiciones para el paso 1-10.

Paso 5-11

El paso 5-11 es un paso de introducir selectivamente grupos protectores ($R^{2'}$ y $R^{6'}$) en los grupos amino en las posiciones 2' y 6' en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXII) producido en el paso 5-10 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXIII). En la fórmula (XXXXXIII), $R^{2'}$ y $R^{6'}$ representan benciloxicarbonilo, y se pueden aplicar las condiciones de reacción descritas en el paso 1-11 en el esquema 3.

Paso 5-12

El paso 5-12 es un paso de introducir selectivamente un grupo protector ($R^{3''}$) en el grupo amino en la posición 3'' del compuesto representado por la fórmula (XXXXXIII) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXIV). En la fórmula (XXXXXIV), preferiblemente, $R^{3''}$ representa trifluoroacetilo, y se pueden aplicar las condiciones de reacción para el paso 1-12 en el esquema 3 a la reacción.

Paso 5-13

El paso 5-13 es un paso de hacer reaccionar el grupo amino en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (XXXXXIV) con un derivado de ácido ω -amino- α -hidroxicarboxílico representado por la fórmula (XVII) para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXV), es decir, un paso de realizar una reacción para la formación de un enlace peptídico. Este paso se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso 1-13 en el esquema 3.

Paso 5-14

El paso 5-14 es un paso de eliminar todos los grupos protectores en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXV) para dar un compuesto representado por la fórmula (Ia) en donde tanto R^{5eq} como $R^{4''ax}$ representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5ax} como $R^{4''eq}$ representan hidroxilo.

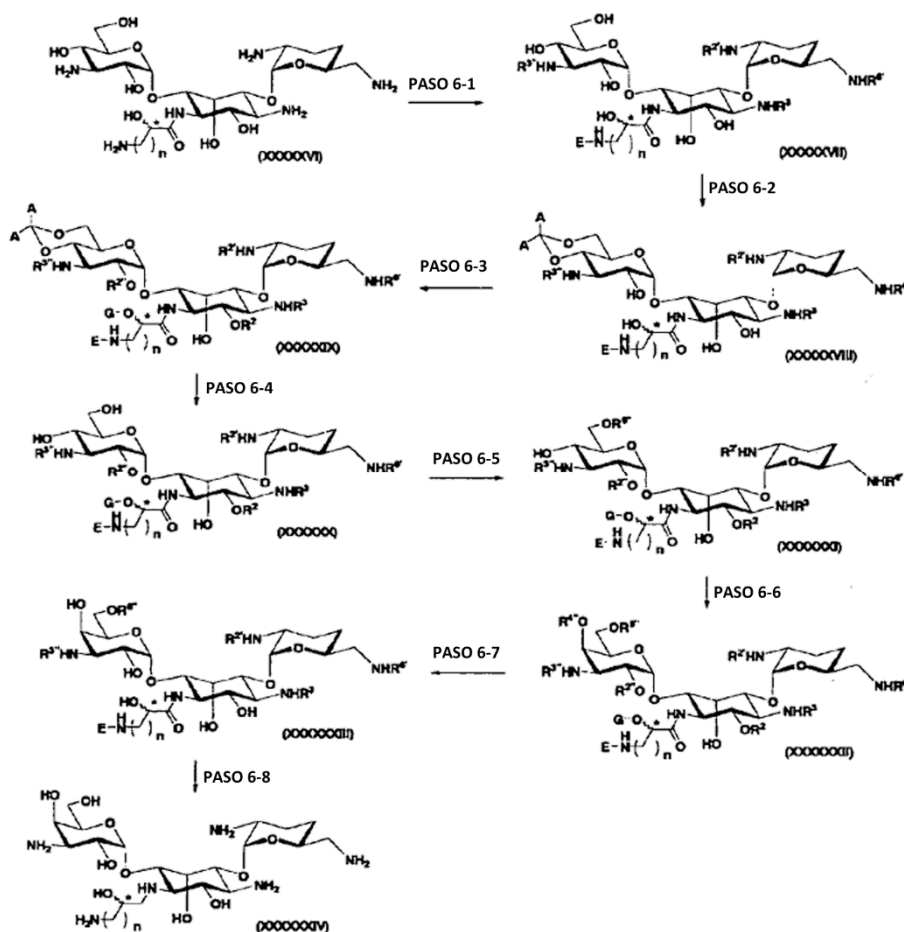
Este paso se puede lograr de la misma manera que en el paso 1-14 en el esquema 3.

(6) Producción de un compuesto cuya posición 5 es axial y la posición 4'' es axial: reacción de inversión de la configuración estérica en la posición 4''

El compuesto representado por la fórmula (Ia) en donde tanto R^{5eq} como $R^{4''eq}$ representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5ax} como $R^{4''ax}$ representan hidroxilo, se puede producir según el esquema 12 (del paso 6-1 al paso 6-8). En el esquema 12, este compuesto está representado por la fórmula (XXXXXXIV).

El esquema 12 incluye el paso de introducir grupos protectores en los grupos funcionales diferentes del grupo funcional en la posición 4'' del compuesto representado por la fórmula (XXXXXXVI) producido en el esquema 11 (del paso 6-1 al paso 6-5), el paso de invertir la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 4'' (paso 6-6), y el paso de eliminar los grupos protectores (paso 6-7 y paso 6-8).

[Fórmula química 40]



Esquema 12

en donde R^3 , $R^{2'}$, R^6 , $R^{3''}$ y E representan un grupo protector para grupo amino, preferiblemente t-butoxicarbonilo; R^2 , $R^{2''}$, y G representan un grupo protector de tipo éster tal como acetilo y benzoilo, preferiblemente acetilo; R^4 representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupos protectores de tipo éster tal como acetilo y benzoilo y grupos protectores de tipo sulfonilo tal como p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y trifluorometanosulfonilo; R^6 representa un grupo protector para grupo hidroxilo que se puede eliminar en condiciones ácidas tal como trifenilmetilo; A representa alquilo inferior de C1-6, o dos A juntos pueden formar un alquilo cíclico de cinco miembros u ocho miembros; y n y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * son como se ha definido anteriormente.

Paso 6-1

El paso 6-1 es un paso de introducir grupos protectores en los cinco grupos amino en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXVI) producido en el esquema 11 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXVII). Este paso se puede llevar a cabo por el método descrito en detalle en el paso 1-7 en el esquema 2.

Paso 6-2

El paso 6-2 es un paso de introducir acetal cíclico, preferiblemente ciclohexilideno acetal, como un grupo protector en los dos grupos hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXVII). Este paso es similar al paso 2-2 en el esquema 4 y se puede lograr aplicando las condiciones de reacción adoptadas en el paso 2-2 en el esquema 4.

Paso 6-3

El paso 6-3 es un paso de proteger los tres grupos hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXVIII) producido en el paso 6-2 por grupos protectores de tipo éster.

Se pueden aplicar a este paso las condiciones para introducir un grupo protector de tipo éster para grupo hidroxilo en síntesis orgánica, por ejemplo, las condiciones aplicadas en el paso 3-4 en el esquema 6.

Paso 6-4

El paso 6-4 es un paso de eliminar el acetal cíclico como el grupo protector en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXIX) producido en el paso 6-3 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXX).

Se pueden aplicar a este paso las condiciones adoptadas en el paso 2-4 en el esquema 4.

Paso 6-5

El paso 6-5 es un paso de introducir selectivamente un grupo protector en el grupo hidroxilo primario en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXX) producido en el paso 6-4 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXXI).

Se selecciona un grupo protector particularmente voluminoso seleccionado de grupos protectores usados como grupos protectores para grupo hidroxilo en síntesis orgánica convencional, específicamente, por ejemplo, trifenilmetilo, como el grupo protector que se va a introducir. La reacción se lleva a cabo dejando que cloruro de trifenilmetilo o bromuro cloruro de trifenilmetilo actúen sobre el compuesto representado por la fórmula (XXXXXX) en presencia de una base. Se puede usar cualquier base sin limitación particular siempre que la base sea inerte respecto a la reacción. Las bases preferidas son, por ejemplo, piridina y 4-dimetilaminopiridina. Además, en esta reacción, se puede usar cualquier solvente sin limitación particular siempre que el solvente sea inerte respecto a la reacción.

Paso 6-6

El paso 6-6 es un paso de invertir el grupo hidroxilo en la posición 4'' en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXI) producido en el paso 6-5 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXXII).

Este paso es un paso similar a los dos pasos, paso 4-2 y paso 4-3, en el esquema 8 y se puede llevar a cabo aplicando las condiciones de reacción. El paso 6-6 también se puede dividir en dos pasos como en el esquema 8.

Paso 6-7

El paso 6-7 es un paso de eliminar los cuatro grupos protectores de tipo éster (R^2 , $R^{2''}$, $R^{4''}$, y G) entre los grupos protectores para grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXII) producido en el paso 6-6 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXXIII). Este paso se puede llevar a cabo aplicando el paso 2-9 en el esquema 5.

Paso 6-8

El paso 6-8 es un paso de eliminar todos los grupos protectores en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXIII) producido en el paso 6-7 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXXIV) que es un compuesto representado por la fórmula (Ia) en donde tanto R^{5eq} como $R^{4''eq}$ representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5ax} como $R^{4''ax}$ representan hidroxilo.

En la fórmula (XXXXXXIV), las condiciones de reacción para la desprotección dependen del grupo protector seleccionado. Por ejemplo, cuando R^3 , R^2 , R^6 , $R^{3''}$ y E representan t-butoxicarbonilo mientras que R^5 representa trifenilmetilo, la desprotección se puede llevar a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo, usando ácido trifluoroacético.

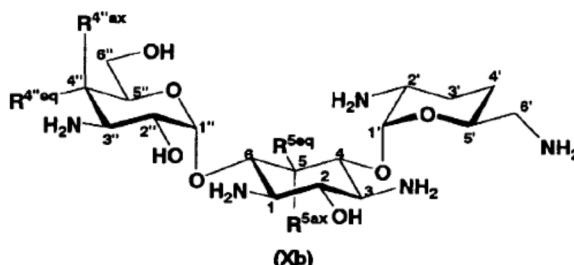
Como se ha descrito anteriormente, según la reacción mostrada en el esquema 12, en el compuesto representado por la fórmula (Ia) producido en el primer o segundo proceso de producción según la presente invención, la configuración estérica del hidroxilo en la posición 4'' se puede invertir a axial. Según esto, el primer o segundo proceso de producción según la presente invención puede comprender introducir un grupo protector en el grupo funcional diferente del grupo hidroxilo en la posición 4'' del compuesto representado por la fórmula (Ia), invertir la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 4'', y eliminar el grupo protector para dar un compuesto representado por la fórmula (Ia) en donde la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 4'' se ha invertido. La presente invención incluye esta forma de realización también.

(7) Producción de compuesto cuya posición 5 es axial y posición 4'' es axial: producción de intermedio sintético cuya posición 5 es axial y posición 4'' es axial (primer proceso de producción)

En el primer proceso de producción según la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (Ia), en donde tanto R^{5eq} como $R^{4''eq}$ representan un átomo de hidrógeno y tanto R^{5ax} como $R^{4''ax}$ representan hidroxilo, se puede producir usando un intermedio sintético producido según el esquema 13.

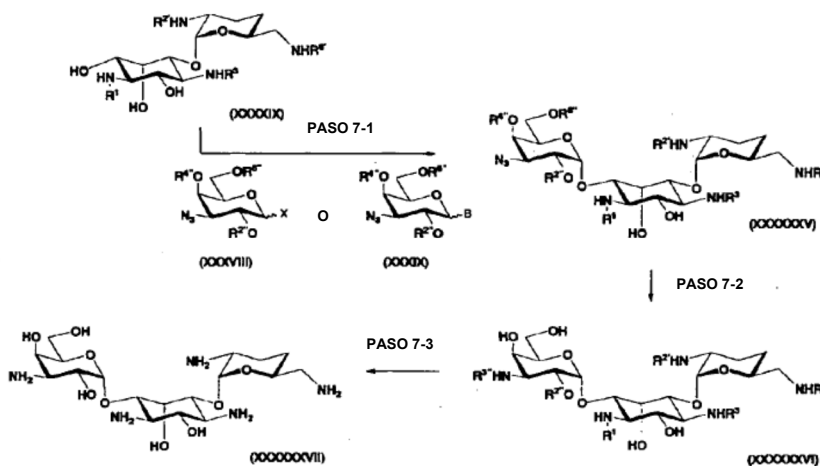
En el esquema 13, el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXVII) corresponde a un compuesto representado por la fórmula (Xb) que es un intermedio sintético en el primer proceso de producción según la presente invención y cuya configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 y la posición 4'' es axial.

5 [Fórmula química 41]



en donde tanto R^{beq} como $R^{4''eq}$ representan un átomo de hidrógeno; y tanto R^{bax} como $R^{4''ax}$ representan hidroxilo.

10 [Fórmula química 42]



15 en donde R^1 , R^3 , R^2 , y R^6 representan grupos protectores para grupos amino, preferiblemente p-toluenosulfonilo; $R^{2''}$ representa un grupo protector de tipo éter tal como bencilo, preferiblemente bencilo; $R^{4''}$ representa un grupo protector de tipo éster tal como acetilo o benzoilo, preferiblemente acetilo; $R^{6''}$ representa un grupo protector de tipo éster tal como acetilo o benzoilo, preferiblemente benzoilo; B representa un grupo saliente que contiene un átomo de azufre tal como metiltio, etiltio o feniltio, preferiblemente feniltio; y X representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, preferiblemente un átomo de bromo.

Paso 7-1

25 El paso 7-1 es un paso de condensar el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXIX) producido en el esquema 10 con el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXVIII) o el compuesto representado por la fórmula (XXXIX) en el esquema 8 para dar un compuesto representado por la fórmula (XXXXXXV). Este paso se puede llevar a cabo por el método que se ha descrito en detalle en el paso 2-8 en el esquema 5.

Paso 7-2

30 El paso 7-2 es un paso de eliminar los dos grupos protectores de tipo éster ($R^{4''}$ y $R^{6''}$) en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXV) para dar el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXVI). Este paso es similar al paso 5-9 en el esquema 11 y se puede lograr aplicando las condiciones de reacción adoptadas en el paso 5-9 en el esquema 11.

Paso 7-3

35 El paso 7-3 es un paso de eliminar todos los grupos protectores en el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXVI) producido en el paso 7-2, reducir el grupo azido a amino para dar el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXVII).

Las condiciones de reacción para la desprotección del compuesto representado por la fórmula (XXXXXXVII) varían dependiendo del grupo protector seleccionado. Por ejemplo, cuando R^1 , R^3 , R^2 , y R^6 representan p-toluenosulfonilo, la desprotección se puede llevar a cabo, por ejemplo, por reducción de Birch en la que se lleva a cabo una reacción radical usando amoníaco líquido y sodio metálico.

Sería aparente para el experto en la materia que, después del paso 7-3, el compuesto representado por la fórmula (Ia) se puede producir aplicando del paso 1-11 al paso 1-14 en el esquema 3 para el compuesto representado por la fórmula (XXXXXXVII).

Los compuestos según la presente invención y los compuestos producidos en los pasos de producción se pueden purificar y aislar por operación de purificación convencional. La purificación y aislamiento se puede llevar a cabo, por ejemplo, por separación líquida, destilación sublimación, precipitación, cristalización, cromatografía en columna en gel de sílice en la que se empaqueta gel de sílice en fase normal o reversa, cromatografía en columna usando una resina de intercambio iónico tal como Amberlite CG-50, Dowex 50 W $\times$ 2 o CM-Sephadex C-25, cromatografía en columna usando celulosa o similar, cromatografía en capa fina preparativa o cromatografía líquida de alta resolución. Alternativamente, los compuestos producidos en los pasos de producción anteriores también se pueden usar adecuadamente en pasos posteriores sin el aislamiento y purificación.

Agente antimicrobiano

Los compuestos representados por la fórmula (Ia) según la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables, o sus solvatos tienen excelente actividad antimicrobiana contra bacterias, que causan enfermedades infecciosas, por ejemplo SARM, staphylococcus aureus, colibacilo, y Pseudomonas aeruginosa, y preferiblemente se usan como agentes antimicrobianos, más preferiblemente agentes anti-SARM. Por tanto, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto según la presente invención o su sal farmacológicamente aceptables o sus solvatos para la fabricación de un agente antimicrobiano. Además, según aún otro aspecto preferido de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto según la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable o sus solvatos para la fabricación de un agente anti-SARM.

Fármacos

Los compuestos representados por la fórmula (Ia) según la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables o sus solvatos opcionalmente junto con aditivos farmacéuticamente aceptables se pueden usar como fármacos. Por tanto, según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición, especialmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (Ia) o su sal farmacológicamente aceptable o su solvato. Además, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (Ia) o su sal farmacológicamente aceptable o su solvato para la fabricación de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica según la presente invención se puede usar específicamente para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa. Las enfermedades infecciosas preferidas para las que la composición farmacéutica según la presente invención es muy eficaz para el tratamiento o prevención, incluyen enfermedades infecciosas nosocomiales y enfermedades infecciosas oportunistas. Más preferidas son enfermedades supurativas de la piel, timpanitis, sinusitis, conjuntivitis, neumonía, bronquitis, septicemia, cistitis, pielonefritis, enteritis (incluyendo intoxicación alimentaria) y similares.

La composición farmacéutica según la presente invención se puede administrar a pacientes por vía parenteral u oral por rutas de administración, por ejemplo, administración parenteral (por ejemplo, administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración rectal, o administración percutánea), o administración oral, dependiendo, por ejemplo, del tipo de bacteria patógena y enfermedades y la naturaleza del paciente. Además, la composición farmacéutica según la presente invención se puede formular en una forma farmacéutica adecuada dependiendo de la ruta de administración. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas incluyen, por ejemplo, inyecciones usadas principalmente, por ejemplo, para administración intravenosa y administración intramuscular; preparaciones externas para administración parenteral, por ejemplo, gotas oculares, gotas para los oídos, gotas nasales, pomadas oftálmicas, absorbentes de mucosa de la piel, preparaciones dermatológicas, inhalantes o supositorios; y preparaciones para la administración oral, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvo micronizado, gránulos, polvos, jarabes o pastillas.

Las preparaciones anteriores se pueden producir mediante un método convencional usando aditivos, por ejemplo, excipientes, extensores, aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, tensioactivos, lubricantes, dispersantes, tampones, conservantes, solubilizantes, antisépticos, correctores, agentes calmantes, y estabilizantes. Los ejemplos específicos de aditivos no tóxicos utilizables en el presente documento, para inyecciones, gotas oculares, gotas para los oídos, y gotas nasales, incluyen, agentes disolventes o solubilizantes que pueden constituir formas farmacéuticas acuosas o disolución antes del uso (por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, etanol, glicerina, propilenglicol, aceites de maíz, y aceites de sésamo), ajustadores de pH (por ejemplo, sales de adición de ácidos inorgánicos tal como ortofosfato trisódico e hidrogenocarbonato de sodio, sales ácidas orgánicas tal como citrato de sodio, y sales básicas orgánicas tal como L-lisina y L-arginina), agentes de ajuste de tonicidad (por

ejemplo, cloruro de sodio, glucosa, y glicerina), agentes tamponantes (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, y citrato de sodio), tensioactivos (por ejemplo, monooleato sorbitano y polisorbato 80), agentes dispersantes (por ejemplo, D-manitol), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tal como ácido ascórbico, sulfito de sodio, y pirosulfito de sodio y agentes quelatos tal como ácido cítrico y ácido tartárico); para pomadas oftálmicas, absorbentes de mucosa de la piel, y preparaciones dermatológicas incluyen, por ejemplo, componentes de preparación adecuados como pomadas, cremas, y preparaciones en parche (por ejemplo, vaselina filante, macrogol, glicerina, parafina líquida, y ropas de algodón); para inhalantes líquidos, incluyen, por ejemplo, ajustadores de pH (por ejemplo, citrato de sodio e hidróxido de sodio), agentes de ajuste de la tonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, y citrato de sodio), y agentes tamponantes (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, y citrato de sodio); para inhalantes en polvo incluyen, por ejemplo, lactosa como soporte; y, para preparaciones para la administración oral y supositorios, incluyen, por ejemplo, excipientes (por ejemplo, lactosa, D-manitol, almidón de maíz, y celulosa cristalina), disgregantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa cálcica), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio y talco), agentes de recubrimiento (por ejemplo, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, y óxido de titanio), plastificantes (por ejemplo, glicerina y polietilenglicol), y sustratos (por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, y grasa sólida).

Además, cuando se considera un aumento en el efecto terapéutico o preventivo de las enfermedades infecciosas, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener, además del compuesto según la presente invención, uno o más agentes antimicrobianos clínicamente útiles (por ejemplo, agentes antimicrobianos de β -lactama (por ejemplo, carbapenemos, cefalosporinas, cefamicinas y penicilinas), agentes antimicrobianos glucopéptidos, agentes antimicrobianos de ansamicina, agentes antimicrobianos aminoglucósidos, agentes antimicrobianos de quinolona, agentes antimicrobianos monobactámicos, agentes antimicrobianos macrólidos, agentes antimicrobianos de tetraciclina, agentes antimicrobianos de cloranfenicol, agentes antimicrobianos de lincomicina, agentes antimicrobianos de estreptogramina, agentes antimicrobianos de oxazolidinona, fosfomicinas, novobiocinas, cicloserinas, y moenomycininas). Alternativamente, la composición farmacéutica junto con el agente antimicrobiano anterior se puede administrar al cuerpo vivo. Además, cuando se considera el hecho de que una composición farmacéutica según la presente invención puede expandir o mejorar la eficacia contra bacterias gram negativas y bacterias resistentes contra agentes antimicrobianos existentes, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener, por ejemplo, un inhibidor de la bomba de descarga de fármaco (bomba de salida) y un inhibidor de enzima degradante del agente farmacéutico existente (por ejemplo, β -lactamasa). Alternativamente, la composición farmacéutica según la presente invención, junto con estos inhibidores o similares, se puede administrar al cuerpo vivo. Además, cuando se considera el hecho de que la composición farmacéutica según la presente invención puede aumentar el efecto terapéutico o preventivo de enfermedades infecciosas, la composición farmacéutica según la presente invención se puede usar en combinación con compuestos que no tienen ninguna actividad antimicrobiana (por ejemplo, medicamentos para tratar una complicación). La presente invención incluye esta forma de realización.

Como se ha descrito anteriormente, el compuesto representado por la fórmula (Ia) según la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable, o su solvato se puede usar ventajosamente como un agente antimicrobiano o un fármaco en la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas. Por tanto, se divulga un método para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa, que comprende administrar el compuesto representado por la fórmula (Ia) o su sal farmacológicamente aceptable, o su solvato a un animal incluyendo un ser humano. Los animales como candidatos para la prevención o tratamiento son preferiblemente mamíferos, más preferiblemente seres humanos. La dosis del compuesto representado por la fórmula (Ia) o su sal farmacológicamente aceptable, o su solvato la puede determinar apropiadamente el experto en la materia, por ejemplo, considerando la pauta posológica, el tipo de bacteria patógena, y la edad, sexo, y peso de los pacientes, y la gravedad de la enfermedad de los pacientes. En particular, la dosis al día y el número de dosis al día se pueden, si es necesario, variar apropiadamente.

Ejemplos

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos que no se pretenden como una limitación de la invención.

En la siguiente descripción, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius.

^1H -RMN indica un método espectral de resonancia magnética nuclear de protón, y ^{13}C -RMN indica un método espectral de resonancia magnética nuclear de carbono. Además, los desplazamientos químicos obtenidos de los mismos se expresan en desplazamientos (ppm) de tetrametilsilano (TMS) a un lado del campo magnético inferior.

MS indica un método espectral de masa, y los resultados obtenidos por un método de ionización de electrospray (ESI), un método de ionización a presión atmosférica (API), un método de bombardeo con átomos rápidos (FAB), y un método de análisis de cromatografía líquida de alta resolución-masa (LCMS) se expresan en m/z (masa/carga).

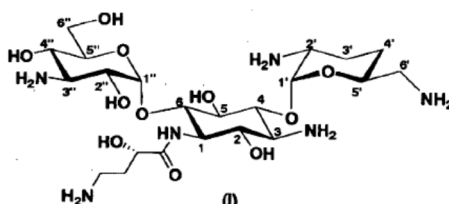
Los valores de R_f en cromatografía de capa fina son valores medidos con una placa de gel de sílice de ART5715 fabricada por Merck, y un solvente de desarrollo, que dio los valores de R_f, se describe entre paréntesis.

En las siguientes fórmulas estructurales, Bn representa bencilo, Ac acetilo, Ph fenilo, Ts p-toluenosulfonilo, y Cbz benciloxicarbonilo.

5 Ejemplo 1

Producción de 2-hidroxiarbecacina

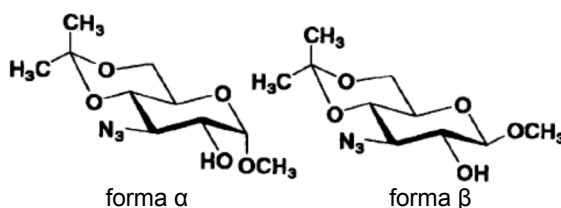
[Fórmula química 43]



Paso de producción 1-1

15 Metil-3-azido-3-desoxi-4,6-O-isopropilideno-D-glucopiranosido

[Fórmula química 44]



Se disolvió metil-3-azido-3-desoxi-D-glucopiranosido (32,7 g) sintetizado según la descripción del método de C. B. Barlow et al. (J. Chem. Soc., Abstracts pp. 3870 - 3871, (Junio), (1965)) en 330 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (26,8 ml) y 1,92 g de ácido p-toluenosulfónico a la solución, y la mezcla se agitó a 50°C. Tres horas después del inicio de la agitación, se añadieron adicionalmente 26,8 ml de 2,2-dimetoxipropano a la solución de reacción; después de 5,5 h, se añadieron adicionalmente 2,10 g de ácido p-toluenosulfónico a la solución de reacción; después de 6,5 h, 17,9 ml de 2,2-dimetoxipropano se añadieron adicionalmente a la solución de reacción; y después de 24 h, 16,2 ml de trietilamina se añadieron enfriando en hielo a la solución de reacción, y la mezcla se concentró a sequedad con una bomba de vacío. Se añadió cloroformo (1,5 l) al residuo. La solución se lavó dos veces con 500 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lavó adicionalmente con 500 ml de salmuera saturada, se secó sobre sal de Glauber, y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (una mezcla de una forma α y una forma β , 36,3 g, rendimiento del 96%) como un jarabe marrón:

ESIMS: m/z 282 [M + Na]⁺

Forma α

¹H-RMN (CDCl₃): δ 4,74 (d, 1H, J = 4 Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 3,72 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,65 (dddd 1H, J = 5, 9, 10 Hz), 3,61 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,55 (dt, 1H, J = 4, 10, 10 Hz), 3,45 (s, 3H), 3,47 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,35 (d, 1H, J = 10 Hz), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

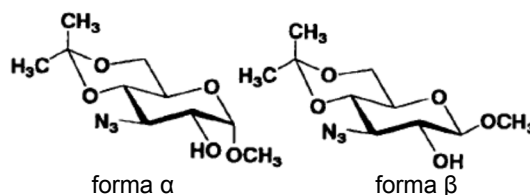
Forma β

¹H-RMN (CDCl₃): δ 4,27 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,95 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 3,78 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,64 (m, 1H), 3,56 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,55 (s, 3H), 3,50 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,37 (dd, 1H, J = 8, 10 Hz), 2,67 (br. s, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

Paso de producción 1-2

50 Metil-3-azido-2-O-bencil-3-desoxi-4,6-O-isopropilideno-D-glucopiranosido

[Fórmula química 45]



- 5 Se disolvió el compuesto anterior (46,0 g) producto en el paso de producción 1-1 en 690 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron 11,4 g de hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60%) a la solución con agitación enfriando en hielo y una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó adicionalmente enfriando en hielo y una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se añadió bromuro de bencilo (27,4 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó e una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se enfrió en hielo después y se ajustó a pH de 4 a 5 mediante la adición de una solución acuosa al 50% de ácido acético. La mezcla de reacción se concentró después a sequedad, y se añadieron a la misma 2,0 l de cloroformo. La solución se lavó dos veces con 500 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lavó una vez con 500 ml de agua. La solución lavada se secó sobre sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar 73,4 g de un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 7:1 a 3:1) usando 350 g de un gel de sílice neutro para dar el compuesto del título (una mezcla de una forma α y una forma β , 55,1 g, rendimiento del 89%).

ESIMS: m/z 372 $[M + Na]^+$

20 Forma α

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,30 - 7,40 (m, 5H), 4,70 - 4,90 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,52 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3,85 (dd, $J = 2$, 10 Hz), 3,82 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,66 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,65 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,39 (dt, 1H, $J = 2$, 10, 10 Hz), 3,37 (dd, 1H, $J = 4$, 10 Hz), 1,47 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

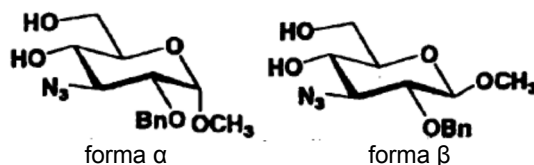
25 Forma β

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,30 - 7,40 (m, 5H), 4,71 - 4,88 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,38 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,93 (dd, $J = 5$, 10 Hz), 3,75 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,56 (s, 3H), 3,51 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,45 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,27 (dd, 1H, $J = 8$, 10 Hz), 3,26 (dt, 1H, $J = 5$, 10, 10 Hz), 1,49 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

Paso de producción 1-3

35 Metil-3-azido-2-O-bencil-3-desoxi-D-glucopiranosido

[Fórmula química 46]



- 40 Una solución acuosa de ácido acético al 80% (186 ml) se añadió a 37,3 g del compuesto producido en el paso de producción 1-2. Se dejó seguir una reacción a 80°C y, 30 min después del inicio de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad para dar 32,9 g del compuesto del título (una mezcla de una forma α y una forma β) en un rendimiento cuantitativo.

45 ESIMS: m/z 332 $[M + Na]^+$

Forma α

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,30 - 7,45 (m, 5H), 4,63 - 4,80 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,57 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 3,78 - 3,85 (m, 2H), 3,63 (dt, 1H, $J = 4$, 4, 10 Hz), 3,44 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,40 (dd, 1H, $J = 3,5$, 10 Hz), 3,38 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,37 (s, 3H), 2,44 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 1,82 (dd, 1H, $J = 6$, 7,5 Hz).

Forma β

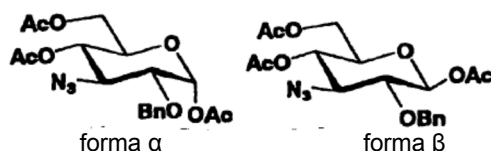
^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,30 - 7,45 (m, 5H), 4,71 - 4,92 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,39 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,91 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,39 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,27 (dd, 1H, $J = 8$, 10 Hz), 2,50 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 1,97 (dd, 1H, $J = 6$, 7,5 Hz).

5 Paso de producción 1-4

1,4,6-Tri-O-acetil-3-azido-2-O-bencil-3-desoxi-D-glucopiranos

[Fórmula química 47]

10



15 Se añadió ácido acético-anhídrido acético-ácido sulfúrico concentrado (50:50:1) (164 ml) a y disolvió en 32,8 g del compuesto producido en el paso de producción 1-3 con un limpiador ultrasónico, y se dejó proceder una reacción a temperatura ambiente durante 5 h. La solución de reacción se dejó gotear con agitación vigorosa a 1,7 l de una solución acuosa al 10% de acetato de sodio helada. Se añadió cloroformo (20 ml) cuatro veces a la solución de reacción, y la mezcla se agitó vigorosamente enfriando en hielo durante 20 min. La solución de reacción se devolvió a temperatura ambiente y se agito además vigorosamente durante una hora. La solución de reacción se extrajo después con 2,5 l de cloroformo (una vez con 900 ml y dos veces con 800 ml). La fase de cloroformo se lavó una vez con 500 ml de salmuera saturada, dos veces con 500 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y una vez con 500 ml de salmuera saturada. La fase de cloroformo se secó además sobre sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar 48,4 g de un producto crudo. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (250 g) (hexano:acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título (una mezcla de una forma α y una forma β , 41,3 g, rendimiento del 92%) como un jarabe amarillo claro.

20

25

ESIMS: m/z 444 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

Forma α

30

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,30 - 7,40 (m, 5H), 6,32 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4,90 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 4,62 - 4,71 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,22 (dd, 1H, $J = 5$, 13 Hz), 4,01 (dd, 1H, $J = 2,5$, 10 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,88 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,58 (dd, 1H, $J = 4$, 10 Hz), 2,06, 2,12, 2,17 (cada uno s, cada uno 3H).

35 Forma β

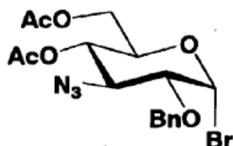
^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,30 - 7,40 (m, 5H), 5,62 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 4,91 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 4,72 - 4,82 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,25 (dd, 1H, $J = 5$, 13 Hz), 3,99 (dd, 1H, $J = 2,5$, 13 Hz), 3,74 (ddd, 1H, $J = 2,5$, 5, 10 Hz), 3,66 (t, 1H, $J = 10$, 10 Hz), 3,59 (dd, 1H, $J = 9$, 10 Hz), 2,07, 2,12, 2,22 (cada uno s, cada uno 3H).

40

Paso de producción 1-5a

4,6-Di-O-acetil-3-azido-2-O-bencil-1-bromo-3-desoxi- α -D-glucopiranos

45 [Fórmula química 48]



50 El compuesto (347 mg) sintetizado en el paso de producción 1-4 se disolvió en una solución mixta compuesta de 6,2 ml de cloruro de metileno y 0,69 ml de acetato de etilo. Se añadió tetrabromuro de titanio (605 mg) a la solución mixta con agitación enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 h. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadieron a la misma 30 ml de cloruro de metileno helado. La solución se lavó ocho veces con 15 ml de agua helada hasta que la fase acuosa tuvo pH 7. La solución se secó después sobre sal de Glauber enfriando en hielo y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (352 mg, rendimiento: 97%) como un jarabe amarillo claro.

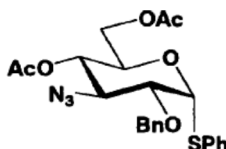
55

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,20 - 7,45 (m, 5H), 6,32 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 4,92 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 4,68 - 4,74 (ABq, 2H, Jgem = 12 Hz), 4,27 (dd, 1H, J = 4,5, 12,5 Hz), 4,17 (ddd, 1H, J = 2,5, 4,5, 10 Hz), 4,03 (dd, 1H, J = 2,5, 12,5 Hz), 3,98 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,43 (dd, 1H, J = 3,5, 10 Hz), 2,13 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Paso de producción 1-5b

4,6-Di-O-acetil-3-azido-2-O-bencil-3-desoxi-1-tiofenil-α-D-glucopiranososa

[Fórmula química 49]



El compuesto (19,9 g) producido en el paso de producción 1-4 se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno. Se añadieron a la solución trimetilsililtiofenol (26,8 ml) y 11,0 ml de trimetilsililtriflato, y la mezcla se sometió a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió en hielo 41 h después del inicio del reflujo. Además, se añadió a la misma cloroformo helado (1,8 l). La mezcla de reacción se lavó después tres veces con 1 l de una solución acuosa al 5% de NaOH helada y dos veces con 1 l de agua helada. La mezcla de reacción se secó después sobre sal de Glauber, se concentró a sequedad para dar un producto crudo (22,1 g). El producto crudo se disolvió después en 20 ml de acetato de etilo. Se añadió además hexano (120 ml) a la solución para recristalización. El cristal resultante se lavó con acetato de etilo:hexano (1:9) helado para dar el compuesto del título (17,7 g, rendimiento del 79%). Además, el licor madre y el líquido de lavado para el cristal se combinaron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (4,3 g).

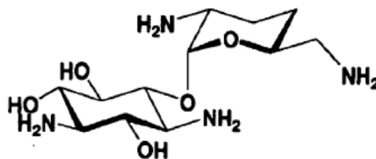
ESIMS: 494 [M + Na]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,20 - 7,48 (m, 10H), 5,59 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,83 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 4,68 - 4,78 (ABq, 2H, Jgem = 12 Hz), 4,46 (ddd, 1H, J = 2,5, 5, 10 Hz), 4,22 (dd, 1H, J = 5, 12 Hz), 3,96 (t, 1H, J = 2,5, 12 Hz), 3,86 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,79 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Paso de producción 1-6

3',4'-Didesoxi-2-hidroxieneamina

[Fórmula química 50]



Proceso A: Se produjo 2-hidroxigentamicina C1a (18,0 g) representada por la fórmula (II) según la descripción de la patente japonesa accesible al público No. 108041/1976 y se purificó. A continuación, se añadió HCl 3 M (360 ml) a la 2-hidroxigentamicina C1a resultante, y la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 h. La solución de reacción de devolvió a temperatura ambiente, después se enfrió en hielo, y se ajustó a pH aproximadamente 6,8 mediante la adición de NaOH 4 M, se diluyó con 1,8 l de agua, y se añadió en una columna de 500 ml de Amberlite CG-50 (previamente equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M). Esta columna se lavó con 1l de amoníaco acuoso 0,005 M. La elución se llevó a cabo con 2 l de amoníaco acuoso 0,1 M y 2 l de amoníaco acuoso 0,3 M. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se concentraron a sequedad para dar 6,1 g del compuesto del título. Las fracciones que contenían impurezas se purificaron otra vez por la columna de Amberlite CG-50 para dar 0,6 del compuesto del título. Por tanto, se obtuvieron 6,7 g en total del compuesto del título (monocarbonato, rendimiento del 72%).

Proceso B: Se produjo 2-hidroxigentamicina C1a (18,0 g) representada por la fórmula (II) y se purificó según la descripción de la patente japonesa accesible al público No. 108041/1976. A continuación, la 2-hidroxigentamicina C1a (300 g, 483 mmol como 2,5 carbonato) se disolvió en HCl 3 N (3 l), y la solución se agitó a 95°C durante 70 min. Después de reposar para enfriarla, la solución se enfrió en hielo a 10°C y se neutralizó y ajustó a pH 6,88 mediante

la adición de NaOH 5 N. Además, la misma reacción se llevó a cabo otra vez usando 2-hidroxigentamicina C1a (300 g, 483 mmol como 2,5 carbonato). Las dos mezclas de reacción resultantes se combinaron y se purificaron con Amberlite CG-50 (tipo NH₄; equilibrada con NH₃ 0,005 M; 10 l). Solvente de elución: NH₃ 0,1 M → 0,2 M → 0,3 M. El producto purificado se liofilizó para dar el compuesto del título (335,9 g; 781 mmol como dicarbonato; rendimiento del 81%).

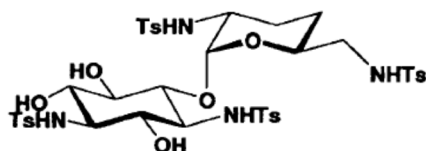
ESIMS: m/z 329 [M + Na]⁺

¹H-RMN (ND₃ al 26% -D₂O: δ 5,09 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 3,82 (m, 1H), 3,56 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,30 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,35 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,08 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,82 (dt, 1H, J = 3,5, 3,5, 12 Hz), 2,78 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,58 - 2,68 (m, 2H), 2,63 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 1,67 - 1,79 (m, 2H), 1,60 (dq, 1H, J = 4, 12, 12, 12 Hz), 1,36 (dq, 1H, J = 4, 12, 12, 12 Hz).

Paso de producción 1-7

3',4'-Didesoxi-2-hidroxi-1,3,2',6'-tetra-N-tosilneamina

[Fórmula química 51]



El compuesto (6,7 g) producido en el paso de producción 1-6 se disolvió en 67 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio (11,6 g) a la solución, y se añadieron además 134 ml de dioxano. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (20,8 g) a la mezcla enfriando en hielo, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min enfriando en hielo. La solución de devolvió a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante la noche. Se añadió después dioxano (134 ml) a la solución de reacción; después de 42,5 h, se añadieron 3,9 g de carbonato de sodio a la solución de reacción; después de 88 h, se añadieron 3,5 g de cloruro de p-toluenosulfonilo a la solución de reacción; y después de 112,5 h, se añadieron 8,5 ml de amoníaco acuoso concentrado a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. Se añadió acetato de etilo (700 ml) al residuo, y la mezcla se lavó dos veces con 300 ml de agua, y se secó sobre sal de Glauber, y después se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) en 250 g de gel de sílice para dar 3,47 g del compuesto del título. Una fracción que contenía impurezas también se sometió a cromatografía en gel de sílice para dar 7,05 g del compuesto del título. Como resultado, se produjeron 10,52 g (cantidad total; rendimiento del 63%) del compuesto del título.

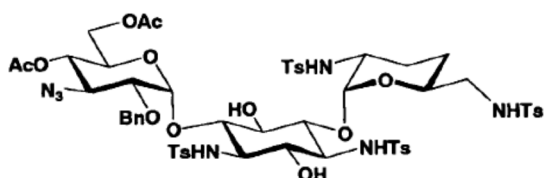
ESIMS: m/z 945 [M + Na]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 9,20 (d, 1H, J = 7 Hz), 9,15 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,80 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,46 (t, 1H, J = 6, 6 Hz), 7,90 - 8,18 (m, 8H), 7,00 - 7,15 (m, 8H), 5,97 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,09 (m, 1H), 4,14 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 4,07 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,91 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,79 - 3,86 (m, 2H), 3,74 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,73 (m, 1H), 3,30 - 3,47 (m, 2H), 2,40 (dq, 1H, J = 5, 12, 12, 12 Hz), 2,17 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,58 - 1,72 (m, 2H).

Paso de producción 1-8

4'',6''-Di-O-acetil-3''-azido-2''-O-bencil-3''-desoxi-2-hidroxi-1,3,2',6'-tetra-N-tosildibecacina

[Fórmula química 52]



Proceso A: una solución de 352 mg del compuesto producido en el paso de producción 1-5a en 7,3 ml de 1,2-dicloroetano se añadió a 363 mg del compuesto producido en el paso de producción 1-7. Se añadió Drierite (1070 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cianuro mercúrico (397 mg) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó con protección a la luz a 60°C hasta que el compuesto producido en el paso de producción 1-5a desapareció cuando la reacción se siguió por TLC. La solución de reacción se devolvió a

temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Los insolubles se lavaron con 73 ml de cloroformo. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron, se lavaron tres veces con 36 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, tres veces con 36 ml de una solución acuosa al 10% de yoduro de sodio y dos veces con 36 ml de agua en ese orden, se secaron sobre una sal de Glauber, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 5:2) sobre 36 g de gel de sílice para dar el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 37,5%).

Proceso B. El compuesto (10,52 g) producido en el paso de producción 1-7 y el compuesto (9,67 g) producido en el paso de producción 1-5b se disolvieron en 210 ml de cloruro de metileno. Se añadió un polvo de tamices moleculares 4A (31,6 g) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió una solución de 5,54 g de N-yodosuccinimida y 0,55 ml de ácido trifluorometanosulfónico en 9,45 ml de cloruro de metileno a la solución de reacción con agitación a -20°C con protección a la luz. Además, la mezcla se agitó a -20°C durante 30 min con protección a la luz. A continuación, se añadieron 3,4 ml de trietilamina a la solución de reacción, y la mezcla se filtró a través de Celite, y los insolubles se lavaron con 1,8 l de cloroformo. A continuación, el filtrado y el líquido de lavado se combinaron, se lavaron dos veces con 1 l de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con 1 l de una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, y dos veces con 500 ml de agua en ese orden, se secaron sobre una sal de Glauber, y se concentraron a sequedad para dar 20,2 g de un producto crudo. A continuación, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre 500 g de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 5:2) para dar el compuesto del título (5,4 g, rendimiento del 37%).

Valor Rf 0,68 (cloroformo:acetato de etilo = 3:2)

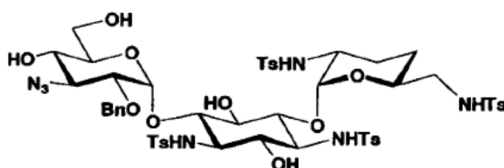
ESIMS: m/z 1306 [M + Na]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 9,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,82 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,73 (t, 1H, J = 6, 6 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,8 - 8,1 (m, 10H), 7,0 - 7,45 (m, 11H), 6,75 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 2 Hz), 5,51 (ABq, 1H, Jgem = 11 Hz), 5,23 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 5,03 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,93 (ABq, 1H, Jgem = 11 Hz), 4,41 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 4,38 (dd, 1H, J = 4, 12 Hz), 4,23 (m, 1H), 4,07 - 4,21 (m, 5H), 3,83 (dd, 1H, J = 3, 10 Hz), 3,78 (t, 1H, J = 9, 9 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,45 - 1,60 (m, 2H).

Paso de producción 1-9

3''-Azido-2''-O-bencil-3''-desoxi-2-hidroxil-1,3,2',6'-tetra-N-tosildibecacina

[Fórmula química 53]



Una solución al 0,1% (118 ml) de metóxido de sodio en metanol se añadió a 5,91 g del compuesto producido en el paso de producción 1-8, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Se añadió una solución al 28% (1,74 ml) de metóxido de sodio en metanol a la solución de reacción 50 min después del inicio de la reacción. Después de 1,5 h, la solución de reacción se neutralizó y ajustó a pH de 6 a 7 con Dowex 50W × 2 (forma H⁺, malla 200-400, sustituido con MeOH). A continuación, la resina se eliminó de la solución de reacción por filtración, y los insolubles se lavaron cinco veces o más con metanol. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron a sequedad para dar 5,2 g del compuesto del título crudo. Este compuesto se usó como tal en la siguiente reacción.

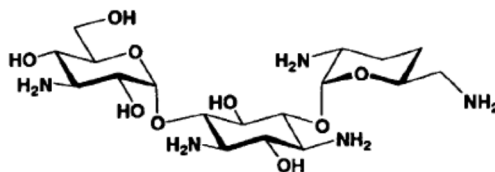
Valor Rf 0,39 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3)

ESIMS: m/z 1222 [M + Na]⁺

Paso de producción 1-10

2-Hidroxidibecacina

[Fórmula química 54]



Se almacenó amoníaco líquido (aproximadamente 10 ml) a -50°C en un matraz con forma de berenjena que contenía 45,7 mg del compuesto producido en el paso de producción 1-9. A continuación, se añadieron 70 mg de sodio metálico al matraz con forma de berenjena a -50°C , y la mezcla se agitó vigorosamente con una barra agitadora de vidrio durante 2 h. Se añadió lentamente metanol al matraz en forma de berenjena hasta que el color de los radicales desapareció. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente para evaporar el amoníaco y por último se concentró a sequedad con un evaporador. Se añadió agua (3 ml) al matraz con forma de berenjena, y los contenidos del matraz se ajustaron a pH de 4 a 5 con Dowex 50W $\times$ 2 (forma H^{+}). Los contenidos del matraz junto con la resina se añadieron a una columna empaquetada con 2 ml de la misma resina. La columna se lavó con 20 ml de agua, se eluyó con amoníaco acuoso 1 M. Las fracciones positivas para ninhidrina se combinaron y se concentraron a sequedad para dar 20,1 mg de un producto crudo. Este se hizo una solución acuosa (10 ml) que después se añadió a una columna de CM-Sephadex C-25 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 10 ml). La columna se lavó con agua (10 ml). A continuación, la elución se llevó a cabo mientras se cambiaba sucesivamente la concentración del amoníaco acuoso de 0,05 M (50 ml) a 0,2 M (100 ml, corte 2 ml), y la fracción correspondiente se concentró a sequedad para dar 16,4 mg del compuesto del título (monocarbonato-monohidrato, rendimiento del 79%).

Valor R_f 0,35 (1-butanol:etanol:cloroformo:amoníaco acuoso al 17% = 4:7:2:7).

ESIMS: m/z 490 $[\text{M} + \text{Na}]^{+}$

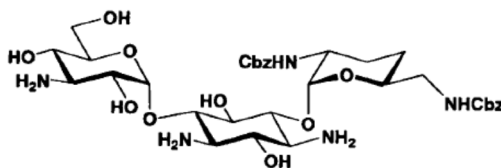
^1H -RMN (ND_3 al 26%- D_2O): δ 5,12 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 5,01 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3,88 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H, $J = 2,5, 12$ Hz), 3,68 (dd, 1H, $J = 5, 12$ Hz), 3,66 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,46 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3,35 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,28 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,27 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,10 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 2,99 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 2,83 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 2,80 (m, 1H), 2,79 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 2,66 (dd, 1H, $J = 4,5, 13$ Hz), 2,62 (dd, 1H, $J = 7, 13$ Hz), 1,68 - 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (m, 1H).

^{13}C -RMN (ND_3 al 26%- D_2O): δ 102,62, 101,41, 85,70, 84,53, 75,36, 74,00, 73,67, 72,89, 71,83, 70,35, 61,35, 57,67, 56,81, 55,65, 51,35, 46,60, 28,97, 27,45.

Paso de producción 1-11

2',6'-Di-N-benciloxycarbonil-2-hidroxidibecacina

[Fórmula química 55]



Se añadió acetato de níquel tetrahidrato (1136 mg) al compuesto (625 mg; calculado como monocarbonato-monohidrato) producido en el paso de producción 1-10. Se añadió metanol (25 ml), y la mezcla se trató con un limpiador ultrasónico para dar una solución homogénea. Se añadió N-benciloxycarboniloxisuccinimida (626 mg) poco a poco a la solución enfriando en hielo durante un periodo de aproximadamente 2 min. La mezcla se agitó enfriando en hielo durante una hora, se devolvió a temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante 2,5 h. A continuación, se añadieron 57 mg de N-benciloxycarboniloxisuccinimida a la solución de reacción enfriando en hielo, se devolvió a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a sequedad. Se añadió amoníaco acuoso concentrado (30 ml) saturado con cloruro de sodio al residuo, y la mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de 1-butanol. La fase de butanol así obtenida se concentró a sequedad. Se añadió N,N-dimetilformamida a 1423 mg del residuo y se filtró a través de Celite. La sustancia en el Celite se lavó con N,N-dimetilformamida (20 ml $\times$ 1, 10 ml $\times$ 4). El filtrado y el líquido de lavado se concentraron a sequedad para dar 1222 mg de un producto crudo.

Valor R_f 0,60 (1-butanol:etanol:cloroformo:amoníaco acuoso al 17% = 4:7:2:7).

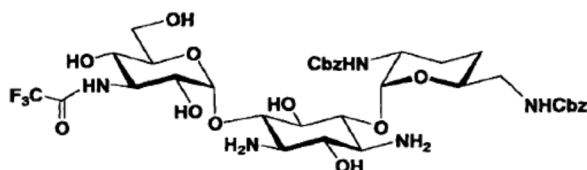
ESIMS: m/z 758 $[M + Na]^+$

1H -RMN (piridina- d_5): δ 8,35 (br. s, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,15 - 7,55 (m, 10H), 5,62 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 5,41 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 5,33 (s, 2H), 5,30 (ABq, 1H, $J_{gem} = 12$ Hz), 5,14 (ABq, 1H, $J_{gem} = 12$ Hz), 4,64 (m, 1H), 4,44 (dd, 1H, $J = 2, 12$ Hz), 4,42 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H, $J = 5, 12$ Hz), 4,24 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 4,20 (dd, 1H, $J = 3, 10$ Hz), 4,05 (m, 1H), 4,04 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,90 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,85 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,68 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,60 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,52 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,29 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,11 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 2,05 (m, 1H), 1,89 (dq, 1H, $J = 3,5, 13, 13, 13$ Hz), 1,64 (m, 1H), 1,43 (q, 1H, $J = 13, 13, 13$ Hz).

Paso de producción 1-12

2',6'-Di-N-benciloxycarbonil-2-hidroxi-3''-N-trifluoroacetildibecacina

[Fórmula química 56]



El producto crudo (1222 mg) producido en el paso de producción 1-11 se disolvió en 17 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. Se añadió trifluoroacetato de etilo (0,15 ml) a la solución con agitación enfriando en hielo. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La solución de reacción se concentró a sequedad para dar 1416 mg del producto.

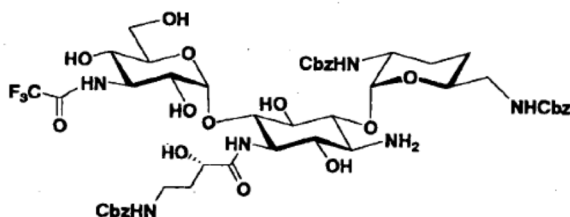
Valor R_f 0,42 (se usó la parte de la fase inferior de una solución de cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco acuoso concentrado) = 1:1:1).

1H -RMN (piridina- d_5): δ 10,65 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,35 (br. s, 1H), 7,89 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,10 - 7,55 (m, 10H), 5,70 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 5,41 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 5,33 (s, 2H), 5,30 (ABq, 1H, $J_{gem} = 12$ Hz), 5,26 (ABq, 1H, $J_{gem} = 12$ Hz), 5,18 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,58 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 4,50 (dd, 1H, $J = 3, 10$ Hz), 4,31 - 4,46 (m, 3H), 4,18 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 4,04 (m, 1H), 3,96 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,82 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,71 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,51 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,31 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,10 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 2,05 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).

Paso de producción 1-13

1-N-(4-benciloxycarbonilamino)-2-(S)-hidroxibutiril-2',6'-di-N-benciloxycarbonil-2-hidroxi-3''-N-trifluoroacetildibecacina

[Fórmula química 57]



El producto (438 mg) producido en el paso de producción 1-12 se disolvió en 6,2 ml de tetrahidrofurano. Se añadió gota a gota una solución (2 ml) de 149 mg de un éster succinimida del ácido (S)-4-N-benciloxycarbonilamino-2-hidroxibutírico sintetizado según un artículo de Kawaguchi et al. (Journal of Antibiotics, Vol. 25, pp. 695 to 708 (1972)) en tetrahidrofurano a la solución con agitación enfriando en hielo durante un periodo de 2 min, y la mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó. Se añadió a la reacción una solución (2 ml) de 149 mg de un éster succinimida del ácido (S)-4-N-benciloxycarbonilamino-2-hidroxibutírico en tetrahidrofurano con agitación enfriando en hielo 19 h después del inicio de la agitación, y la mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó. Después de 20,5 h, la solución de reacción se concentró a sequedad.

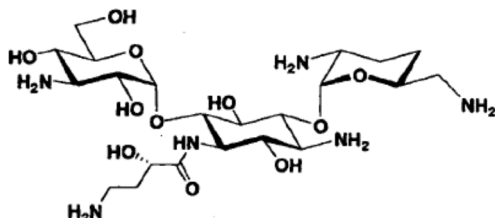
Se añadió acetato de etilo (70 ml) al residuo, y la mezcla se lavó dos veces con 14 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 14 ml de agua y se concentró a sequedad para dar 571 mg de la mezcla de reacción.

Valor Rf 0,59 (se usó la parte de la fase inferior de una solución de cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco acuoso concentrado) = 1:1:1).

Paso de producción 1-14

2-Hidroxiarbecacina

[Fórmula química 58]



Se añadieron tetrahidrofurano (22,8 ml) y 17,8 ml de amoníaco acuoso 3,5 M a 571 mg de la mezcla de reacción producida en el paso de producción 1-13, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La solución de reacción se concentró a sequedad. Se añadió tetrahidrofurano-ácido acético-agua (4:1:1) (22 ml) a 624 mg del residuo. Además, se añadieron 12 gotas de una suspensión de negro de paladio en agua, y la mezcla se agitó a presión atmosférica durante 6 h mientras se burbujeaba gas hidrógeno en el sistema. A continuación, se eliminó el negro de paladio de la solución de reacción por filtración. El negro de paladio eliminado se lavó con agua, y el filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron a sequedad. Se añadió amoníaco acuoso 2 M (15 ml) al residuo, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Los insolubles se eliminaron por filtración a través de un tapón de algodón, seguido por concentración a sequedad para dar 467 mg de un producto crudo. El producto crudo se disolvió en agua para dar 50 ml de una solución acuosa, y la solución acuosa se añadió a una columna de CM-Sephadex C-25 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 50 ml). La columna se lavó con 100 ml de amoníaco acuoso 0,005 M, y la elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso de 0,05 M (250 ml) a 0,5M (500 ml) y además 0,75 M (500 ml). Las fracciones correspondientes se concentraron para dar 39,1 mg del compuesto del título: 2-hidroxiarbecacina.

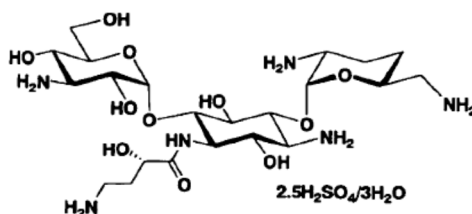
^1H -RMN (ND_3 al 26%- D_2O): δ 5,13 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,03 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,16 (dd, 1H, J = 4, 9,5 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,83 - 3,90 (m, 2H), 3,65 - 3,77 (m, 4H), 3,37 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,34 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,32 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3,25 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,97 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,86 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,82 (m, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, J = 5, 13 Hz), 2,62 (dd, 1H, J = 7, 13 Hz), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 3H), 1,61 (dq, 1H, J = 4, 13, 13, 13 Hz), 1,37 (dq, 1H, J = 4, 13, 13, 13 Hz).

^{13}C -NMR (ND_3 al 26%- D_2O): δ 177,84, 102,09, 98,99, 83,65, 78,17, 75,41, 72,87, 72,23, 71,71, 71,28, 70,45, 69,81, 60,79, 56,60, 56,15, 54,88, 50,71, 46,02, 38,26, 37,23, 28,39, 26,94.

Ejemplo 2

2,5 sulfato de 2-hidroxiarbecacina trihidrato

[Fórmula química 59]

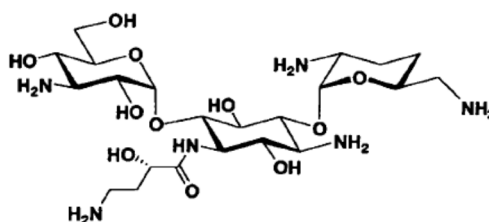


El compuesto (2-hidroxiarbecacina; 126,8 mg) representado por la fórmula (I) producido en el paso de producción 1-14 del ejemplo 1 se llevó a una solución acuosa. La solución acuosa se ajustó a pH 7,0 mediante la adición de ácido sulfúrico 0,1 M y se liofilizó para dar 147,3 g de 2,5 de 2,5 sulfato (trihidrato) del compuesto del título.

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{11} \cdot 2,5\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. C, 30,45, H, 6,39, N 9,67.
Determinado, C 30,41, H 6,45, N 9,46.

Ejemplo 3: Producción de 2-hidroxiarbecacina

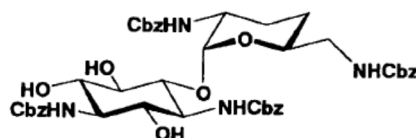
[Fórmula química 60]



5

Paso de producción 3-11,3,2',6'-Tetra-N-benciloxicarbonil-3'-4'-didesoxi-2-hidroxi-2-aminineamina

10 [Fórmula química 61]



Proceso A: El compuesto (16,5 g, 38,3 mmol: calculado como dicarbonato) producido en el paso de producción 1-6 se disolvió en agua (83 ml). Se añadió dimetoxietano (165 ml) a la solución, y la mezcla se agitó después. Se añadió a la misma N-benciloxicarboniloxisuccinimida (66,8 g, 268 mmol), después se añadió trietilamina (56,0 ml, 402 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche (se generó calor hasta aproximadamente 45°C). Se añadieron acetato de etilo (490 ml) y agua (83 ml) a la solución de reacción seguido por separación. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (247 ml) y una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (247 ml) en ese orden. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y después se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (133 ml) al residuo (como una espuma), y la mezcla se agitó en un baño de agua calentado a 60°C. Como resultado, precipitaron cristales. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (lavado en suspensión). Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida a 40°C durante la noche para dar el compuesto del título (rendimiento 33,8 g, cuantitativo).

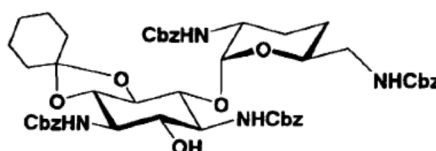
Proceso B: El compuesto (303 g, 704 mmol como dicarbonato) producido en el paso de producción 1-6 se disolvió en agua (1,5 l), y se añadió 1,2-dimetoxietano (3,0 l) a la solución. Se añadió a la misma N-benciloxicarboniloxisuccinimida (1229 g, 4,93 mmol, 7,0 eq.), y después se añadió trietilamina (1013 ml, 7,40 mmol, 10,5 eq.), y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadieron acetato de etilo (9,1 l) y agua (1,5 l) a la solución de reacción seguido por separación. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo:1,2-dimetoxietano = 3:1 (1,8 l). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con una solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio (4,6 l) y una vez con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (4,6 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó después por destilación a presión reducida. Se añadió metanol (2,4 l) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El cristal precipitado se filtró para dar el compuesto del título (619,1 g, 734 mmol, rendimiento del 104%).

APIMS: m/z 843 [M + H]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 7,73 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,12 - 7,56 (m, 22H), 6,82 - 6,95 (m, 1H), 5,67 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,12 - 5,31 (m, 8H), 4,26 - 4,40 (m, 1H), 3,90 - 4,30 (m, 7H), 3,35 - 3,50 (m, 2H), 1,85 - 2,01 (m, 2H), 1,43 - 1,65 (m, 2H).

Paso de producción 3-21,3,2',6'-Tetra-N-benciloxicarbonil-5,6-O-ciclohexileno-3'-4'-didesoxi-2-hidroxi-2-aminineamina

[Fórmula química 62]



Proceso A: El compuesto (2,0 g, 2,4 mmol) producido en el paso de preparación 3-1 se disolvió en dimetoxietano (40 ml). Se añadieron 1,1-dimetoxyciclohexano (0,54 ml, 3,56 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (0,060 g, 0,24 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 110°C durante 2 h con un aparato que comprende un embudo de adición que contenía tamices moleculares 5A 1/16 (30 g, 40 ml) y un condensador Dimroth provisto en el embudo de adición (temperatura interna 85°C). Se añadieron a la solución de reacción acetato de etilo (40 ml) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml), seguido por separación. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 2:1 a 1:3, cloroformo:metanol = 9:1) para dar el compuesto del título (1,75 g, 1,89 mmol, rendimiento del 80%).

Proceso B: El compuesto (150 g, 178 mmol) producido en el paso de preparación 3-1 se resuspendió en 1,2-dimetoxietano (3,0 l). Se añadieron 1,1-dimetoxyciclohexano (38,5 g, 267 mmol, 1,5 eq.) y p-toluenosulfonato de piridinio (4,47 g, 17,8 mmol, 0,1 eq.), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo mientras se pasaba a través de 1,5 kg de tamices moleculares 5A (1/16) durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 l) y se lavó una vez con solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio (4,6 l) y una vez con solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (3 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó después por destilación a presión reducida. La misma reacción se llevó a cabo adicionalmente tres veces más. Los residuos se combinaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. Solvente de desarrollo = hexano:aceto de etilo = 2:1 → 1:1 → 1:2 → 1:3 (557,93 g, 604 mmol, rendimiento del 85%).

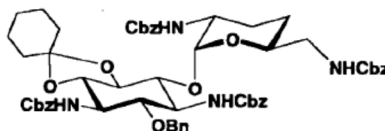
APIMS: m/z 923 [M + H]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 7,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,22 - 7,57 (m, 20H), 6,75 - 7,05 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,12 - 5,35 (m, 8H), 3,96 - 4,45 (m, 6H), 3,92 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,79 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,30 - 3,47 (m, 2H), 1,77 - 2,00 (m, 2H), 1,45 - 1,70 (m, 10H), 1,16 - 1,35 (m, 2H).

Paso de producción 3-3

2-Benciloxi-1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-5,6-O-ciclohexilen-3'-4'-didesoxineamina

[Fórmula química 63]



Proceso A: Se añadió tetrahidrofurano (99 ml) al compuesto (4,970 g, 5,38 mmol) producido en el paso de producción 3-2. Se añadieron una dispersión de hidruro de sodio al 60% (0,26 g, 6,50 mmol) en parafina líquida y bromuro de bencilo (1,15 ml, 9,67 mmol) a una temperatura interna de 4°C, y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 7 a 8°C durante 21 h. Se añadió a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a una temperatura interna de 4°C, y la mezcla se ajustó a pH 7, seguido por separación con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (tolueno:aceto de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título (4,492 g, 4,43 mmol, rendimiento del 83%).

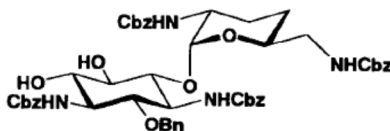
Proceso B: El compuesto (396 g, 429 mmol) producido en el paso de producción 3-2 se disolvió en una solución mixta compuesta de tetrahidrofurano (8 l) y N,N-dimetilformamida (158 ml), y la solución se enfrió a 5°C. Se añadieron hidruro de sodio (dispersión en parafina líquida, 60%; 20,6 g, 515 mmol, 1,2 eq.) y bromuro de bencilo (91,8 ml, 772 mmol, 1,8 eq.) a la solución, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 h. Se añadió una solución acuosa al 10% de cloruro de amonio (8 l) a la misma para parar la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 l). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera al 20% (8 l) y una vez con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (8 l) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó después por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. Solvente de desarrollo = hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:3 (320,24 g, 316 mmol, rendimiento del 74%).

APIMS: m/z 1014 [M + H]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,08 - 8,16 (m, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 1H), 7,10 - 7,48 (m, 25H), 6,70 - 6,95 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,15 - 5,46 (m, 8H), 4,91 (AB, 2H, Jgem = 11 Hz), 4,40 - 4,51 (m, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 2H), 3,93 - 4,16 (m, 4H), 3,72 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,32 - 3,50 (m, 2H), 1,77 - 2,00 (m, 2H), 1,45 - 1,72 (m, 10H), 1,15 - 1,35 (m, 2H).

Paso de producción 3-42-Benciloxi-1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-3'-4'-didesoxineamina

[Fórmula química 64]



Proceso A: El compuesto (22,75 g, 22,5 mmol) producido en el paso de producción 3-3 se disolvió en una solución mixta compuesta de cloroformo (460 ml) y metanol (46 ml), y la solución se enfrió a 7°C. Se añadió ácido trifluoroacético al 90% (46 ml) a la solución enfriada, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió metanol (460 ml) al residuo, y la mezcla se sometió a lavado en suspensión durante 2 h, seguido por filtración para dar el compuesto del título (19,47 g, 0,9 mmol, rendimiento del 93%).

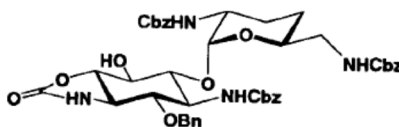
Proceso B: El compuesto (376 g, 371 mmol) producido en el paso de producción 3-3 se disolvió en una solución mixta compuesta de cloroformo (7,5 l) y metanol (750 ml), y la mezcla se enfrió a 10°C. Se añadió ácido trifluoroacético al 90% (750 ml) a la solución enfriada, y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 h 20 min. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió metanol (7,5 l) al residuo, y la papilla se agitó durante la noche y se filtró para dar el compuesto del título (313 g, 335 mmol, rendimiento del 90%).

APIMS: m/z 933 [M + H]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 7,86 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,10 - 7,55 (m, 26H), 6,80 - 6,95 (m, 1H), 5,64 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,13 - 5,37 (m, 8H), 4,91 (ABq, 2H, Jgem = 12 Hz), 4,29 - 4,37 (m, 3H), 3,90 - 4,17 (m, 3H), 4,02 (dd, 1H, J = 9,1, 10 Hz), 3,94 (dd, 1H, J = 8,8, 9,0 Hz), 3,92 - 3,52 (m, 2H), 1,86 - 2,04 (m, 2H), 1,47 - 1,66 (m, 2H).

Paso de producción 3-52-Benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-1,6-N,O-carbonil-3'-4'-didesoxineamina

[Fórmula química 65]



Proceso A: El compuesto (19,291 g, 20,7 mmol) producido en el paso de producción 3-4 se disolvió en N,N-dimetilformamida (390 ml), y la solución se enfrió a 3°C. Se añadió hidruro de sodio (60%, en aceite; 4,968 g, 0,124 mol) a la solución enfriada, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH aproximadamente 7 enfriando en hielo mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml). Se añadieron acetato de etilo (800 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml) a la misma, y la mezcla se agitó, seguido por separación. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa al 5% de cloruro de amonio (800 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió metanol (400 ml) al residuo. Se añadió una semilla de cristal, y un producto contemplado cristalizó con agitación moderada. Los cristales se recogieron por filtración para dar el compuesto del título. El licor madre se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a lavado en suspensión con metanol/éter diisopropílico (1/1; 100 ml) para dar adicionalmente el compuesto del título (15,70 g, 19,0 mmol, rendimiento del 92%).

Proceso B: El compuesto (293 g, 314 mmol) producido en el paso de producción 3-4 se enfrió en N,N-dimetilformamida (5,9 l), y la solución se enfrió a 3°C. Se añadió hidruro de sodio (dispersión en parafina líquida, 60%; 75,4 g, 1,88 mol, 6,0 eq.) a la solución enfriada, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se echó en una solución de dos fases de una solución acuosa al 20% de cloruro de amonio (12 l) y acetato de etilo (5 l) con agitación vigorosa enfriando en hielo. Además, se añadió a la misma acetato de etilo (7 l), y la mezcla se agitó, seguido por separación. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa al 5% de cloruro de amonio (12 l) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a

presión reducida. Se añadió metanol (5,9 l) al residuo, y la mezcla en suspensión se agitó durante la noche y después se filtró para dar el compuesto del título (248 g, 301 mmol, rendimiento del 95%).

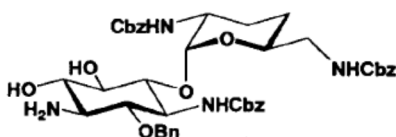
APIMS: m/z 825 $[M + H]^+$

1H -RMN (piridina- d_5): δ 8,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 1H), 7,75 - 7,53 (m, 1H), 7,12 - 7,53 (m, 20H), 6,93 - 7,10 (m, 1H), 5,22 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 5,11 - 5,39 (m, 6H), 4,88 (ABq, 2H, $J_{gem} = 12$ Hz), 3,95 - 4,38 (m, 7H), 3,73 (t, 1H $J = 10, 10$ Hz), 3,38 - 3,53 (m, 2H), 1,77 - 1,95 (m, 2H), 1,45 - 1,72 (m, 2H).

Paso de producción 3-6

2-Benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3'-4'-didesoxineamina

[Fórmula química 66]



Proceso A: El compuesto (822 mg, 0,997 mmol) producido en el paso de producción 3-5 se disolvió en un líquido mixto compuesto de 1,4-dioxano (25 ml) y agua (25 ml). Se añadió carbonato de sodio (127 mg, 1,20 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo una vez con cloroformo (50 ml) y una vez con un líquido mixto compuesto de cloroformo (25 ml) y metanol (25 ml). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (16 ml). Se añadió una semilla de cristal a la solución, y el producto contemplado cristalizó con agitación suave, seguido por filtración para dar el compuesto 7. El licor madre se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a lavado en suspensión con acetato de etilo/éter diisopropílico (1/1; 4 ml) para dar adicionalmente el compuesto del título (617 mg, 0,772 mmol, rendimiento 77%).

Proceso B: El compuesto (228 g, 276 mmol) producido en el paso de producción 3-5 se disolvió en un líquido mixto compuesto de 1,4-dioxano (6,8 l) y agua (6,8 l). Se añadió carbonato de sodio (29,30 g, 276 mmol; 1,0 eq.) a la solución, y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió, y se disolvió en ella cloruro de sodio (1,37 kg), y la mezcla se extrajo con cloroformo (13,7 l). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó después por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (157,87 g, 198 mmol, rendimiento del 71%).

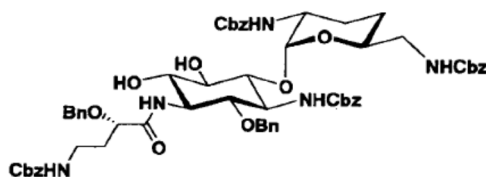
FABMS: m/z 799 $[M + H]^+$

1H -RMN (piridina- d_5): δ 7,10 - 7,60 (m, 22H), 6,65 - 6,90 (m, 1H), 5,66 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 5,34 (s, 2H), 5,24 (ABq, 2H, $J_{gem} = 13$ Hz), 5,21 (ABq, 2H, $J_{gem} = 13$ Hz), 4,97 (ABq, 2H, $J_{gem} = 11$ Hz), 3,64 - 4,36 (m, 5H), 3,89 (t, 1H, $J = 9,0, 9,0$ Hz), 3,54 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 3,39 - 3,50 (m, 2H), 3,07 (t, 1H, $J = 10, 10$ Hz), 1,87 - 2,02 (m, 2H), 1,45 - 1,65 (m, 2H).

Paso de producción 3-7

1-N-[(S)-4-benciloxicarbonilamino-2-benciloxibutiril]-2-benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3'-4'-didesoxineamina

[Fórmula química 67]



Proceso A: Se disolvió ácido (S)-2-benciloxi-4-benciloxicarbonilaminobutírico (9,065 g, 26,4 mmol) sintetizado en el ejemplo de referencia 1 en tetrahidrofurano, y la solución se enfrió a 2°C. Se añadieron N-hidroxisuccinimida (3,038 g, 26,4 mmol) y dicitohexilcarbodiimida (5,447 g, 26,4 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los insolubles se filtraron para dar una solución de éster activo. El compuesto (10,552 g, 13,2 mmol) producido en el paso de producción 3-6 se disolvió en tetrahidrofurano (210 ml). Se añadieron trietilamina (3,7

ml, 27 mmol) y la solución de éster activo a la solución, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (800 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (800 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 1:1 → cloroformo:metanol = 30:1 → 20:1) para dar el compuesto del título (11,352 g, 10,1 mmol, rendimiento del 76%).

Proceso B: Se disolvió ácido (S)-2-benciloxi-4-benciloxicarbonilaminobutírico (101,78 g, 296 mmol) sintetizado en el ejemplo de referencia 1 en tetrahidrofurano (2,04 l), y la solución se enfrió a 3,4°C. Se añadieron N-hidroxisuccinimida (37,53 g, 326 mmol, 1,65 eq.) y dicitclohexilcarbodiimida (67,28 g, 326 mmol, 1,65 eq.) a la solución enfriada, y la mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. Los insolubles se filtraron para dar una solución de éster activo. El compuesto (157,87 g, 198 mmol) producido en el paso de producción 3-6 se disolvió en tetrahidrofurano (3,16 l). Se añadieron trietilamina (41,34 ml, 296 mmol, 1,5 eq.) y la solución de éster activo a la solución, y la mezcla se agitó a 53°C durante 4,5 h. La mezcla agitada se diluyó después con cloroformo (12,63 l), y la solución diluida se lavó con una solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio (12,63 l) y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título. Solvente de desarrollo: cloroformo:acetona = 3,5:1 → cloroformo:metanol = 30:1 → 20:1 (158,45 g, 140 mmol, rendimiento del 71%).

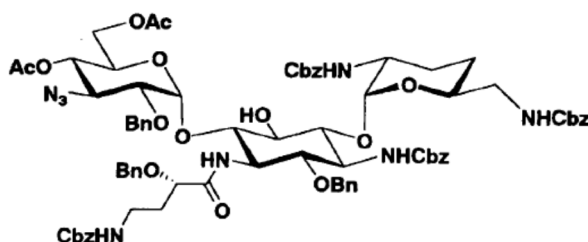
LCMS: m/z 1124 [M + H]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,15 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,60 - 7,72 (m, 1H), 7,10 - 7,55 (m, 32H), 6,83 - 7,00 (m, 1H), 5,65 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,12 - 5,36 (m, 8H), 4,98 (ABq, 2H, Jgem = 11, 11 Hz), 4,60 (ABq, 2H, Jgem = 12, 12 Hz), 3,90 - 4,49 (m, 8H), 4,08 (t, 1H, J = 9,8, 9,8 Hz), 3,38 - 3,70 (m, 4H), 2,20 - 2,36 (m, 2H), 1,85 - 2,01 (m, 2H), 1,45 - 1,65 (m, 2H).

Paso de producción 3-8

4''-6''-Di-O-acetil-3''-azido-2''-di-O-bencil-1,3,2',6'-tetra-N-benciloxicarbonil-3''-desoxi-2-hidroxilarbecacina

[Fórmula química 68]



El compuesto (11,249 g, 10,0 mmol) producido en el paso de producción 3-7 y 4,6-di-O-acetil-3-azido-2-O-bencil-1,3-didesoxi-1-feniltio-α-D-glucopiranososa (9,440 g, 20,0 mmol), que se había secado a presión reducida durante 2 h, se disolvieron en cloruro de metileno (225 ml). Se añadieron a la solución tamices moleculares 4A (en polvo, 33,7 g), que se habían secado a presión reducida durante 2 h, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 1 hora. El recipiente de reacción se llevó a un estado de protección a la luz y se enfrió a -20°C. Se añadieron N-yodosuccinimida (10,811 g, 48,1 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (178 ml, 2,01 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron N-yodosuccinimida (5,105 g, 24,0 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (88 ml, 0,99 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas adicionales. Se añadió trietilamina (431 ml, 3,09 mmol) enfriando en hielo para parar la reacción. Los insolubles se filtraron, y la fase orgánica se lavó una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (500 ml) y dos veces con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:acetona = 10:1 → 1:1 → cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (9,388 g, 6,32 mmol, rendimiento del 63%). El compuesto (3,16 g, 2,81 mmol) producido en el paso de producción 3-7 que queda sin reaccionar se recuperó.

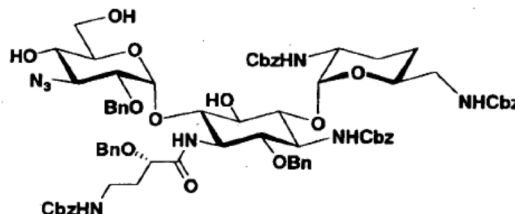
LCMS: m/z 1485 [M + H]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,75 - 7,83 (m, 1H), 7,20 - 7,67 (m, 36H), 6,92 - 7,05 (m, 1H), 6,75 - 6,90 (m, 1H), 5,92 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,65 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 4,94 - 5,35 (m, 12H), 4,62 - 4,76 (m, 4H), 4,35 - 4,50 (m, 3H), 3,92 - 4,35 (m, 9H), 3,71 (dd, 1H, J = 3,4, 10 Hz), 3,34 - 3,62 (m, 4H), 2,18 - 2,43 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,80 - 1,93 (m, 2H), 1,43 - 1,65 (m, 2H).

Paso de producción 3-9

3''-Azido-2'',2''-di-O-bencil-1,3,2',6'-tetra-N-benciloxycarbonil-3''-desoxi-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 69]



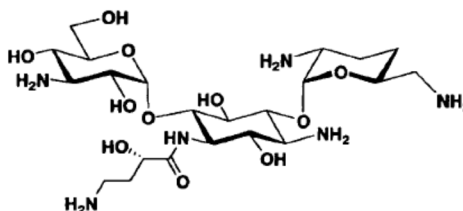
El compuesto (8,819 g, 5,94 mmol) producido en el paso de producción 3-8 se disolvió en un líquido mixto compuesto de cloroformo (180 ml) y metanol (90 ml). Se añadió metóxido de sodio 0,5 M (una solución en metanol, 3,6 ml, 1,8 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió a la misma ácido acético (0,14 ml, 2,4 mmol), y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (250 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para dar el compuesto del título (7,263 g, 5,18 mmol, rendimiento del 87%).

LCMS: m/z 1401 [M + H]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,11 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,50 - 7,62 (m, 1H), 7,10 - 7,58 (m, 35H), 6,96 - 7,10 (m, 1H), 6,80 - 6,96 (m, 1H), 6,14 - 6,23 (m, 1H), 5,50 - 5,65 (m, 3H), 5,12 - 5,33 (m, 8H), 4,91 (ABq, 2H, Jgem = 11, 11 Hz), 4,83 (ABq, 2H, Jgem = 12, 12 Hz), 4,58 (ABq, 2H, Jgem = 12, 12 Hz), 3,85 - 4,51 (m, 14H), 3,37 - 3,64 (m, 5H), 2,20 - 2,42 (m, 2H), 1,80 - 1,95 (m, 2H), 1,45 - 1,65 (m, 2H).

Paso de producción 3-102-Hidroxiarbecacina

[Fórmula química 70]



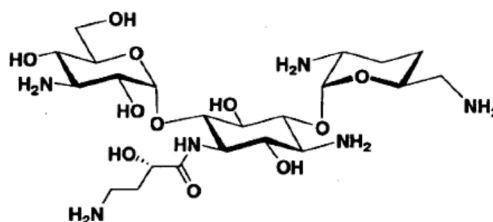
El compuesto (154 mg, 0,110 mmol) producido en el paso de producción 3-9 se disolvió en 3 ml de una solución de 1,4-dioxano:agua:ácido clorhídrico 1 N = 40:19:1. La solución se ajustó a pH 1,53, se añadió a la misma negro de paladio en polvo (154 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno. El valor de pH del sistema de reacción alcanzó 8,50 tres horas después del inicio de la agitación vigorosa. La mezcla de reacción se ajustó a pH 1,68 por la adición de ácido clorhídrico 1 N (500 µl) y se agitó vigorosamente en una atmósfera de H₂ durante 15 h. El polvo de negro de paladio se eliminó por filtración a través de un algodón, y el catalizador se lavó con agua. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron a sequedad. El concentrado se disolvió en agua para dar una solución de 10 ml que se purificó después por una columna de Bio Rex 70 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M) para dar el compuesto del título (51,1 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 72%).

LCMS: m/z 569 [M + H]⁺

¹H-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 5,13 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,03 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,16 (dd, 1H, J = 4, 9,5 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,83 - 3,90 (m, 2H), 3,65 - 3,77 (m, 4H), 3,37 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,34 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,32 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3,25 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,97 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,86 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,82 (m, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, J = 5, 13 Hz), 2,62 (dd, 1H, J = 7, 13 Hz), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 3H), 1,61 (dq, 1H, J = 4, 13, 13, 13 Hz), 1,37 (dq, 1H, J = 4, 13, 13, 13 Hz).

Ejemplo 4Producción de 2-hidroxiarbecacina

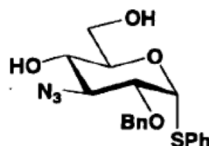
[Fórmula química 71]



5

Paso de producción 4-13-Azido-2-O-bencil-3-desoxi-1-tiofenil-α-D-glucopiranos

10 [Fórmula química 72]



15 Proceso A: se añadieron una solución de metóxido de sodio al 0,13%/metanol (40,5 ml) y 13,5 ml de cloroformo al compuesto (2,67 g) del paso de producción 1-5b, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó (pH de 6 a 7) por la adición de Dowex 50 W × 2 (forma H⁺, sustituido por metanol). La resina se eliminó por filtración seguido por lavado con metanol (4 ml × 5). El filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron a sequedad para dar un producto crudo (2,193, cuantitativo).

20 Proceso B: El compuesto (26,0 g) producido en el paso de producción 1-5b se resuspendió en 260 ml de metanol, y se añadieron 33,3 ml de una solución de metóxido de sodio 0,5 M/metanol. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min, y se añadió gota a gota 1 ml de ácido acético. La solución de reacción se concentró a sequedad para dar un producto crudo que se usó como tal en una reacción siguiente.

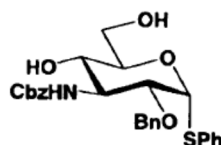
25 ESIMS: m/z 388 [M + H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,28 - 7,47 (m, 10H), 5,56 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 4,68 - 4,79 (ABq, 2H, Jgem = 11,7, 12,3 Hz), 4,21 (dt, 1H, J = 3,9, 9,7 Hz), 3,70 - 3,81 (m, 4H), 3,45 (t, 1H, J = 9,3, 9,5 Hz).

30 Paso de producción 4-22-O-bencil-3-benciloxycarbonilamino-1,3-didesoxi-1-feniltio-α-D-glucopiranos

[Fórmula química 73]

35



40 Proceso A: El compuesto (2,19 g) producido por el proceso A en el paso de producción 4-1 se disolvió en 44 ml (20 v/p) de tetrahydrofurano anhidro. Se añadió trifetilfosfina (7,43 g, 5 veces en mol) a la solución, y mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Se añadieron agua (0,71 ml, 7 veces en mol), N-benciloxycarboniloxisuccinimida (1,83 g, 1,3 veces en mol), y trietilamina (2,37 ml, 3 veces en mol) 18,5 h después del inicio de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad 2,5 h después del inicio de la agitación a temperatura ambiente para dar 12,6 g de un producto crudo.

45 Proceso B: El compuesto (aproximadamente 22,0 g) producido por el proceso B en el paso de producción 4-1 se disolvió en un líquido mixto (550 ml, 10 v/mol) de tetrahydrofurano/agua (1:1). Se añadió trifetilfosfina (36,1 g, 2,5 veces en mol) a la solución, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Se añadieron a la misma N-benciloxycarboniloxisuccinimida (17,84 g, 1,3 veces en mol) y 10 ml (1,3 veces en mol) de trietilamina 2 h después

del inicio de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad 2,5 h después del inicio de la agitación y se lavó con acetato de etilo/hexano para dar 23,7 g de un producto crudo (rendimiento en tres pasos del 87%).

5 APIMS: m/z 496 $[M + H]^+$

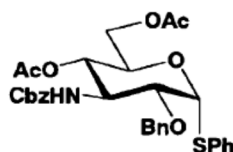
1H -RMN (DMSO): δ 7,52 (dt, 2H, $J = 1,5, 7,0$ Hz), 7,23 - 7,36 (m, 13H), 5,78 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 5,18 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4,97 - 5,12 (ABq, 2H, $J_{gem} = 12,7, 12,9$ Hz), 4,48 - 4,71 (ABq, 2H, $J_{gem} = 12,2$ Hz), 4,55 (t, 1H, $J = 5,8$ Hz), 3,91 (m, 1H), 3,71 (dd, 1H, $J = 5,1, 10,7$ Hz), 3,53 (m, 2H).

10

Paso de producción 4-3

4,6-Di-O-acetil-2-O-bencil-3-benciloxycarbonilamino-1,3-didesoxi-1-feniltio- α -D-glucopiranosas

15 [Fórmula química 74]



Proceso A: El producto crudo (12,61 g) producido por el proceso A en el paso de producción 4-2 se hizo anhidro y se disolvió en 56 ml de piridina anhidra. Se añadió anhídrido acético (5,3 ml, 10 veces en mol) a la solución enfriando en hielo, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió metanol (4,5 ml) (2 veces en mol comparado con el anhídrido acético), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a sequedad (destilación azeótropa con tolueno: tres veces). Además, se añadieron 330 ml de cloroformo al residuo, y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (160 ml $\times$ 3), una solución acuosa al 5% de $KHSO_4$ (160 ml $\times$ 3), y agua destilada (160 ml $\times$ 1) en ese orden, se secó sobre una sal de Glauber, y se concentró a sequedad para dar 13,3 g de un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice y después se cristalizó de cloroformo/hexano para dar 3,19 g de un producto contemplado como un cristal (rendimiento del 97%).

Proceso B: una parte (4,93 g) de un producto crudo producido por el proceso B en el paso de producción 4-2 se hizo anhidro y se disolvió en 50 ml (10 v/p) de piridina. Se añadió anhídrido acético (25 ml, 5 v/p) a la solución, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (25 ml, 5 v/p) enfriando en hielo, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añadieron 150 ml de cloroformo, y la mezcla se lavó con agua (150 ml $\times$ 1), ácido clorhídrico 2,5 N (150 ml $\times$ 1), ácido clorhídrico 0,5 N (150 ml $\times$ 1), y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml $\times$ 1) en ese orden, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a sequedad, y se cristalizó de acetato de etilo/hexano para dar 5,39 g de un producto contemplado (rendimiento del 94%).

FABMS: m/z 580 $[M + H]^+$

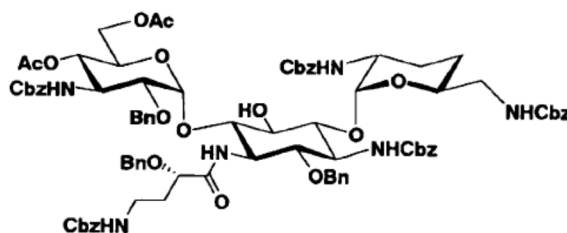
40 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 13H), 5,67 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 5,12 (bs, 2H), 4,89 (t, 1H, $J = 9,9, 10,3$ Hz), 4,74 - 4,50 (ABq, 2H, $J_{gem} = 12,2$ Hz), 4,50 - 4,56 (m, 2H), 4,26 (dd, 1H, $J = 5,4, 12,2$ Hz), 4,07 (dd, 1H, $J = 9,7, 10,3$ Hz), 3,96 (dd, 1H, $J = 2,2, 12,2$ Hz), 3,77 (bs, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Paso de producción 4-4

45

4'',6''-Di-O-acetil-2'',2''-di-O-bencil-2-hidroxil-3,2',6',3''-tetra-N-benciloxycarbonilarebecacina

[Fórmula química 75]



50

Proceso A: el compuesto (2,401 g, 2,14 mmol) producido en el paso de producción 3-7 y 4,6-di-O-acetil-2-O-bencil-3-benciloxycarbonilamino-1,3-didesoxi-1-feniltio- α -D-glucopiranosas (1,490 g, 2,57 mmol), que se había secado a

presión reducida durante 2 h, se disolvieron en cloruro de metileno (48 ml). Se añadieron a la solución tamices moleculares 4A (en polvo, 7,20 g), secados a presión reducida durante 2 h, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante una hora. El recipiente de reacción se llevó a un estado de protección a la luz y se enfrió a -20°C. Se añadieron N-yodosuccinimida (1,390 g, 6,18 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (38 ml, 0,43 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron N-yodosuccinimida (0,700 g, 3,09 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (19 ml, 0,22 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se añadió trietilamina (90 ml, 0,65 mmol) enfriando en hielo para parar la reacción. Los insolubles se filtraron, y la fase orgánica se lavó una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (120 ml) y dos veces con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:acetona = 10:1 → 7:1 → cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto (2,350 g, 1,47 mmol, rendimiento del 69%).

Proceso B. Se añadió diclorometano (1,4 l) al compuesto (70,0 g, 62,3 mmol) producido en el paso de producción 3-7 y 4,6-di-O-acetil-2-O-bencil-3-benciloxycarbonilamino-1,3-didesoxi-1-feniltio- α -D-glucopiranos (43,3 g, 74,7 mmol, 1,2 eq.), que se había secado a presión reducida durante la noche y tamices moleculares 4A (en polvo, 210 g), que se habían secado a presión reducida durante la noche. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a -15°C. Se añadieron N-yodosuccinimida (67,2 g, 299 mmol, 4,8 eq.) y ácido trifluorometanosulfónico (1,1 ml, 12,5 mmol, 0,2 eq.), y la mezcla se agitó con protección a la luz a -10°C durante 50 min. Se añadieron N-yodosuccinimida (33,6 g, 149 mmol, 2,4 eq.) y ácido trifluorometanosulfónico (0,55 ml, 6,23 mmol, 0,4 eq.), y la mezcla se agitó a -10°C durante 50 min adicionales. Después se añadió trietilamina (3,47 ml, 24,9 mmol, 0,4 eq.) a la mezcla de reacción para parar la reacción. Los insolubles se filtraron (lavados con 1,4 l de cloroformo), y la fase orgánica se lavó una vez con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (2,8 l) y una vez con una solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio (2,8 l) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. Solvente de desarrollo = cloroformo:acetona = 7/1 → 5/1 (134,11 g, 84,2 mmol, rendimiento del 68%).

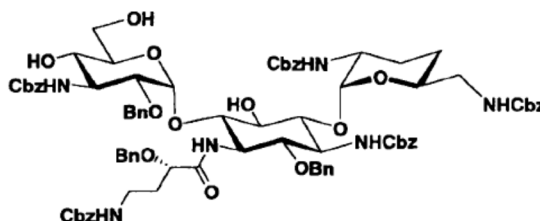
LCMS: m/z 1593 [M + H]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,22 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,67 - 7,77 (m, 1H), 7,13 - 7,56 (m, 40H), 7,05 - 7,15 (m, 1H), 6,92 - 7,03 (m, 2H), 6,23 - 6,38 (m, 1H), 5,82 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 5,62 (s, 1H), 5,40 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 5,12 - 5,35 (m, 10H), 4,87 (ABq, 2H, J = 12, 12 Hz), 4,95 (ABq, 2H, J = 11 Hz), 4,67 (q, 1H, J = 10, 10, 10 Hz), 4,60 (ABq, 2H, J = 12, 12 Hz), 3,92 - 4,58 (m, 13H), 3,37 - 3,61 (m, 4H), 2,18 - 2,45 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,82 - 1,96 (m, 2H), 1,45 - 1,68 (m, 2H).

Paso de producción 4-5

2'',2''-Di-O-bencil-3''-desoxi-2-hidroxil-3,2',6',3''-tetra-N-benciloxycarbonilarbecacina

[Fórmula química 76]



El compuesto (0,6422 g, 0,40 mmol) producido en el paso de producción 4-4 se disolvió en un líquido mixto compuesto de cloroformo (12,8 ml) y metanol (6,4 ml). Se añadió metóxido de sodio 0,5 M (solución en metanol, 0,26 ml, 0,13 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido acético (7,4 μ l, 0,13 mmol), y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (40 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para dar el compuesto del título (0,5798 g, 0,38 mmol, rendimiento del 95%).

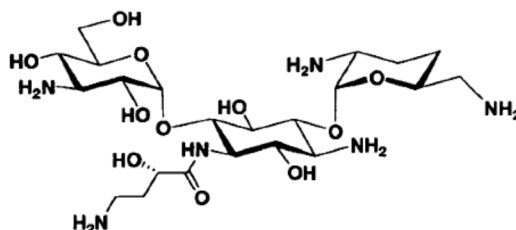
LCMS: m/z 1509 [M + H]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,60 - 7,70 (m, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,15 - 7,55 (m, 40H), 6,70 - 7,10 (m, 2H), 6,65 - 6,75 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,47 - 5,58 (m, 3H), 5,15 - 5,35 (m, 10H), 4,93 (ABq, 2H, Jgem = 11, 11 Hz), 4,79 (ABq, 2H, Jgem = 12, 12 Hz), 4,61 (ABq, 2H, Jgem = 12, 12 Hz), 4,05 - 4,59 (m, 13H), 3,90 - 3,98 (m, 2H), 3,38 - 3,60 (m, 4H), 2,19 - 2,48 (m, 2H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 1,43 - 1,62 (m, 2H).

Paso de producción 4-62-Hidroxiarbecacina

5

[Fórmula química 77]



10 El compuesto (290,0 mg, 0,192 mmol) producido en el paso de producción 4-5 se disolvió en 6 ml de una solución de 1,4-dioxano/agua/ácido clorhídrico 1 N = 40/19/1. La solución se ajustó a pH 1,54, se añadió a la misma un polvo de negro de paladio (145 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno. El valor de pH del sistema de reacción alcanzó 8,50 2 h después del inicio de la agitación vigorosa. El sistema de reacción se ajustó a pH 1,68 por la adición de ácido clorhídrico 1 N (860 µl) y se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 39 h. El polvo de negro de paladio se eliminó por filtración a través de un algodón, y el catalizador se lavó con agua. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, y la solución se purificó por una columna de Amberlite CG-50 (equilibrada con NH₄OH 0,005 M) para dar el compuesto del título (0,1165 g, rendimiento del 72%).

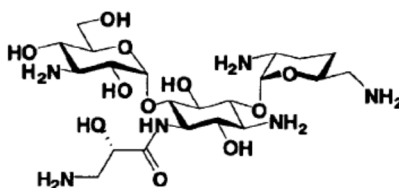
20 LCMS: m/z 569 [M + H]⁺

¹H-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 5,13 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,03 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,16 (dd, 1H, J = 4, 9,5 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,83 - 3,90 (m, 2H), 3,65 - 3,77 (m, 4H), 3,37 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,34 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,32 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3,25 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,97 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,86 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,82 (m, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, J = 5, 13 Hz), 2,62 (dd, 1H, J = 7, 13 Hz), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 3H), 1,61 (dq, 1H, J = 4, 13, 13, 13 Hz), 1,37 (dq, 1H, J = 4, 13, 13, 13 Hz).

Ejemplo 5

30 1-N-[(S)-3-Amino-2-hidroxiopropionil]-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 78]



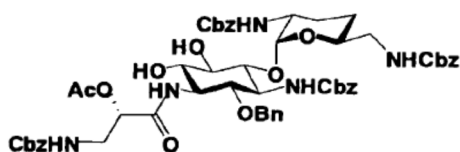
35

Paso de producción 5-1

1-N-[(S)-2-Acetoxy-3-amino-N-benciloxycarbonilpropionil]-2-benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxineamina

40

[Fórmula química 79]



45 Se disolvieron ácido (S)-2-acetoxy-3-amino-N-benciloxycarbonilpropanoico (21,2 mg) producido en el ejemplo de referencia 2 y 43,2 mg de 2-benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxi-2-hidroxiarbecacina producida en el

paso de producción 3-6 del ejemplo 3 en 0,6 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron a la solución 2-propanol (1,3 ml), 0,1 ml de agua y 22,4 mg de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triacin-2-il)metilmorfolinio (DMT-MM), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 20 ml de cloroformo al residuo, y la mezcla se lavó una vez con 15 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con 15 ml de agua y se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (3 g, cloroformo → cloroformo:metanol = → 100:1 → 100:5 → 10:1) para dar el compuesto del título (43,0 mg, rendimiento del 75%).

Valor Rf: 0,57 (cloroformo:metanol = 10:1).

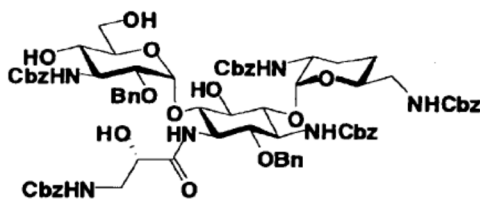
ESIMS: m/z 1084 [M + Na]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 9,53 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,21 - 7,45 (m, 26H), 5,72 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,44 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 5,22 - 5,37 (m, 7H), 5,17 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 4,59 (br, 1H), 4,43 (dd, 1H, J = 8,9, 9,3 Hz), 4,29 - 4,39 (m, 3H), 4,19 - 4,22 (m, 2H), 4,08 (dd, 1H, J = 7,9, 9,3 Hz), 4,00 - 4,06 (m, 2H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,50 - 3,53 (m, 1H), 2,01 (br, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,62 (br, 2H).

Paso de producción 5-2

1-N-[(S)-3-Amino-N-benciloxycarbonil-2-hidroxiopropionil]-2,2''-di-O-bencil-3,2',6',3'''-tetra-N-benciloxycarbonil-2-hidroxidibecacina

[Fórmula química 80]



El compuesto (225 mg) producido en el paso de producción 5-1 se disolvió en 7,0 ml de cloruro de metileno. El compuesto (246 mg) producido en el paso de producción 4-3 del ejemplo 4 y 675 mg de un polvo de tamices moleculares 4A se añadieron a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla agitada se enfrió a -20°C, y se añadieron a la misma 238 mg de N-yodosuccinimida y 5,5 µl de ácido trifluorometanosulfónico, y la mezcla se agitó en condiciones de protección a la luz a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió trietilamina (55 µl) enfriando en hielo. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y los insolubles se lavaron con 30 ml de cloroformo. La solución así obtenida se lavó una vez con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 15 ml de una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, se secó sobre una sal de Glauber, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (16 g, cloroformo:acetato de etilo = 30:1 → 20:1 → cloroformo:metanol = 20:1 → 10:1) para dar 320 g de un producto crudo que contenía 4'',6''-di-O-acetil-1-N-[(S)-2-acetoxi-3-amino-N-benciloxycarbonilpropionil]-2,2''-di-O-bencil-3,2',6',3'''-tetra-N-benciloxycarbonil-2-hidroxidibecacina como un producto contemplado.

Valor Rf: 0,56 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3): producto contemplado.

ESIMS: m/z 1553 [M + Na]⁺: producto contemplado

El producto crudo (320 mg) se disolvió en 6,0 ml de metanol. Se añadió borohidruro de sodio (7,1 mg) a la solución enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió acetona (0,5 ml) enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se diluyó después con 30 ml de cloroformo, se añadieron 20 ml de agua a la solución diluida, seguido por separación. La fase orgánica se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar 272 mg de un producto crudo (4'',6''-di-O-acetil-1-N-[(S)-2-acetoxi-3-amino-N-benciloxycarbonilpropionil]-2,2''-di-O-bencil-3,2',6',3'''-tetra-N-benciloxycarbonil-2-hidroxidibecacina).

Valor Rf: 0,56 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3)

ESIMS: m/z 1553 [M + Na]⁺

El producto crudo (272 mg) se disolvió en 5,4 ml de cloroformo y 2,7 ml de metanol. Se añadió una solución al 28% (9 µl) de metóxido de sodio en metanol a la solución enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido acético (0,1 ml) enfriando en hielo, la mezcla se diluyó con 20 ml de cloroformo, y la

solución de dilución se lavó con 10 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (20 g, cloroformo → cloroformo:metanol = 99:1 → 97:3) para dar el compuesto del título (141 mg, rendimiento 47%).

5 Valor Rf: 0,18 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3)

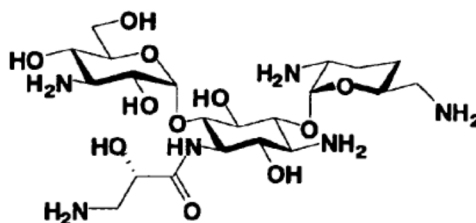
¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,81 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,91 (br, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,22 - 7,51 (m, 36H), 5,78 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,73 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 5,44 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 5,18 - 5,38 (m, 10H), 5,11 (m, 1H), 5,07 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 4,94 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 4,78 (br, 1H), 4,69 - 4,75 (m, 4H), 4,45 (br, 1H), 4,42 (dd, 1H, J = 8,5, 9,2 Hz), 4,37 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 7,7, 8,9 Hz), 4,26 (dd, 1H, J = 7,9, 9,5 Hz), 4,00 - 4,05 (m, 2H), 3,82 - 3,89 (m, 2H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,49 - 3,53 (m, 1H), 1,93 - 2,00 (m, 2H), 1,58 (br, 2H).

ESIMS: m/z 1427 [M + Na]⁺

Paso de producción 5-3

1-N-[(S)-3-Amino-2-hidroxiopropionil]-2-hidroxidibecacina

20 [Fórmula química 81]



El compuesto (141 mg) producido en el paso de producción 5-2 se disolvió en 7 ml de tetrahidrofurano:agua:ácido acético (4:1:1). Después de ello, se añadieron siete gotas de negro de paladio/agua como catalizador, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 13 h en las que el catalizador se sustituyó una vez en el periodo de 13 horas. La solución de reacción se filtró a través de un algodón, y el licor madre se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la solución se concentró otra vez a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de agua. La solución se neutralizó con amoníaco acuoso 0,1 M y se cargó en una columna de Amberlite CG-50 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 5 ml), y la columna se lavó con amoníaco acuoso 0,005 M (5 ml). La elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso 0,10 M → 0,25 M → 0,50 M → 0,75 M (cada uno 10 ml). Las fracciones correspondientes se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (1,5 carbonato 0,75 hidrato, 47 mg (71%)).

35 Valor Rf: 0,18 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28%:etanol = 4:6:7:2).

¹H-RMN (DCI-D₂O, pD ~ 3): δ 5,86 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,17 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 4,56 (dd, 1H, J = 4,4, 7,8 Hz), 4,25 (dt, 1H, 4,0, 12,5), 4,16 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 4,13 (t, 1H, J = 10,0 Hz), 4,05 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H, J = 1,9, 8,9 Hz), 3,94 (dd, 1H, J = 1,8, 9,6 Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 3,1, 8,9 Hz), 3,77 - 3,84 (m, 3H), 3,72 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 3,60 - 3,64 (m, 1H), 3,49 (t, 1H, J = 10,5 Hz), 3,37 - 3,45 (m, 2H), 3,33 (dd, 1H, J = 2,1, 8,0 Hz), 3,27 (dd, 1H, J = 1,9, 6,5 Hz), 3,16 (dd, 1H, J = 6,9, 13,4 Hz), 2,07 - 2,13 (m, 2H), 1,92 - 1,98 (m, 1H), 1,60 - 1,66 (m, 1H).

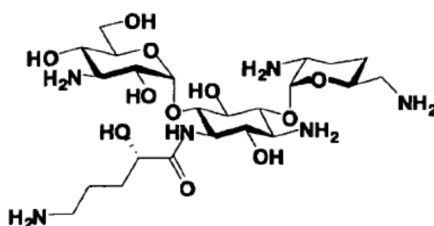
¹³C-RMN (DCI-D₂O, pD ~ 3): δ 174,06, 98,72, 95,19, 78,33, 74,95, 74,57, 72,41, 68,23, 68,06, 67,55, 66,38, 65,89, 60,10, 55,83, 55,50, 55,19, 49,07, 42,92, 42,22, 25,65, 20,84

Calculado para C₂₁H₄₂N₆O₁₁·1,5H₂CO₃·0,75H₂O: C, 40,87; H, 7,09; N, 12,71. Determinado C, 40,99; H, 7,07; N, 12,65.

Ejemplo 6

1-N-[(S)-5-Amino-2-hidroxiopentanoil]-2-hidroxidibecacina

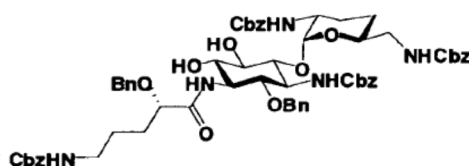
[Fórmula química 82]



Paso de producción 6-1

- 5 1-N-[(S)-5-Amino-2-benciloxi-N-benciloxycarbonilpentanoil]-2-benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxineamina

[Fórmula 83]



Se disolvieron ácido (S)-5-amino-2-benciloxi-N-benciloxycarbonilpentanoico (10 mg) producido en el ejemplo de referencia 3 y 22 mg de 2-benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxi-2-hidroxineamina producida en el paso de producción 3-6 del ejemplo 3 en 0,33 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron a la solución 2-propanol (0,70 ml, 40 μ l de agua) y 9 mg de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triacin-2-il)metilmorfolinio (DMT-MM), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo (20 ml) al residuo, y la solución se lavó una vez con 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con 10 ml de agua, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (5 g, cloroformo $\rightarrow$ cloroformo:metanol = $\rightarrow$ 99:1 $\rightarrow$ 97:3 $\rightarrow$ 10:1) para dar el compuesto del título (22 mg, rendimiento del 72%).

Valor Rf: 0,60 (cloroformo:metanol = 10:1).

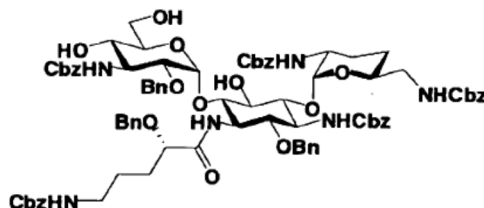
ESIMS: m/z 1160 [M + Na]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,87 (br, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,60 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 7,39 - 7,51 (m, 8H), 7,21 - 7,31 (m, 20H), 5,79 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,41 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 5,38 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,31 - 5,35 (m, 2H), 5,28 (br, 2H), 5,21 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 5,03 - 5,19 (m, 4H), 4,78 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 4,65 (q, 1H, J = 9,4 Hz), 4,52 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 4,49 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 4,37 (br, 2H), 4,19 - 4,22 (m, 1H), 4,17 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 4,10 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 4,06 (dd, 1H, J = 7,7, 9,6 Hz), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 3,52 - 3,55 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,13 (br, 2H), 1,99 - 2,09 (m, 3H), 1,90 (dt, 1H, J = 5,9, 8,0 Hz), 1,62 (br, 2H).

Paso de producción 6-2

- 35 1-N-[(S)-5-Amino-2-benciloxi-N-benciloxycarbonilpentanoil]-2,2''-di-O-bencil-3,2',6',3''-tetra-N-benciloxycarbonil-2-hidroxidibecacina

[Fórmula 84]



El compuesto (350 mg) producido en el paso de producción 6-1 se disolvió en 8,8 ml de cloruro de metileno. El compuesto (364 mg) producido en el paso de producción 4-3 del ejemplo 4 y 1000 mg de un polvo de tamices moleculares 4A se añadieron a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se enfrió a -20°C, y se añadieron a la solución enfriada 350 mg de N-yodosuccinimida y 8,1 μ l

de ácido trifluorometanosulfónico, y la mezcla se agitó en condiciones de protección a la luz a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió trietilamina (81 µl) enfriando en hielo, y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Los insolubles se lavaron con 20 ml de cloroformo. La solución así obtenida se lavó una vez con 15 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 15 ml de una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, se secó sobre una sal de Glauber, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (25 g, cloroformo:acetato de etilo = 4:1 → cloroformo:metanol = 20:1 → 10:1) para dar 467 g de un producto crudo que contenía 4'',6''-di-O-acetil-1-N-[(S)-5-amino-2-benciloxi-N-benciloxicarbonilpentanoil]-2,2''-di-O-bencil-3,2',6',3'''-tetra-N-benciloxicarbonil-2-hidroxidibecacina como un producto contemplado.

Valor Rf: 0,51 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3): producto contemplado.

ESIMS: m/z 1630 [M + Na]⁺: producto contemplado

El producto crudo (467 mg) se disolvió en 9,3 ml de metanol, se añadieron 20 mg borohidruro de sodio enfriando en hielo, a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió acetona (1,0 ml) enfriando en hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y la mezcla se diluyó con 50 ml de cloroformo. Se añadió agua (25 ml) a la misma, seguido por separación. La fase orgánica se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar 381 mg de un producto crudo (4'',6''-di-O-acetil-1-N-[5-amino-2-benciloxi-N-benciloxicarbonilpentanoil]-2,2''-di-O-bencil-3,2',6',3'''-tetra-N-benciloxicarbonil-2-hidroxidibecacina).

Valor Rf: 0,51 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3)

ESIMS: m/z 1630 [M + Na]⁺

El producto crudo (381 mg) se disolvió en 7,6 ml de cloroformo y 3,8 ml de metanol. Se añadió una solución al 28% (13 µl) de metóxido de sodio en metanol a la solución enfriando en hielo, y la reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido acético (0,1 ml) enfriando en hielo, la mezcla se diluyó con 25 ml de cloroformo. Después de ello, la solución diluida se lavó con 15 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (30 g, cloroformo → cloroformo:metanol = 99:1 → 97:3) para dar 229 mg del compuesto del título (rendimiento del 49%).

Valor Rf: 0,22 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3)

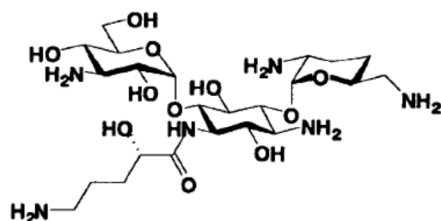
ESIMS: m/z 1545 [M + Na]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,69 (br, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,65 - 7,72 (m, 2H), 7,60 (br, 4H), 7,20 - 7,52 (m, 38H), 5,78 (br, 1H), 5,72 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 5,20 - 5,39 (m, 13H), 5,09 - 5,11 (m, 1H), 5,05 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,01 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,89 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,68 - 4,80 (m, 6H), 4,48 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,15 - 4,34 (m, 5H), 4,06 (br, 2H), 3,93 (br, 1H), 3,88 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,52 - 3,59 (m, 1H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 1,87 - 2,20 (m, 5H), 1,78 (br, 1H), 1,62 (br, 2H).

Paso de producción 6-3

1-N-[(S)-5-Amino-2-hidroxi-pentanoil]-2-hidroxidibecacina

[Fórmula 85]



El compuesto (229 mg) producido en el paso de producción 6-2 se disolvió en 9,2 ml de 1,4-dioxano:agua:ácido clorhídrico 1 N (40:19:1), y se añadieron seis gotas de negro de paladio/agua como catalizador. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno durante 14 h. En este caso, el catalizador se sustituyó una vez en el periodo de 14 horas. Puesto que el progreso de la reacción se paró, la solución de reacción se filtró a través de un algodón, se añadieron 6 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido por separación con 9 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 9 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre una sal de Glauber y se concentraron a sequedad. El residuo (161 mg) se disolvió en 8 ml de tetrahidrofurano:agua:ácido acético (4:1:1). Se añadió negro

de paladio/agua (nueve gotas) como catalizador, y la mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 19 h. En este caso, el catalizador se sustituyó tres veces en el periodo de 19 horas. La solución de reacción se filtró a través de un algodón, y el licor madre se concentró a presión reducida. Después de ello, se añadió agua otra vez, y la mezcla se concentró otra vez a presión reducida. El residuo se

disolvió en 5 ml de agua. La solución se neutralizó con amoníaco acuoso 0,1 M y se cargó en una columna de Amberlite CG-50 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 5 ml), y la columna se lavó con amoníaco acuoso 0,005 M (5 ml). La elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso 0,10 M → 0,25 M → 0,50 M → 0,75 M (cada uno 10 ml). Las fracciones correspondientes se concentraron a sequedad para dar 48 mg (41%) del compuesto del título (2,25 carbonato 2,75 hidrato).

Valor Rf: 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28%:etanol = 4:6:7:2).

¹H-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 5,05 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 4,95 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 4,02 (dd, 1H, J = 3,3, 8,0 Hz), 3,89 (dt, 1H, 2,0, 8,1), 3,81 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 3,75 - 3,79 (m, 1H), 3,61 - 3,70 (m, 4H), 3,29 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 3,24 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 3,21 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 3,17 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 2,88 (t, 1H, J = 10,0 Hz), 2,78 (t, 1H, J = 10,0 Hz), 2,75 (dt, 1H, J = 1,7, 12,0 Hz), 2,51 - 2,59 (m, 4H), 1,70 - 1,79 (m, 1H), 1,59 - 1,66 (m, 2H), 1,42 - 1,57 (m, 4H), 1,25 - 1,32 (m, 1H).

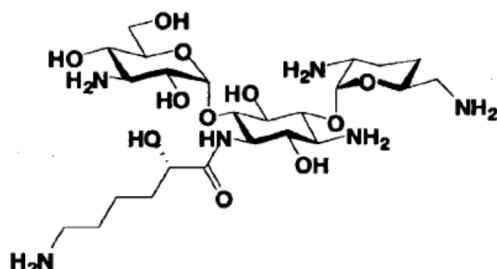
¹³C-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 178,16, 102,70, 99,16, 83,44, 78,36, 75,58, 72,92, 72,59, 72,26, 72,11, 71,48, 70,07, 61,08, 57,19, 56,63, 56,27, 54,97, 50,89, 45,99, 41,06, 32,03, 28,42, 26,94

Calculado para C₂₃H₄₆N₆O₁₁·2,25H₂CO₃·2,75H₂O: C, 39,30; H, 7,31; N, 10,89. Determinado C, 39,08, H, 7,14; N, 11,05.

Ejemplo 7

1-N-[(S)-6-Amino-2-hidroxihexanoil]-2-hidroxidibecacina

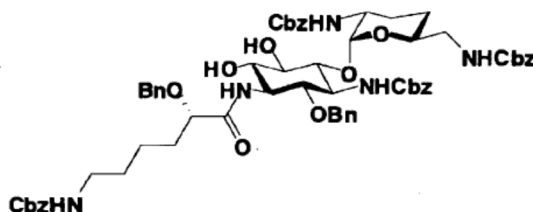
[Fórmula química 86]



Paso de producción 7-1

1-N-[(S)-6-Amino-2-benciloxi-N-benciloxicarbonilhexanoil]-2-benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3',4'-didesoxineamina

[Fórmula 87]



Se disolvieron ácido (S)-6-amino-2-benciloxi-N-benciloxicarbonilhexanoico (160 mg) producido en el ejemplo de referencia 4 y 344 mg de 2-benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3',4'-didesoxi-2-hidroxineamina producida en el paso de producción 3-6 del ejemplo 3 en 5,2 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron a la solución 2-propanol (10,3 ml), 0,7 ml de agua y 155 mg de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triacin-2-il)metilmorfolinio (DMT-MM), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo (50 ml) al residuo, y la mezcla se lavó una vez con 25 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con 20 ml de agua, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad.

El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (25 g, hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título (355 mg, rendimiento del 72%).

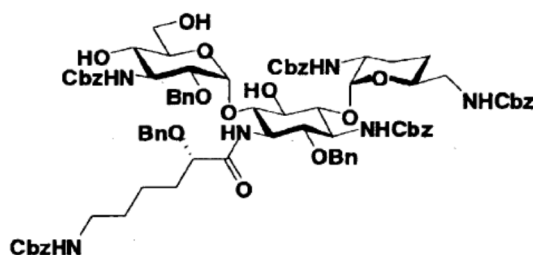
Valor Rf: 0,62 (cloroformo:metanol = 10:1).

ESIMS: m/z 1174 [M + Na]⁺

Paso de producción 7-2

1-N-[(S)-6-Amino-2-benciloxi-N-benciloxycarbonilhexanoil]-2,2''-di-O-bencil-3,2',6',3''-tetra-N-benciloxycarbonil-2-hidroxidibecacina

[Fórmula 88]



El compuesto (350 mg) producido en el paso de producción 7-1 se disolvió en 8,8 ml de cloruro de metileno. El compuesto (352 mg) producido en el paso de producción 4-3 del ejemplo 4 y 1000 mg de un polvo de tamices moleculares 4A se añadieron a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se enfrió a -20°C. Se añadieron a la solución enfriada N-yodosuccinimida (341 mg) y 7,9 µl de ácido trifluorometanosulfónico. La mezcla se agitó en condiciones de protección a la luz a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió trietilamina (79 µl) enfriando en hielo. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y los insolubles se lavaron con 20 ml de cloroformo. La solución así obtenida se lavó una vez con 15 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 15 ml de una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, se secó sobre una sal de Glauber, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (25 mg, cloroformo:acetato de etilo = 4:1 → cloroformo:metanol = 20:1 → 10:1) para dar 433 g de un producto crudo que contenía 4'',6''-di-O-acetil-1-N-[(S)-6-amino-2-benciloxi-N-benciloxycarbonilhexanoil]-2,2''-O-bencil-3,2',6',3''-tetra-N-benciloxycarbonil-2-hidroxidibecacina como un producto contemplado.

Valor Rf: 0,51 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3): producto contemplado.

ESIMS: m/z 1643 [M + Na]⁺: producto contemplado

El producto crudo (433 mg) se disolvió en 8,7 ml de metanol. Se añadió borohidruro de sodio (19 mg) a la solución enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió acetona (1,0 ml) enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de ello, la mezcla se diluyó con 50 ml de cloroformo. Se añadió agua (25 ml) a la misma, seguido por separación. La fase orgánica se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar 357 mg de un producto crudo (4'',6''-di-O-acetil-1-N-[(S)-6-amino-2-benciloxi-N-benciloxycarbonilhexanoil]-2,2''-O-bencil-3,2',6',3''-tetra-N-benciloxycarbonil-2-hidroxidibecacina).

ESIMS: m/z 1643 [M + Na]⁺

El producto crudo (357 mg) se disolvió en 7,2 ml de cloroformo y 3,6 ml de metanol. Se añadió una solución de metóxido de sodio al 28%-metanol (13 µl) a la solución enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido acético (0,5 ml) enfriando en hielo, la mezcla se diluyó con 25 ml de cloroformo. La solución diluida se lavó con 15 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (28 g, cloroformo → cloroformo:metanol = 99:1 → 97:3) para dar el compuesto del título (207 mg, rendimiento del 44%).

Valor Rf: 0,22 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3)

ESIMS: m/z 1560 [M + Na]⁺

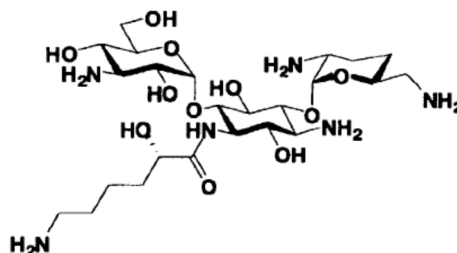
¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,39 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,63 (br, 2H), 7,21 - 7,55 (m, 42H), 5,81 (br, 1H), 5,74 (br, 1H), 5,40 (br, 1H), 5,33 - 5,38 (m, 3H), 5,36 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 5,21 - 5,27 (m, 3H), 5,19 (d, 1H, J =

11,9 Hz), 4,79 - 5,08 (m, 8H), 4,75 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,22 - 4,51 (m, 8H), 3,95 - 4,13 (m, 4H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 3,27 (br, 2H), 2,02 (br, 2H), 1,94 (br, 2H), 1,42 - 1,64 (m, 6H).

Paso de producción 7-3

1-N-[(S)-6-Amino-2-hidroxihexanoil]-2-hidroxidibecacina

[Fórmula 89]



El compuesto (180 mg) producido en el paso de producción 7-2 se disolvió en 9,0 ml de tetrahydrofurano:agua:ácido acético (4:1:1). Se añadió negro de paladio/agua (nueve gotas) como catalizador a la solución, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno durante 33 h. En este caso, el catalizador se sustituyó seis veces en el periodo de 33 horas. La solución de reacción se filtró a través de un algodón, y el licor madre se concentró a presión reducida. Después de ello, se añadió agua otra vez al residuo, y la solución se concentró otra vez a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de agua. La solución se neutralizó con amoníaco acuoso 0,1 M y se cargó en una columna de Amberlite CG-50 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 5 ml), y la columna se lavó con amoníaco acuoso 0,005 M (5 ml). La elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso 0,10 M → 0,25 M → 0,50 M → 0,75 M (cada uno 10 ml), y las fracciones correspondientes se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (1,5 carbonato trihidrato 52 mg, rendimiento del 60%).

¹H-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 5,16 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 5,05 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 4,05 (dd, 1H, J = 3,5, 8,8 Hz), 4,00 (d, 1H, 9,8), 3,90 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 3,82 - 3,87 (m, 1H), 3,69 - 3,79 (m, 4H), 3,40 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,29 - 3,37 (m, 2H), 3,27 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 2,98 (t, 1H, J = 10,0 Hz), 2,88 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 2,85 (dt, 1H, J = 4,0, 12,1 Hz), 2,61 - 2,70 (m, 4H), 1,71 - 1,83 (m, 3H), 1,59 - 1,69 (m, 2H), 1,33 - 1,56 (m, 5H).

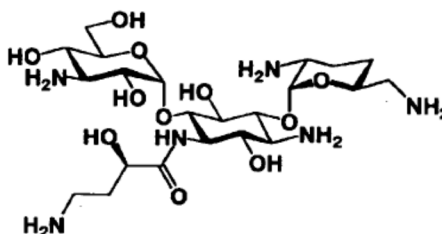
¹³C-NMR (ND₃ al 26%-D₂O): δ 178,24, 102,02, 99,07, 83,37, 78,30, 76,65, 75,43, 73,62, 72,90, 72,39, 72,07, 71,41, 70,04, 61,06, 56,65, 56,16, 54,96, 50,76, 45,95, 41,06, 34,20, 28,40, 26,98, 23,09

Calculado para C₂₄H₄₈N₆O₁₁·1,5H₂CO₃·3H₂O: C, 41,18; H, 7,72; N, 11,30. Determinado C, 41,20, H, 7,73; N, 11,43.

Ejemplo 8

1-N-[(R)-4-Amino-2-hidroxibutiril]-2-hidroxidibecacina

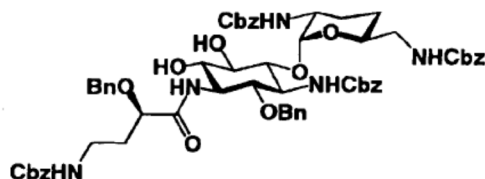
[Fórmula química 90]



Paso de producción 8-1

2-O-Bencil-1-N-[2-(R)-O-bencil-4-benciloxycarbonilaminobutiril]-3,2',6'-tri-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxi-2-hidroxineamina

[Fórmula 91]



Se disolvieron 2-benciloxi-3,2',6'-tri-N-benciloxicarbonil-3',4'-didesoxi-2-hidroxineamina (420 mg) producida en el paso de producción 3-6 del ejemplo 3 y 216 mg de ácido (R)-2-benciloxi-4-benciloxicarbonilaminobutírico producido en el ejemplo de referencia 5 en 18 ml de un solvente (2-propanol:tetrahidrofurano:agua = 30:10:3). Se añadió a la solución cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triacin-2-il)metilmorfolinio (de aquí en adelante denominado "DMT-MM") (218 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió DMT-MM (146 mg) dos horas después del inicio de la agitación, y la mezcla se agitó y, después de 3,5 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. Se añadió cloroformo (50 ml) al residuo, y la solución se lavó una vez con 25 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con agua. La solución lavada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad para dar 686 mg de un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (50 g, cloroformo → cloroformo:metanol = 99:1 → 97:3 → 95:5 → 10:1) para dar el compuesto del título (528 mg, 85%).

Valor Rf: 0,71 (cloroformo:metanol = 10:1).

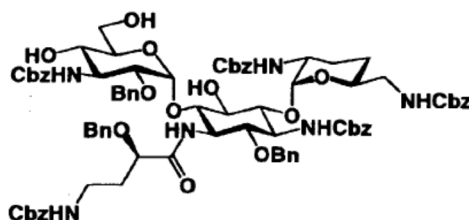
ESIMS: m/z 1146 [M + Na]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅ a 80°C): δ 8,04 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,55 (br. d, 1H, J = 6 Hz), 7,12 - 7,50 (31H), 7,00 (br. s, 1H), 6,82 (br. s, 1H), 5,64 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,29 (s, 2H), 5,10 - 5,27 (4H), 4,95 (s, 2H), 4,50 - 4,80 (ABq, 2H, Jgem = 11,5 Hz), 4,36 (t, 1H, J = 8, 8 Hz), 4,28 (m, 1H), 4,20 - 4,25 (3H), 4,16 (t, 1H, J = 9, 9 Hz), 4,08 (t, 1H, J = 9, 9 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,91 (t, 1H, J = 11, 11 Hz), 3,37 - 3,60 (m, 4H), 2,12 - 2,30 (m, 2H), 1,85 - 2,00 (m, 2H), 1,43 - 1,68 (m, 2H).

Paso de producción 8-2

2,2''-Di-O-Bencil-1-N-[2-(R)-O-bencil-4-benciloxicarbonilaminobutiril]-3,2',6',3''-tetra-N-benciloxicarbonil-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula 92]



El compuesto (497 mg) producido en el paso de producción 4-3 del ejemplo 4 y 482 mg del compuesto producido en el paso de producción 8-1 se disolvieron en 20 ml de cloruro de metileno. Se añadió un polvo de tamices moleculares 4A (1,445 g) a la solución, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron a la solución agitada N-yodosuccinimida (482 mg) y 7,6 µl de ácido trifluorometanosulfónico a -20°C con agitación. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente y se agitó en condiciones de protección a la luz durante 2 h. Se añadieron a la solución de reacción el compuesto (248 mg) producido en el paso de producción 4-3 del ejemplo 4, 241 mg de N-yodosuccinimida y 3,8 µl de ácido trifluorometanosulfónico tres horas después del inicio de la agitación y, después de 4 h, se añadieron 27 µl de trietilamina enfriando en hielo. La mezcla se filtró a través de Celite para eliminar los insolubles. Los insolubles se lavaron con 40 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, tres veces con 50 ml de una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y dos veces con 50 ml de agua, se secó sobre una sal de Glauber, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (130 g, cloroformo:acetona = 10:1 → 7:1 → 3:1) para dar 530 mg de un producto crudo que contenía 4'',6''-di-O-acetil-2,2''-O-bencil-1-N-[2-(R)-O-bencil-4-benciloxicarbonilaminobutiril]-3,2',6',3''-tetra-N-benciloxicarbonil-2-hidroxiarbecacina como un producto contemplado.

Valor Rf: 0,42 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3): producto contemplado.

ESIMS: m/z 1615 [M + Na]⁺: producto contemplado

El producto crudo (527 mg) se disolvió en 10,5 ml de metanol. Se añadió borohidruro de sodio (24,2 mg) a la solución con agitación enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió acetona (0,38 ml) enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de cloroformo, y la solución se lavó tres veces con 25 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad para dar 524 mg de un producto crudo (4'',6''-di-O-acetil-2,2''-O-bencil-1-N-[2-(R)-O-bencil-4-benciloxicarbonilaminobutiril]-3,2',6',3''-tetra-N-benciloxicarbonil-2-hidroxiidibecacina).

Valor Rf: 0,42 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3)

ESIMS: m/z 1615 [M + Na]⁺

Se añadieron cloroformo (10,5 ml), 5 ml de metanol, y una solución de metóxido de sodio al 28%-metanol (21,2 mg)/metanol (0,24 ml) al producto crudo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (6,3 µl) 2,5 h después del inicio de la agitación, y la mezcla se lavó con 30 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (50 g, cloroformo:metanol = 30:1) para dar el compuesto del título (337,5 mg, rendimiento del 50%).

Valor Rf: 0,56 (cloroformo:metanol = 10:1)

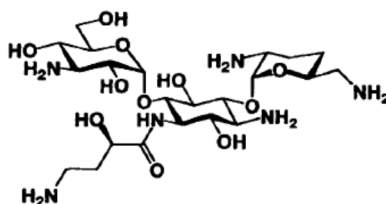
ESIMS: m/z 1531 [M + Na]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅ a 80°C): δ 8,01 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,57 (br. s, 1H), 7,55 (br. s, 1H), 7,31 - 7,49 (m, 16H), 7,13 - 7,31 (m, 24H), 6,98 (br. s, 1H), 6,86 (br. s, 1H), 6,80 (br. s, 1H), 5,68 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,54 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 5,12 - 5,32 (m, 10H), 4,90 (s, 2H), 4,71 - 4,95 (ABq, 2H, Jgem = 12 Hz), 4,57 - 4,70 (ABq, 2H, Jgem = 12 Hz), 4,58 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 4,47 (t, 1H, J = 9, 9 Hz), 4,43 - 4,59 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H, J = 6, 7 Hz), 4,24 - 4,37 (m, 2H), 3,87 - 4,14 (m, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 1,44 - 1,63 (m, 2H).

Paso de producción 8-3

1-N-[(R)- 4-amino-2-hidroxi-butiril]-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula 93]



El compuesto (310 mg) producido en el paso de producción 8-2 se disolvió en 21,6 ml de tetrahidrofurano-ácido acético-agua (4:1:1). Se añadió negro de paladio (20 gotas) resuspendido en agua como catalizador a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h mientras se burbujeaba gas hidrógeno en el sistema. El catalizador se eliminó por filtración, se añadió negro de paladio (20 gotas) recién resuspendido en agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h mientras se burbujeaba hidrógeno en el sistema. El catalizador se eliminó por filtración, se añadió negro de paladio (diez gotas) recién resuspendido en agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 h mientras se burbujeaba hidrógeno en el sistema. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con agua. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en 30 ml de agua. La solución se cargó en una columna de Amberlite CG-50 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 15 ml), y la columna se lavó 30 ml de amoníaco acuoso 0,005 M. La elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso 0,1 M (30 ml) → 0,25 M (30 ml) → 0,50 M (30 ml) → 0,75 M (30 ml) → 1,0 M (60 ml), y las fracciones correspondientes se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (112 mg, 0,5 carbonato dihidrato, 86%).

Valor Rf: 0,13 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco acuoso concentrado): etanol = 4:6:7:2).

¹H-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 5,16 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,21 (dd, 1H, J = 3,5, 9 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,93 (t, 1H, J = 10,5, 10,5 Hz), 3,87 (m, 1H), 3,75 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,72 - 3,80 (m, 2H), 3,69 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,40 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,35 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,32 (dd, 1H, J = 4, 10,5 Hz), 3,28 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,96 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,88 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,84 (dt, 1H, J = 4, 4, 13 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,66 (dd, 1H,

J = 5, 13,5 Hz), 2,64 (dd, 1H, J = 7,5, 13,5 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,70 - 1,84 (m, 3H), 1,64 (dq, 1H, J = 3,5, 13, 13, 13 Hz), 1,39 (m, 1H).

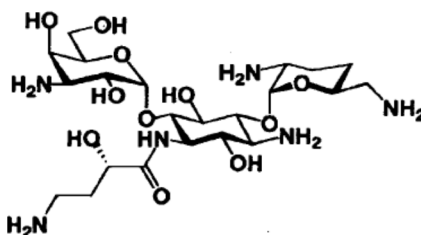
^{13}C -RMN (ND_3 al 26%- D_2O): δ 178,39, 102,05, 99,61, 83,52, 79,21, 75,49, 72,90, 72,38, 71,72, 71,47, 70,78, 70,02, 60,97, 56,33, 56,27, 54,97, 50,78, 45,98, 37,96, 37,08, 28,41, 26,94.

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{11} \cdot 0,5\text{H}_2\text{CO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 42,51; H, 7,77; N, 13,22. Determinado C, 42,51; H, 7,74; N, 13,26.

Ejemplo 9

Producción de 4''-epi-2-hidroxiarbecacina

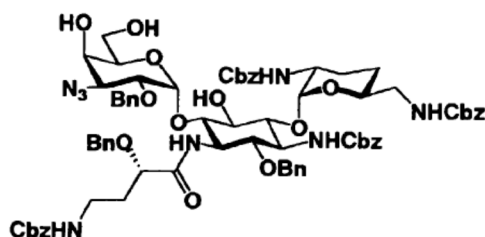
[Fórmula química 94]



Paso de producción 9-1

3''-Azido-3,2',6',4''-tetra-N-benciloxycarbonil-2,2'',2'''-tri-O-bencil-3''desoxi-4''-epi-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 95]



Se disolvió 2-O-bencil-1-N-[2-(S)-O-bencil-4-benciloxycarbonilaminobutiril]-3,2',6'-tri-N-benciloxycarbonil-3',4'-didesoxi-2-hidroxiarbecacina (39 mg) producida en el paso de producción 3-6 del ejemplo 3 en 1,2 ml de cloruro de metileno. El compuesto (50,3 mg) producido en el paso 10-5b del ejemplo 10 y 117 mg de un polvo de tamices moleculares 4A se añadieron a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron N-yodosuccinimida (39 mg) y 0,91 μl de ácido trifluorometanosulfónico a -20°C con agitación, y la mezcla se agitó en condiciones de protección a la luz a -20°C durante 3 h. Se añadió trietilamina (1,9 μl) a -20°C , y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Los insolubles se lavaron con 10 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con 3 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 3 ml de una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (4 g, cloroformo:acetato de etilo = 30:1 $\rightarrow$ 20:1, cloroformo:metanol = 20:1 $\rightarrow$ 10:1) para dar 41 mg de un producto crudo.

Valor Rf: 0,65 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3).

El producto crudo (41 mg) se disolvió en 1,2 ml de un líquido mixto compuesto de cloruro de metileno y una solución al 0,1% de metóxido de sodio en metanol (cloruro de metileno:solución = 2:1) enfriando en hielo, y la solución se devolvió a temperatura ambiente, y se dejó que la reacción siguiera durante 2 h. Se añadió a la misma una solución acuosa al 50% de ácido acético (0,8 ml) enfriando en hielo. La mezcla se diluyó con 10 ml de cloroformo, y la solución diluida se lavó con 3 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (4 g, cloroformo $\rightarrow$ cloroformo:metanol = 99:1 $\rightarrow$ 97:3) para dar el compuesto del título (24,1 mg, rendimiento del 51%).

Valor Rf: 0,24 (cloroformo:acetato de etilo = 2:3)

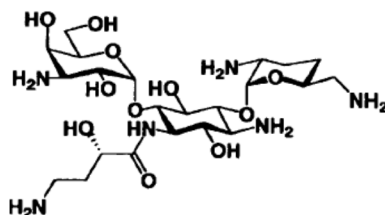
ESIMS: m/z 1423 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,79 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,90 (t, 1H, J = 6, 6 Hz), 7,76 (m, 1H), 7,18 - 7,71 (m, 35H), 7,04 (br. s, 1H), 6,59 (br. s, 1H), 6,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,74 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,06 - 5,44 (ABq, 2H, Jgem = 12 Hz), 5,24 - 5,41 (m, 4H), 5,04 (br. s, 1H), 4,70 - 4,80 (m, 3H), 4,57 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 4,36 - 4,51 (m, 4H), 4,18 - 4,35 (m, 2H), 4,00 - 4,15 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

Paso de producción 9-2

4''-Epi-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 96]



Se hizo un depósito de amoníaco líquido (aproximadamente 5 ml) a -50°C en un matraz con forma de berenjena que contenía 24 mg del compuesto producido en el paso de producción 9-1. Se añadió al mismo sodio metálico (31 mg) a -50°C, y la mezcla se agitó vigorosamente con una barra agitadora de vidrio durante 2 h. Se añadió gradualmente cloruro de amonio sólido hasta que el color de los radicales desapareció. El sistema se devolvió a temperatura ambiente para evaporar el amoníaco. Por último, los contenidos del matraz se concentraron a sequedad mediante un evaporador. Se añadió agua (2,4 ml) al residuo, y la solución se ajustó a pH 7 mediante la adición de amoníaco acuoso 1 M. La solución neutralizada se cargó en un columna de Amberlite CG-50 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 3 ml), y la columna se lavó con amoníaco acuoso 0,005 M (6 ml). La elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso 0,1 M → 0,2 M → 0,3 M → 0,5 M → 0,8 M (cada uno 6 ml). Las fracciones correspondientes se concentraron a sequedad para dar 7,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 53%, 2,5 carbonato 4,5 hidrato).

Valor Rf. 0,16 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco acuoso concentrado):etanol = 4:6:7:2).

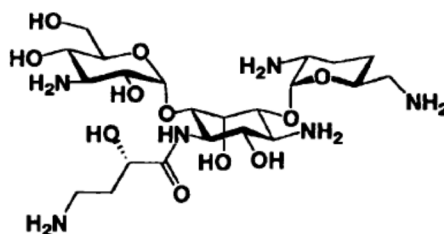
¹H-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 5,08 (br. s, 1H), 5,00 (br. s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,75 - 3,90 (m, 3H), 3,50 - 3,75 (m, 4H), 3,47 (br. d, 1H, J = 10 Hz), 3,20 - 3,40 (m, 2H), 2,72 - 2,86 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,58 (br. s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,48 - 1,75 (m, 3H), 1,31 (m, 1H).

Calculado para C₂₂H₄₄N₆O₁₁·2,5H₂CO₃·4,5H₂O: C, 36,57; H, 7,26; N, 10,44. Determinado C, 36,65; H, 7,01; N, 10,57.

Ejemplo 10

5-Epi-2-hidroxiarbecacina

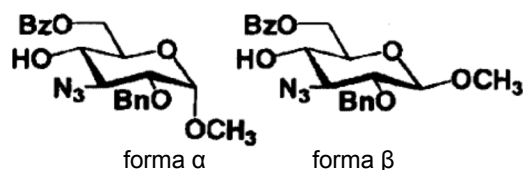
[Fórmula química 97]



Paso de producción 10-1

Metil-3-azido-6-O-benzoil-2-O-bencil-3-desoxi-D-glucopiranosido

[Fórmula química 98]



Se disolvió metil-3-azido-2-O-bencil-3-desoxi-D-glucopiranosido (93 mg) en 0,84 ml de piridina. Se añadió cloruro de benzoilo (45 μ l) a la solución a -20°C con agitación, y la mezcla se agitó a -20°C durante una hora. Se añadió agua (14 μ l) y la mezcla se agitó a -20°C durante 30 min. Los contenidos se concentraron a sequedad. Se añadió cloroformo (10 ml), y la mezcla se lavó tres veces con 5 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, tres veces con 5 ml de una solución acuosa al 5% de bisulfato de potasio y tres veces con 5 ml de agua, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (25 g, hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título (97 mg, rendimiento 78%).

Valor Rf: 0,72 (cloroformo:metanol = 20:1).

Forma α

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,30 - 8,10 (m, 10H), 4,62 - 4,79 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12 \text{ Hz}$), 4,73 (dd, 1H, $J = 4, 12 \text{ Hz}$), 4,60 (d, 1H, $J = 4 \text{ Hz}$), 4,45 (dd, 1H, $J = 3, 12 \text{ Hz}$), 3,87 (ddd, 1H, $J = 3, 4, 10 \text{ Hz}$), 3,85 (t, 1H, $J = 10, 10 \text{ Hz}$), 3,39 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H, $J = 4, 10 \text{ Hz}$), 3,31 (dt, 1H, $J = 4, 10 \text{ Hz}$), 2,95 (d, $J = 4 \text{ Hz}$).

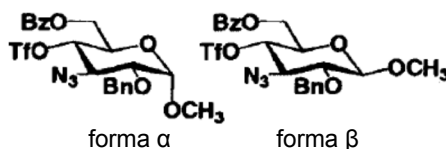
Forma β

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,30 - 8,10 (m, 10H), 4,70 - 4,91 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12 \text{ Hz}$), 4,74 (dd, 1H, $J = 4, 12 \text{ Hz}$), 4,53 (dd, 1H, $J = 4, 12 \text{ Hz}$), 4,38 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 3,59 (s, 3H), 3,57 (dt, 1H, $J = 4, 4, 12 \text{ Hz}$), 3,50 (t, 1H, $J = 10, 10 \text{ Hz}$), 3,37 (dt, 1H, $J = 4, 10 \text{ Hz}$), 3,26 (dd, 1H, $J = 8, 10 \text{ Hz}$).

Paso de producción 10-2

Metil-3-azido-6-O-benzoil-2-O-bencil-3-desoxi-4-O-trifluorometanosulfonil-D-glucopiranosido

[Fórmula química 99]



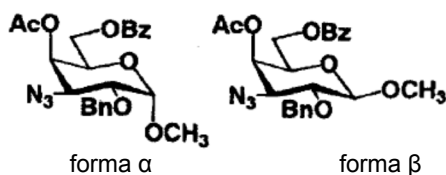
El compuesto (3,30 g) producido en el paso de producción 10-1 se disolvió en 40 ml de cloruro de metileno. Se añadió piridina (4,8 ml) a la solución, se añadieron 3,4 ml de ácido trifluorometanosulfónico anhidro a la misma a -20°C con agitación, y la mezcla se agitó a -20°C durante una hora. Se añadió metanol (0,81 ml), y la mezcla se agitó a -20°C durante 20 min. Se añadió cloroformo (300 ml) a la misma y la mezcla se lavó tres veces con 170 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio helada, tres veces con 170 ml de una solución acuosa al 5% de bisulfato de potasio helada y tres veces con 170 ml de salmuera semisaturada helada. La solución lavada se secó sobre una sal de Glauber enfriando en hielo y se concentró a sequedad enfriando en hielo para dar el compuesto del título (3,60 g, 99%). Este compuesto era inestable y por tanto se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

Valor Rf: 0,45 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Paso de producción 10-3

Metil-3-azido-4-O-acetil-6-O-benzoil-2-O-bencil-3-desoxi-D-galactopiranosido

[Fórmula química 100]



El compuesto (3,60 g) producido en el paso de producción 10-2 se disolvió en 33 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadió acetato de cesio (7,66 g) a la solución, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió acetato de etilo (330 ml), y la mezcla se lavó dos veces con 180 ml de agua, dos veces con 180 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con salmuera semisaturada, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (3,72 g, rendimiento del 99%).

Valor Rf: 0,40 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Forma α

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,20 - 8,10 (m, 10H), 5,47 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4,72 - 4,95 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,25 (dd, 1H, $J = 7, 11$ Hz), 4,69 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4,38 (ddd, 1H), 4,21 (dd, 1H, $J = 3, 7$ Hz), 3,82 (dd, 1H, $J = 4, 11$ Hz), 4,01 (dd, 1H, $J = 5, 11$ Hz), 3,65 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

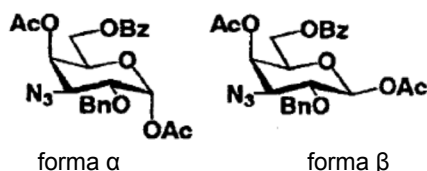
Forma β

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,20 - 8,10 (m, 10H), 5,45 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4,62 - 4,82 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,50 (dd, 1H, $J = 7, 12$ Hz), 4,39 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4,21 (ddd, 1H), 3,94 (t, 1H, $J = 7, 7$ Hz), 3,64 (dd, 1H, $J = 8, 10$ Hz), 3,61 (dd, 1H, $J = 3, 4, 10$ Hz), 3,39 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Paso de producción 10-4

3-Azido-1,4-di-O-acetil-6-O-benzoyl-2-O-bencil-3-desoxi-D-galactopiranos

[Fórmula química 101]



El compuesto (3,72 g) producido en el paso de producción 10-3 se disolvió en 74 ml de ácido acético:anhídrido acético:ácido sulfúrico (25:25:1), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió cloroformo (740 ml) a la misma, y la mezcla se lavó tres veces con 350 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con 350 ml de agua, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (3,66 g, rendimiento del 93%).

Valor Rf: 0,32 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Forma α

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,30 - 8,10 (m, 10H), 6,46 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,55 (dd, 1H), 4,64 - 4,73 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,40 (dd, 1H, $J = 7, 11$ Hz), 4,35 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, $J = 6, 11$ Hz), 3,96 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

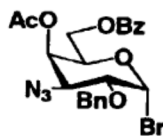
Forma β

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,30 - 8,10 (m, 10H), 5,69 (d, $J = 8$ Hz), 5,51 (dd, 1H), 4,74 - 4,86 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz), 4,42 (m, 1H, $J = 7, 11$ Hz), 4,25 (dd, 1H, $J = 7, 11$ Hz), 4,11 (m, 1H), 3,79 (dd, 1H, $J = 8, 10$ Hz), 3,72 (dd, 1H, $J = 3, 10$ Hz), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Paso de producción 10-5a

3-Azido-4-O-acetil-6-O-benzoyl-2-O-bencil-1-bromo-3-desoxi- α -D-galactopiranos

[Fórmula química 102]



El compuesto (25 mg) producido en el paso de producción 10-4 se disolvió en 0,5 ml de un solvente (cloruro de metileno:acetato de etilo = 9:1). Se añadió tetrabromuro de titanio (29 mg) enfriando en hielo con agitación. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La solución de reacción se enfrió en hielo. Se añadió cloruro de metileno helado (2 ml) a la solución enfriada, y la mezcla se lavó seis veces con 2 ml de agua helada, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (27 mg, rendimiento del 83%). Este compuesto era inestable y, por tanto, se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

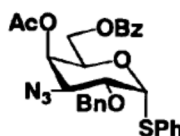
Valor Rf: 0,82 (hexano:acetato de etilo = 3:2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,15 - 8,10 (m, 10H), 6,49 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,54 (dd, 1H, $J = 2, 4$ Hz), 4,45 (dd, 1H, $J = 7, 11$ Hz), 4,39 - 4,43 (ABq, 2H, $J_{\text{gem}} = 7$ Hz), 4,33 (ddd, 1H), 4,27 (dd, 1H, $J = 6, 11$ Hz), 4,06 (dd, 1H, $J = 4, 11$ Hz), 3,74 (dd, 1H, $J = 4, 11$ Hz), 2,16 (s, 3H).

Paso de producción 10-5b

3-Azido-4-O-acetil-6-O-benzoyl-2-O-benzyl-1,3-dideoxy-1-thiophenyl-α-D-galactopiranososa

[Fórmula química 103]



El compuesto (300 mg) producido en el paso de producción 10-4 se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno. Se añadieron feniltiotrimetilsilano (353 μl) y 135 μl de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo a la solución, y la mezcla se sometió a reflujo con agitación. La solución de reacción se enfrió en hielo seis horas después del inicio del reflujo. Se añadió cloruro de metileno (24 ml) helado a la solución enfriada, y la mezcla se lavó dos veces con 10 ml de una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio helada y dos veces con 10 ml de agua helada, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad, seguido por recristalización con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (204 mg, rendimiento del 62%).

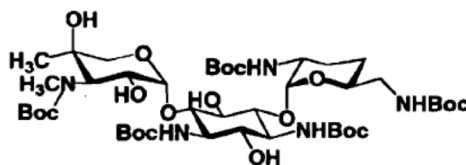
Valor Rf: 0,33 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,0 - 8,0 (m, 15H), 5,76 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 5,52 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 4,82 (br. t, 1H, $J = 6,5, 6,5$ Hz), 4,69 - 4,80 (ABq, 2H, $J = 11$ Hz), 4,36 (dd, 1H, $J = 7,5, 11,5$ Hz), 4,25 (dd, 1H, $J = 5, 11,5$ Hz), 4,17 (dd, 1H, $J = 5,5, 10,5$ Hz), 3,92 (dd, 1H, $J = 3, 10,5$ Hz), 2,16 (s, 3H).

Paso de producción 10-6

1,3,2',6',3''-Penta-N-terc-butoxicarbonil-2-hidroxigentamicina C1a

[Fórmula química 104]



Se disolvió 2-hidroxigentamicina C1a (10,0 g) (2,5 sulfato) en 140 ml de agua. Se añadió trietilamina (30 ml) a la solución. Se añadió una solución (180 ml) de 28,1 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. Se añadió amoníaco acuoso concentrado (17 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. Se añadió agua (1 l) al residuo, y la solución se agitó durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (12,4 g, rendimiento del 91%).

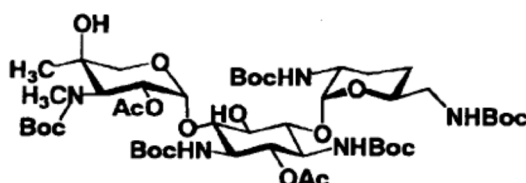
Valor Rf: 0,73 (se usó parte de la capa inferior de cloroformo:metanol:amoniaco acuoso 15 M (amoniaco concentrado) = 1:1:1)

5 ESIMS: m/z 988 [M + Na]⁺

Paso de producción 10-7

10 2,2''-Di-O-acetil-1,3,2',6',3'''-penta-N-terc-butoxicarbonil-2-hidroxicentamicina C1a

[Fórmula química 105]



15 El compuesto (12,4 g) producido en el paso de producción 10-6 se disolvió en 250 ml de piridina. Se añadió anhídrido acético (36,3 ml) a la solución enfriando en hielo, y la mezcla se devolvió temperatura ambiente y se dejó reaccionar. Después de pasar 88 h desde el inicio de la reacción, se añadieron 31,3 ml de metanol a la mezcla de reacción enfriando en hielo, y la mezcla se agitó enfriando en hielo durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. Se añadió cloroformo (1,2 l) al residuo, y la solución se lavó tres veces con 600 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, tres veces con 600 ml de una solución acuosa al 5% de bisulfato de potasio y una vez con 600 ml de agua, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (13,8 g, cuantitativo).

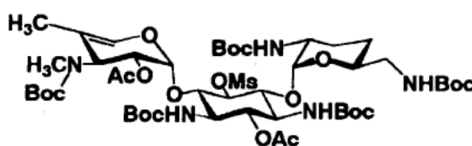
25 Valor Rf: 0,81 (cloroformo:metanol = 10:1).

ESIMS: m/z 1072 [M + Na]⁺

Paso de producción 10-8

30 2,2''-Di-O-acetil-1,3,2',6',3'''-penta-N-terc-butoxicarbonil-4''-eno-5-O-metanosulfonil-2-hidroxicentamicina C1a

[Fórmula química 106]



35 El compuesto (13,5 g) producido en el paso de producción 10-7 se disolvió en 270 ml de cloruro de metileno. Se añadieron a la solución 4-dimetilaminopiridina (23,6 g) y 10,9 ml de cloruro de metanosulfonilo enfriando en hielo, y la mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante 45 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1 litro de cloroformo, y la solución diluida se lavó tres veces con 600 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, tres veces con 600 ml de una solución acuosa al 5% de bisulfato de potasio y dos veces con 600 ml de agua, se secó sobre una sal de Glauber y después se concentró a presión reducida para dar 19,3 g de un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (200 g, cloroformo → cloroformo:metanol = 50:1) para dar el compuesto del título (10,8 g, rendimiento del 76%).

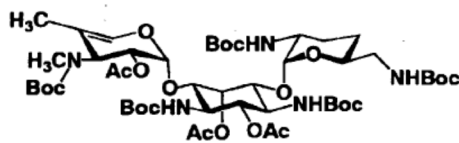
45 Valor Rf: 0,44 (cloroformo:metanol = 30:1).

ESIMS: m/z 1132 [M + Na]⁺

Paso de producción 10-9

50 2,5,2''-Tri-O-acetil-1,3,2',6',3'''-penta-N-terc-butoxicarbonil-4''-eno-5-epi-2-hidroxicentamicina C1a

[Fórmula química 107]



El compuesto (10,5 g) producido en el paso de producción 10-8 se disolvió en 105 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadió acetato de cesio (16,8 g, secado a 120°C durante 6 h) a la solución, y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1,1 l de acetato de etilo, se lavó una vez con 300 ml de agua, dos veces con 300 ml de salmuera saturada, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (10,1 g, rendimiento del 99%).

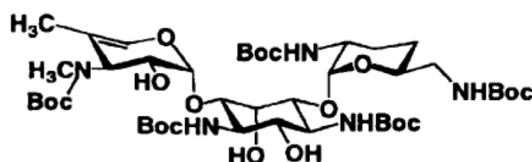
Valor Rf: 0,36 (cloroformo:metanol = 30:1).

ESIMS: m/z 1096 [M + Na]⁺

Paso de producción 10-10

1,3,2',6',3''-Penta-N-terc-butoxicarbonil-4''-eno-5-epi-2-hidroxigentamicina C1a

[Fórmula química 108]



Se añadió una solución al 1% (240 ml) de metóxido de sodio en metanol al compuesto (10,1 g) producido en el paso de producción 10-9, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 41 h. La mezcla de reacción se neutralizó con Dowex 50 W × 2 (forma H⁺, sustituida con metanol). La resina se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (8,2 g, rendimiento del 92%).

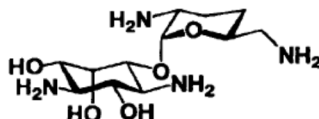
Valor Rf: 0,24 (cloroformo:metanol = 30:1).

ESIMS: m/z 970 [M + Na]⁺

Paso de producción 10-11

3',4'-Didesoxi-5-epi-2-hidroxineamina

[Fórmula química 109]



Se añadió ácido clorhídrico 6 M-metanol (1:1) (164 ml) al compuesto (8,2 g) producido en el paso de producción 10-10, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó reaccionar adicionalmente a 70°C durante 14 h. La solución de reacción se ajustó a pH 6,6 por la adición de hidróxido de sodio 4 M enfriando en hielo. La solución se diluyó después con 1,3 l de agua, y la solución diluida se cargó en una columna (900 ml) de Amberlite CG-50 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M), y la elución se llevó a cabo sucesivamente con amoníaco acuoso 0,005 M → 0,1 M → 0,2 M → 0,3 M → 0,4 M → 0,5 M para dar el compuesto del título (1,54 g, 41% como dicarbonato).

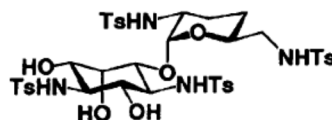
Valor Rf: 0,16 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco acuoso concentrado):agua = 1:4:1:1).

¹H-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 4,90 (d, 1H, J = 3 Hz), 4,16 (s, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,43 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,29 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,04 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,00 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,90 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H, J = 4,5, 13,5 Hz), 2,57 (dd, 1H, J = 7, 13,5 Hz), 1,6 - 1,75 (m, 3H), 1,35 (m, 1H).

¹³C-NMR (ND₃ al 26%-D₂O): δ 96,51, 75,99, 75,31, 72,47, 71,09, 68,40, 54,32, 53,38, 50,32, 45,84, 28,35, 27,01.

Paso de producción 10-123',4'-Didesoxi-5-epi-1,3,2',6'-tetra-N-tosil-2-hidroxieneamina

[Fórmula química 110]



El compuesto (202 mg, 0,470 mmol, calculado como dicarbonato) producido en el paso de producción 10-11 se disolvió en 2,0 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio (421 mg) a la solución enfriando en hielo. Se añadieron a la misma 1,4-dioxano (4,0 ml) y 541 mg de cloruro de tosilo, y la mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se dejó reaccionar. Después del paso de 2 h desde el inicio de la reacción, se añadieron 20 ml de agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de cloroformo, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10 g, cloroformo:metanol = 29:1) para dar el compuesto del título (383 mg, 88%).

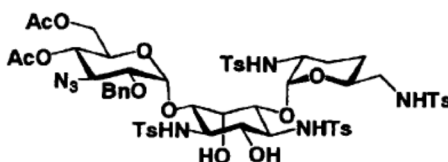
Valor Rf: 0,43 (cloroformo:metanol = 10:1).

ESIMS: m/z 945 [M + Na]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 9,41 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,88 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,57 (t, 1H, J = 6, 6 Hz), 8,31 (br., 1H), 7,89 - 8,15 (m, 8H), 6,96 - 7,25 (m, 8H), 5,22 (d, 1H, J = 3 Hz), 4,86 (m, 1H), 4,73 (q, 1H, J = 10, 10, 10 Hz), 4,60 (br. s, 1H), 4,43 (dt, 1H, J = 7, 10, 10 Hz), 4,00 (dd, 1H, J = 2, 10,5 Hz), 3,86 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,77 (dd, 1H, J = 2, 10,5 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,15 - 3,32 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,09, 2,13, 2,19, 2,21 (cada uno s, cada uno 3H), 1,51 - 1,69 (m, 3H).

Paso de producción 10-134'',6''-Di-O-acetil-3''-azido-2''-O-bencil-3''-desoxi-5-epi-1,3,2',6'-tetra-N-tosil-2-hidroxiidibecacina

[Fórmula química 111]



Proceso A: Una solución del compuesto (372 mg) producido en el paso de producción 1-5a del ejemplo 1 en 21 ml de cloruro de metileno se añadió al compuesto (711 mg) producido en el paso de producción 10-12. Se añadió Drierite (2,16 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió a la misma cianuro mercuríco (795 mg), y la mezcla se agitó en condiciones de protección a la luz a temperatura ambiente durante 104 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para eliminar los insolubles. Los insolubles se lavaron con 50 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 35 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con 35 ml una solución acuosa al 10% de yoduro de sodio y una vez con 35 ml de agua, se secaron sobre una sal de Glauber y después se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10 g, cloroformo → cloroformo:acetato de etilo = 9:1 → 1:1 → 2:3) para dar el compuesto del título (426 mg, rendimiento del 44%). En este caso, se recuperaron 385 mg (54%) del compuesto de partida.

Proceso B: El compuesto (20,5 mg) producido en el paso de producción 10-12 y 11,4 mg del compuesto producido en el paso de preparación 1-5b del ejemplo 1 se disolvieron en 0,4 ml de cloruro de metileno. Se añadió a la solución un polvo de tamices moleculares 4A (63 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron N-yodosuccinimida (5,9 mg) y una solución de 0,6 µl de ácido trifluorometanosulfónico en 0,1 ml de cloruro de metileno a -20°C con agitación, seguido por agitación a -20°C en condiciones de protección a la luz durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para eliminar los insolubles. Los insolubles se lavaron con 2 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 2 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con 2 ml de una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y dos veces con 2 ml de agua, se secaron sobre una sal de Glauber y después se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10 g, cloroformo → cloroformo:acetato de etilo = 19:1 → 9:1

→ 1:1 → 2:3) para dar el compuesto del título (7,7 mg, rendimiento del 27%). En este caso, se recuperaron 7,9 mg (38%) del compuesto de partida.

Valor Rf: 0,19 (cloroformo:acetato de etilo = 5:2).

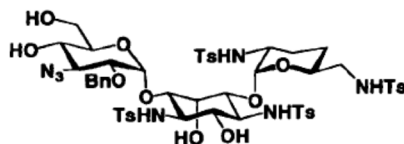
ESIMS: m/z 1306 [M + Na]⁺

¹H-RMN (piridina-d₅): δ 8,99 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,72 (m, 1H), 8,57 (t, 1H, J = 6, 6 Hz), 8,53 (m, 1H), 7,05 - 8,05 (m, 21H), 5,70 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,49 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,29 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 4,84 - 5,20 (ABq, 2H, Jgem = 12 Hz), 5,13 (br. s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,65 - 4,77 (m, 3H), 4,55 (dd, 1H, J = 4, 13,5 Hz), 4,12 - 4,21 (m, 2H), 4,16 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,92 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,79 (dd, 1H, J = 3,5, 10 Hz), 3,63 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,14, 2,17, 2,21, 2,23 (cada uno s, cada uno 3H), 2,00, 2,05 (cada uno s, cada uno 3H), 1,49 - 1,57 (m, 3H).

Paso de producción 10-14

3''-Azido-2''-O-bencil-3''-desoxi-5-epi-1,3,2',6'-tetra-N-tosil-2-hidroxidibecacina

[Fórmula química 112]



Una solución al 0,5% (13,4 ml) de metóxido de sodio en metanol se añadió al compuesto (673 mg) producido en el paso de producción 10-13, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se neutralizó con Dowex 50 W × 2 (forma H⁺, sustituida con metanol). La resina se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (593 mg, rendimiento del 94%).

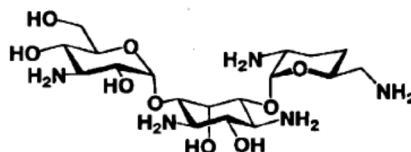
Valor Rf: 0,21 (cloroformo:acetato de etilo = 1:1).

ESIMS: m/z 1222 [M + Na]⁺

Paso de producción 10-15

5-Epi-hidroxidibecacina

[Fórmula química 113]



Se hizo un depósito de amoníaco líquido (120 ml) a -50°C en un matraz con forma de berenjena que contenía 593 mg del compuesto producido en el paso de producción 10-14. Se añadió sodio metálico (980 mg) a -50°C, y la mezcla se agitó vigorosamente con una barra agitadora de vidrio durante 2 h. Se añadió gradualmente metanol hasta que el color de los radicales desapareció. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente para evaporar el amoníaco y por último, se concentró a sequedad mediante un evaporador. Se añadió agua (43 ml) al residuo, y la solución se ajustó a pH de 4 a 5 con Dowex 50 W × 2 (forma H⁺). Los contenidos del matraz incluyendo la resina como tal se añadieron a una columna empaquetada con 15 ml de la misma resina. La columna se lavó con 160 ml de agua, y la elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso 1 M (corte 80 ml). Una fracción positiva para ninhidrina (Fr 2) se concentró a sequedad para dar 299 de un producto crudo. El producto crudo se llevó a una solución acuosa (60 ml). La solución acuosa se cargó en una columna de CM-Sephadex C-25 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 60 ml), y la columna se lavó con agua (120 ml). La elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso 0,05 M (300 ml) → 0,2 M (675 ml, corte 12 ml)). La fracción correspondiente (Fr 38-50) se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (183 mg, rendimiento del 67,5%, como monocarbonato-monohidrato).

Valor Rf: 0,29 (1-butanol:etanol:cloroformo:amoníaco acuoso al 17% = 4:7:2:7).

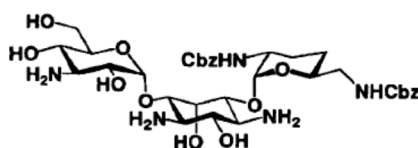
¹H-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 4,99 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 3 Hz), 4,47 (br. s, 1H), 3,84 (br. d, 1H, J = 12 Hz), 3,83 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,62 (dd, 1H, J = 7,5, 12,5 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 2, 10 Hz), 3,42 (dd, 1H, J = 4, 10,5 Hz), 3,37 (dd, 1H, J = 2, 10 Hz), 3,17 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,15 (t, 1H, J = 11, 11 Hz), 3,12 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,10 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,06 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,79 (m, 1H), 2,65 (dd, 1H, J = 4,5, 13,5 Hz), 2,60 (dd, 1H, J = 7,5, 13,5 Hz), 1,64 - 1,78 (m, 3H), 1,37 (m, 1H).

¹³C-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 102,43, 96,75, 83,11, 76,41, 75,21, 74,00, 72,95, 71,40, 71,06, 68,07, 62,13, 55,39, 54,37, 53,69, 50,84, 46,49, 28,92, 27,62.

Paso de producción 10-16

2',6'-Di-N-benciloxycarbonil-5-epi-2-hidroxi-dibecacina

[Fórmula química 114]



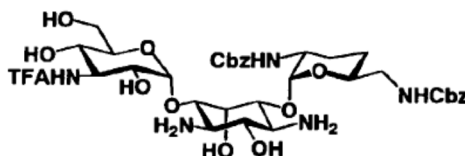
Se añadió acetato de níquel tetrahidrato (478 mg) a 224 mg (calculado como monocarbonato monohidrato) del compuesto producido en el paso de producción 10-15. Se añadió metanol (9,0 ml), y la mezcla se llevó a una solución homogénea con un limpiador ultrasónico (de 2 a 3 min, color verde). Se añadió N-benciloxycarboniloxisuccinimida (263 mg) en porciones agitando en hielo durante un periodo de 2 min. La mezcla se agitó enfriando en hielo durante una hora. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. Se añadió amoníaco acuoso concentrado saturado con cloruro de sodio (15 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo cinco veces con 10 ml de 1-butanol. La fase de butanol extraída se concentró a sequedad. Se añadió N,N-dimetilformamida a 1594 mg del residuo, y la mezcla se filtró a través de Celite. La sustancia en el Celite se lavó con N,N-dimetilformamida (4 ml x 6). El filtrado y el líquido de lavado se concentraron a sequedad para dar 512 mg de un producto crudo.

Valor Rf: 0,41 (se usó la parte de la fase inferior de cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco concentrado) = 1:1:1).

Paso de producción 10-17

2',6'-Di-N-benciloxycarbonil-5-epi-2-hidroxi-3''-N-trifluoroacetildibecacina

[Fórmula química 115]



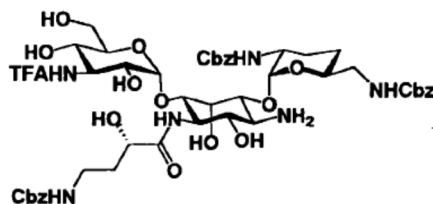
El producto crudo (512 mg) producido en el paso de producción 10-16 se disolvió en 7,1 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. Se añadió trifluoroacetato de etilo (74 µl) a la solución enfriando en hielo con agitación. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante 16,5 h. La solución de reacción se concentró a sequedad para dar 609 mg de un producto.

Valor Rf: 0,49 (se usó la parte de la fase inferior de cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco concentrado) = 1:1:1).

Paso de producción 10-18

1-N-(4-Benciloxycarbonilamino-2-(S)-hidroxibutiril)-2',6'-di-N-benciloxycarbonil-5-epi-2-hidroxi-3''-N-trifluoroacetildibecacina

[Fórmula química 116]



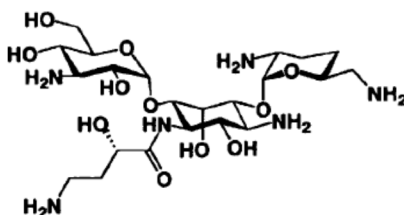
El producto crudo (609 mg) producido en el paso de producción 10-17 se disolvió en 12 ml de tetrahidrofurano anhidro. A continuación, se añadió gota a gota una solución (6 ml) de 219 mg del éster succinimida del ácido N-benciloxycarbonil-4-amino-2-(S)-hidroxibutírico en tetrahidrofurano sintetizado según el artículo de Kawaguchi et al. (Journal of Antibiotics, Vol. 25, pp. 695-708 (1972)) a la solución durante un periodo de 3 min enfriando en hielo con agitación. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó. Después de pasar 3,5 h desde el inicio de la agitación, se añadió una solución (0,92 ml) de 34 mg del éster succinimida del ácido N-benciloxycarbonil-4-amino-2-(S)-hidroxibutírico en tetrahidrofurano a la solución de reacción enfriando en hielo con agitación, y la mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó. Después de pasar 18,5 h desde el inicio de la agitación, la solución de reacción se concentró a sequedad. Se añadió acetato de etilo (150 ml) al residuo, y la mezcla se lavó dos veces con 30 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 30 ml de agua y se concentró a sequedad para dar 604 mg de la mezcla de reacción.

Valor Rf: 0,67 (se usó la parte de la fase inferior de cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco concentrado) = 1:1:1).

Paso de producción 10-19

5-Epi-2-hidroxi-arbecacina

[Fórmula química 117]



Se añadieron tetrahidrofurano (20,5 ml) y 15,4 ml de amoníaco acuoso 3,5 M a la mezcla de reacción (604 mg) producida en el paso 10-18, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 44 h. La solución de reacción se concentró a sequedad. Se añadió tetrahidrofurano-ácido acético-agua (4:1:1) (33 ml) a 656 mg del residuo. Además, se añadieron 10 gotas de una suspensión de negro de paladio en agua, y la mezcla se agitó a presión atmosférica durante 5 h mientras se burbujeaba hidrógeno en el sistema. A continuación, el negro de paladio se eliminó de la solución de reacción por filtración. El negro de paladio se lavó con agua, y el filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron a sequedad. Se añadió amoníaco acuoso 2 M al residuo, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Los insolubles se eliminaron por filtración a través de un tapón de algodón y se concentraron a sequedad para dar 466 mg de un producto crudo. Este producto crudo se disolvió en 60 ml de agua para dar una solución acuosa. La solución acuosa se añadió a una columna de CM-Sephadex C-25 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 60 ml). La columna se lavó con 120 ml de amoníaco acuoso 0,005 M. La elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso variando la concentración desde 0,05 M (300 ml) a 0,5 M (600 ml), y amoníaco acuoso 0,75 M (600 ml). Las fracciones correspondientes se concentraron para dar el compuesto del título: 5-epi-2-hidroxiarbecacina (65 mg, 2,5 carbonato trihidrato, 20% en cuatro pasos).

Valor Rf: 0,11 (1-butanol:etanol:cloroformo:amoníaco acuoso al 17% = 4:7:2:7).

¹H-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 4,95 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 3 Hz), 4,44 (t, 1H, J = 2, 2 Hz), 4,17 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 4,16 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3,85 (dd, 1H, J = 2, 12 Hz), 3,79 (dd, 1H, J = 2, 10,5 Hz), 3,78 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H, J = 7, 12 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 2, 10,5 Hz), 3,34 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,12 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3,21 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,14 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,02 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,80 (m, 1H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 2,66 (dd, 1H, J = 5, 13,5 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 7,5, 13,5 Hz), 1,91 (m, 1H), 1,64 - 1,80 (m, 4H), 1,37 (m, 1H).

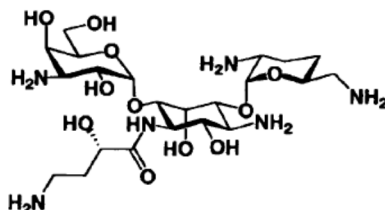
¹³C-RMN (ND₃ al 26%-D₂O): δ 178,69, 101,16, 96,93, 78,02, 76,08, 74,06, 73,28, 72,82, 71,34, 70,92, 68,35, 62,01, 55,40, 54,18, 53,77, 50,69, 46,29, 38,64, 37,58, 28,74, 27,43.

Ejemplo 11

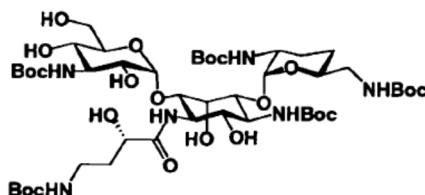
5,4''-Diepi-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 118]

5

Paso de producción 1-1110 3,2',6',3'',4'''-Penta-N-terc-butoxicarbonil-5-epi-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 119]



15

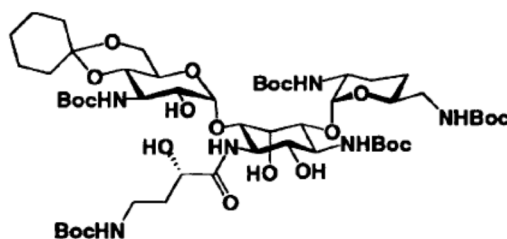
El compuesto (65 mg) producido en el paso de producción 10-19 del ejemplo 10 se disolvió en 0,91 ml de agua. Se añadió trietilamina (0,16 ml) a la solución, se añadió a la misma una solución de 175 mg de dicarbonato de di-terc-butilo en 1,4-dioxano (1,17 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h. Se añadió amoníaco acuoso concentrado (0,11 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con metanol para dar el compuesto del título (103 mg, cuantitativo).

20

Valor Rf: 0,53 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco acuoso concentrado) = 5:1:0,1).

25 ESIMS: m/z 1091 [M + Na]⁺Paso de producción 11-230 3,2',6',3'',4'''-Penta-N-terc-butoxicarbonil-4'',6'''-O-ciclohexilen-5-epi-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 120]



35

El compuesto (103 mg) producido en el paso de producción 11-1 se disolvió en 2,0 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron ciclohexanona di-i-propil acetal (58 µl) y 12,4 mg de ácido p-toluenosulfónico a la solución, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (103 mg, 88%).

40

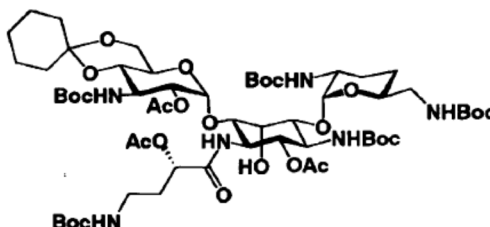
Valor Rf: 0,53 (cloroformo:metanol = 10:1)

ESIMS: m/z 1171 [M + Na]⁺

Paso de producción 11-3

2,2'',2'''-Tri-O-acetil-3,2',6',3'',4'''-penta-N-terc-butoxicarbonil-4'',6''-O-ciclohexilen-5-epi-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 121]



El compuesto (103 mg) producido en el paso de producción 11-2 se disolvió en 2,1 ml de piridina. Se añadió anhídrido acético (0,13 ml) a la solución enfriando en hielo, y la mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se dejó reaccionar. Después de pasar 18,5 h desde el inicio de la reacción, se añadieron a la misma 0,11 ml de metanol enfriando en hielo, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a sequedad. Se añadió cloroformo (10 ml) al residuo. La solución se lavó dos veces con 3 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con 3 ml de una solución acuosa al 5% de bisulfato de potasio y dos veces con 3 ml de agua y se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (117 mg, cuantitativo).

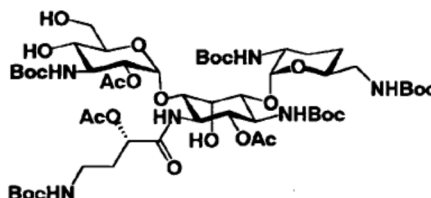
Valor Rf: 0,39 (cloroformo:metanol = 15:1)

ESIMS: m/z 1297 [M + Na]⁺

Paso de producción 11-4

2,2'',2'''-Tri-O-acetil-3,2',6',3'',4'''-penta-N-terc-butoxicarbonil-5-epi-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 122]



El compuesto (117 mg) producido en el paso de producción 11-3 se disolvió en 5,17 ml de cloroformo metanol (10:1). Se añadió una solución acuosa al 90% de ácido trifluoroacético (0,47 ml) a la solución enfriando en hielo con agitación, y la mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó. Después de pasar 30 min desde el inicio de la agitación, se añadieron 5,3 ml de cloroformo. La mezcla se lavó una vez con 3 ml de agua, dos veces con 3 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 3 ml de salmuera semisaturada y se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (107 mg, cuantitativo).

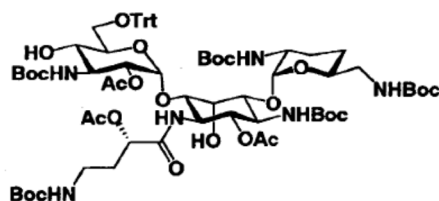
Valor Rf: 0,46 (cloroformo:metanol = 10:1)

ESIMS: m/z 1217 [M + Na]⁺

Paso de producción 11-5

2,2'',2'''-Tri-O-acetil-3,2',6',3'',4'''-penta-N-terc-butoxicarbonil-5-epi-2-hidroxi-6''-O-tritilarbecacina

[Fórmula química 123]



El compuesto (83 mg) producido en el paso de producción 11-4 se disolvió en 1,7 ml de piridina. Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (25 mg) y 116 mg de cloruro de tritilo a la solución, y la mezcla se dejó reaccionar a 65°C. Después de pasar 17 h desde la reacción, la mezcla se devolvió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (0,08 ml) a la misma, y la mezcla se dejó reposar durante una hora. La mezcla se concentró después a sequedad. Se añadió cloroformo (8 ml) al residuo. La solución se lavó dos veces con 3 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con 3 ml de agua, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (3,4 g, tolueno:acetato de etilo:acetona = 6:1:1) para dar el compuesto del título (65 mg, 65%).

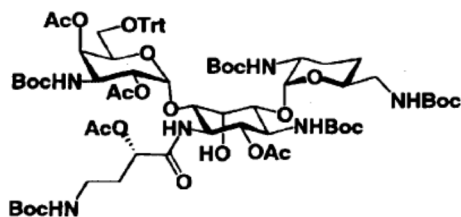
Valor Rf: 0,57 (cloroformo:metanol = 10:1)

ESIMS: m/z 1459 [M + Na]⁺

Paso de producción 11-6

2,2',4'',2'''-Tetra-O-acetil-3,2',6',3'',4'''-penta-N-terc-butoxycarbonil-5,4''-diepi-2-hidroxi-6''-O-tritilarbecacina

[Fórmula química 124]



El compuesto (112 mg) producido en el paso de producción 11-5 se disolvió en 2,3 ml de cloruro de metileno en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió piridina (0,13 ml) a la solución. Se añadió a la misma anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (66 µl) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C con agitación. La mezcla se agitó a -20°C en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Se añadió metanol (79 µl) a -20°C, y se añadieron inmediatamente 14 ml de cloroformo helado. La mezcla se lavó dos veces con 7 ml de una solución acuosa al 10% de bisulfato de potasio helada, dos veces con 7 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio helada y dos veces con 7 ml de agua helada, seguido por secado sobre una sal de Glauber enfriando en hielo durante 10 min. La solución seca se concentró a presión reducida enfriando en hielo. Cuando la resolución se volvió un jarabe, la concentración se paró.

El jarabe resultante se disolvió en 1,1 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadió acetato de cesio (150 mg) (secado a 120°C durante 6 h) a la solución, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La solución de reacción se diluyó con 46 ml de acetato de etilo, y la solución diluida se lavó una vez con 11 ml de agua y tres veces con 11 ml de salmuera semisaturada, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (12 g, tolueno:acetato de etilo:acetona = 4:1:1) para dar el compuesto del título (75 mg, rendimiento del 65%).

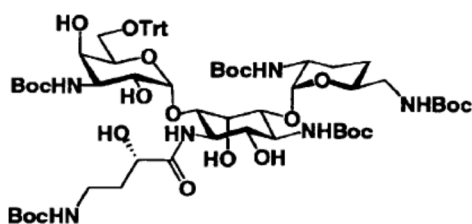
Valor Rf: 0,35 (tolueno:acetato de etilo:acetona = 3:1:1)

ESIMS: m/z 1501 [M + Na]⁺

Paso de producción 11-7

3,2',6',3'',4'''-Penta-N-terc-butoxycarbonil-5,4''-diepi-2-hidroxi-6''-O-tritilarbecacina

[Fórmula química 125]



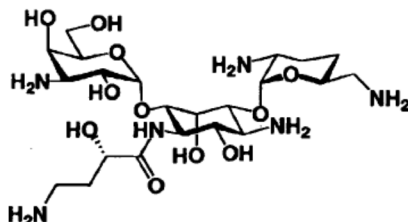
El compuesto (75 mg) producido en el paso de producción 11-6 se disolvió en 2,3 ml de una solución al 0,5% de metóxido de sodio en metanol, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se neutralizó con Dowex 50 W × 2 (forma H⁺, sustituido con metanol), y la resina se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (64 mg, 96%).

Valor Rf: 0,60 (tolueno:acetato de etilo:acetona = 1:1:1)

Paso de producción 11-8

5,4''-Diepi-2-hidroxiarbecacina

[Fórmula química 126]



El compuesto (64 mg) producido en el paso de producción 11-7 se disolvió en 1,6 ml de una solución acuosa al 90% de ácido trifluoroacético enfriando en hielo. La solución se dejó reaccionar enfriando en hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. Se añadió agua (10 ml) al residuo, y la solución se lavó tres veces con 3 ml de éter dietílico. La fase acuosa se concentró a sequedad. Se añadió amoníaco acuoso 0,005 M (10 ml) al residuo (pH de 6 a 7), y la mezcla se añadió a una columna de CM-Sephadex C-25 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 10 ml). La columna se lavó con 30 ml de amoníaco acuoso 0,005 M, y la elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso variando la concentración de 0,2 M (50 ml) a 0,5 M (200 ml). Las fracciones correspondientes se concentraron para dar 28,6 mg del compuesto del título: 5-epi-2-hidroxiarbecacina (73% como 2,5 carbonato trihidrato).

Valor Rf: 0,09 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso 15 M (amoníaco acuoso concentrado):etanol = 4:6:7:2).

¹H-RMN (DCI-D₂O, pD ~ 3): δ 5,44 (1H, J = 3,5 Hz), 5,16 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,77 (d, 1H, J = 3 Hz), 4,35 (dd, 1H, J = 4,5, 9 Hz), 4,31 (t, 1H, J = 11, 11 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 3 Hz), 4,14 (m, 1H), 4,13 (d, 1H, J = 3, 11 Hz), 4,11 (m, 1H), 4,02 (dd, 1H, J = 3, 11 Hz), 3,98 (dd, J = 4, 11 Hz), 3,81 (t, 1H, J = 11, 11 Hz), 3,75 - 3,80 (m, 2H), 3,71 (t, 1H, J = 11, 11 Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 3, 11 Hz), 3,63 (m, 1H), 3,28 (dd, 1H, J = 3,5, 13,5 Hz), 3,21 (t, 2H, J = 7, 7 Hz), 3,11 (dd, 1H, J = 7,5, 13,5 Hz), 2,23 (m, 1H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,64 (m, 1H).

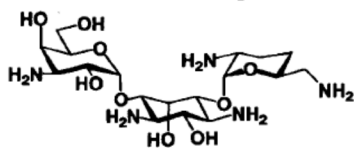
¹³C-RMN (DCI-D₂O, pD ~ 3): δ 177,13, 100,42, 90,53, 76,63, 71,90, 70,56, 70,02, 68,33, 66,26, 66,20, 66,18, 65,57, 61,72, 53,73, 53,49, 52,59, 48,59, 42,96, 37,36, 31,34, 25,86, 21,32.

Calculado para C₂₂H₄₄N₆O₁₁·2,5H₂CO₃·3H₂O: C, 37,84; H, 7,13; N, 10,81. Determinado C, 37,51, H, 7,49; N, 10,96.

Ejemplo 12

5,4''-Diepi-2-hidroxidibecacina

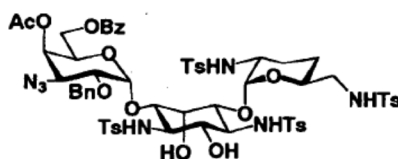
[Fórmula química 127]



Paso de producción 12-1

5 4''-O-Acetil-3''-azido-6''-O-benzoyl-2''-O-bencil-3''-desoxi-5,4''-diepi-1,3,2',6'-tetra-N-tosil-2-hidroxidibecacina

[Fórmula química 128]



10 Se añadió una solución de 667 mg del compuesto producido en el paso de producción 10-5a en 34 ml de cloruro de metileno al compuesto (1,16 g) producido en el paso de producción 10-12. Se añadió Drierite (3,43 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió cianuro mercurico (1,27 g) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó en condiciones de protección a la luz a temperatura ambiente durante 42 h. La solución de reacción se filtró a través de Celite para eliminar los insolubles. Los insolubles se lavaron con 90 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 60 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con 60 ml de una solución acuosa al 10% de yoduro de sodio y una vez con 60 ml de agua, se secaron sobre una sal de Glauber y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (40 g, cloroformo → cloroformo:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para dar el compuesto del título (529 mg, 31%). En este caso, se recuperaron 423 mg (36%) del compuesto de partida.

Valor Rf: 0,20 (cloroformo:acetato de etilo = 5:2).

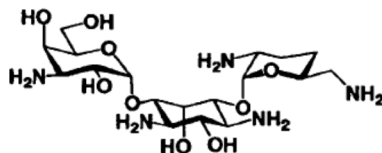
ESIMS: m/z 1368 [M + Na]⁺

25 ¹H-RMN (piridina-d₅): δ 9,02 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,83 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,50 (m, 1H), 8,48 (t, 1H, J = 6, 6 Hz), 7,03 - 8,28 (m, 26H), 6,00 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,85 (d, 1H, J = 2 Hz), 5,58 (br. s, 1H), 4,81 - 5,26 (ABq, 2H, Jgem = 12 Hz), 5,20 (br. s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,80 - 4,95 (m, 4H), 4,77 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 4,72 (m, 1H), 4,68 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 4,35 (m, 1H), 4,26 (br. d, 1H, J = 11 Hz), 4,23 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3,90 (t, J = 10, 10 Hz), 3,63 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,00, 2,07, 2,15, 2,18, 2,22 (cada uno s, cada uno 3H), 1,48 - 1,64 (m, 3H).

Paso de producción 12-2

5,4''-Diepi-2-hidroxidibecacina

[Fórmula química 129]



40 Se añadió una solución 0,5 M (12 ml) de metóxido de sodio en metanol al compuesto (529 mg) producido en el paso de producción 12-1, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con Dowex 50 W × 2 (forma H⁺, sustituido con metanol). La resina se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a sequedad para dar un producto crudo.

45 ESIMS: m/z 1222 [M + Na]⁺

Se hizo un depósito de amoníaco líquido (aproximadamente 25 ml) a -50°C en un matraz con forma de berenjena que contenía el producto crudo, y se añadieron 732 mg de sodio metálico a -50°C. La mezcla se agitó vigorosamente con una barra agitadora de vidrio durante 2 h. Se añadió gradualmente metanol hasta que el color de los radicales

desapareció. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente para evaporar el amoníaco y por último se concentró a sequedad mediante un evaporador. Se añadió agua (32 ml) al residuo, y la solución se ajustó a pH de 4 a 5 con Dowex 50 W $\times$ 2 (forma H^+) y los contenidos del matraz incluyendo la resina como tal se añadieron a una columna empaquetada con 10 ml de la misma resina. La columna se lavó con 120 ml de agua, y la elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso 1 M. Una fracción positiva para ninhidrina se concentró a sequedad para dar un producto crudo. El producto crudo se llevó a una solución acuosa (40 ml). La solución acuosa se cargó en una columna de CM-Sephadex C-25 (equilibrada con amoníaco acuoso 0,005 M, 20 ml), y la columna se lavó con agua (40 ml). La elución se llevó a cabo con amoníaco acuoso 0,05 M $\rightarrow$ 0,2 M $\rightarrow$ 0,1 M (cada uno 40 ml), y la fracción correspondiente se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (104 mg, 43%, como monocarbonato monohidrato).

Valor Rf. 0,15 (1-butanol:etanol:cloroformo:amoníaco acuoso al 17% = 4:7:2:7).

ESIMS: m/z 468 $[M + Na]^+$

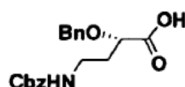
1H -RMN (ND_3 al 26%- D_2O): δ 5,03, (d, 1H, J = 4 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 3 Hz), 4,51 (t, 1H, J = 2, 2 Hz), 4,08 (m, 1H), 3,85 (d, 1H, J = 2 Hz), 3,80 (m, 1H), 3,68 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 4, 10,5 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 2, 10 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 2, 10 Hz), 3,14 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,12 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 3,10 (t, 1H, J = 10, 10 Hz), 2,98 (dd, 1H, J = 3, 10,5 Hz), 2,79 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H, J = 4, 13,5 Hz), 2,60 (dd, 1H, J = 7,5, 13,5 Hz), 1,64 - 1,77 (m, 3H), 1,36 (m, 1H).

^{13}C -RMN (ND_3 - al 26% D_2O): δ 102,91, 96,82, 82,89, 76,46, 75,24, 73,81, 71,40, 71,07, 70,02, 68,09, 62,70, 54,36, 53,70, 52,49, 50,87, 46,51, 28,95, 27,61.

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de ácido (S)-2-benciloxi-4-benciloxicarbonilaminobutírico

[Fórmula química 130]



Se disolvió ácido (S)-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxibutírico (5,25 g, 20,7 mmol) sintetizado según el artículo de Kawaguchi et al. (Journal of Antibiotics, Vol. 25, pp. 695-708 (1972)) en 60 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadió óxido de bario (15,9 g, 103,7 mmol) en un baño de hielo. Después de pasar 2 min desde la adición del óxido de bario, se añadió hidróxido de bario tetrahidrato (13,4 g, 42,5 mmol) en un baño de hielo. Después de 10 min, se añadió bromuro de bencilo (7,5 ml, 63,1 mmol) en un baño de hielo. Después de 5 min. La solución de reacción se devolvió a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente. Después de 1,5 h, la terminación de la reacción se confirmó por TLC (sistema de solvente de desarrollo = cloroformo:acetato de etilo:ácido acético = 10:5:1), y se añadió agua (0,5 ml) en un baño de hielo. La mezcla se diluyó con cloroformo (165 ml), y se añadió a la misma HCl 4 N (70 ml). Además, se añadió agua (25 ml) seguido por separación. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (50 ml). La fase orgánica y la fase orgánica extraída se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl. La solución lavada se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice 60, esferas neutras, 160 g) (cloroformo:acetato de etilo = 4:1 $\rightarrow$ cloroformo:metanol = 10:1 $\rightarrow$ cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1 (600 ml)) para dar ácido (S)-2-benciloxi-4-benciloxicarbonilaminobutírico (2,86 g, 8,34 mmol).

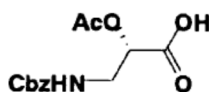
LCMS: m/z 344 $[M + H]^+$

1H -RMN ($DMSO-d_6$): δ 12,8 (s, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 10H), 7,26 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,01 (s, 2H), 4,49 (ABq, 2H, Jgem = 12 Hz), 3,97 (dd, 1H, J = 3,7, 8,8 Hz), 3,08 - 3,18 (m, 2H), 1,67 - 1,93 (m, 2H).

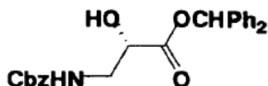
Ejemplo de referencia 2

Ácido (S)-2-acetoxi-3-amino-N-benciloxicarbonilpropanoico

[Fórmula química 131]

Paso 1Éster difenilmetílico del ácido (S)-3-amino-N-benciloxycarbonil-2-hidroxiopropanoico

[Fórmula química 132]



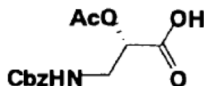
Se disolvió N-benciloxycarbonilisoserina (20 mg) sintetizada según el artículo de R.D. Westland et al. (Carbohydr. Res., Vol. 28, pp. 268 - 280 (1973)) en 0,6 ml de tetrahidrofurano. Se añadió difenilmetilazida (24 mg) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (2 g, hexano:acetato de etilo = 5:1 → 4:1 → 3:1) para dar el compuesto del título (33 mg, cuantitativo).

Valor Rf: 0,54 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,25 - 7,35 (m, 15H), 6,91 (s, 1H), 5,05 (br, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,68 - 3,71 (m, 1H), 3,49 - 3,58 (dd, 1H, J = 6,1, 6,9 Hz), 3,21 (m, 1H)

Paso 2Ácido (S)-2-acetoxi-3-amino-N-benciloxycarbonilpropanoico

[Fórmula química 133]



El compuesto (26,3 mg) producido en el paso de producción 1 se disolvió en 1,0 ml de cloruro de metileno. Se añadió piridina (70 µl) a la solución. Se añadieron a la misma anhídrido acético (20 µl) y 0,8 mg de 4-dimetilaminopiridina a 0°C. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se añadió metanol (100 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para completar la reacción. Se añadió cloroformo (20 ml), y la mezcla se lavó con 15 ml de agua, se secó sobre una sal de Glauber y se concentró a sequedad para dar éster difenilmetílico del ácido (S)-3-amino-N-benciloxycarbonil-2-hidroxiopropanoico (28,6 mg (99%)).

Valor Rf: 0,62 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,25 - 7,37 (m, 15H), 6,87 (s, 1H), 5,26 (dd, 1H, J = 4,8, 5,2 Hz), 5,06 (br, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,66 - 3,75 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

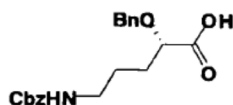
El compuesto anterior (28,6 mg) se disolvió en 0,6 ml de cloroformo. Se añadió ácido trifluoroacético (0,6 ml) a la solución a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica tres veces con tolueno a presión reducida a sequedad para dar el compuesto del título (21,2 mg) como un producto crudo.

Valor Rf: 0,44 (cloroformo:acetato de etilo:ácido acético = 10:5:1).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,26 - 7,35 (m, 5H), 5,25 (dd, 1H, J = 4,8, 5,1 Hz), 5,09 (br, 2H), 4,86 (s, 1H), 3,62 - 3,70 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 3Ácido (S)-5-amino-2-benciloxi-N-benciloxycarbonilpentanoico

[Fórmula química 134]



- 5 Se disolvió ácido (S)-5-amino-N-benzyloxycarbonyl-2-hidroxi-pentanoico (21 mg) sintetizado según el artículo de R.D. Westland et al. (Carbohydr. Res., Vol. 28, pp. 268 - 280 (1973)) en 0,24 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadió óxido de bario (64 mg) a la solución enfriando en hielo y la mezcla se agitó durante 2 min. A continuación, se añadió hidróxido de bario (5,4 mg), y además la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió bromuro de bencilo (30 μ l). Después de pasar 5 min desde el inicio de la agitación, la mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1,5 h. Se añadió agua (15 ml) enfriando en hielo, y la mezcla se diluyó con 30 ml de cloroformo. Se añadió HCl 4 N (0,28 ml) a la solución diluida, y la mezcla se agitó durante 5 min. La solución de reacción se separó, y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 20 ml de cloroformo. La fase orgánica y la fase orgánica anterior se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución así obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (30 g, hexano:acetato de etilo = 4:1 $\rightarrow$ cloroformo:metanol = 10:1) para dar el compuesto del título (11 mg, 39%).

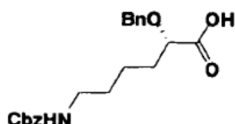
Valor Rf: 0,46 (cloroformo:acetato de etilo:ácido acético = 10:5:1).

- 20 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,32 - 7,35 (m, 10H), 5,08 (br, 2H), 4,70 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 4,46 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 4,00 (t, 1H, J = 4,99 Hz), 3,19 (br, 2H), 1,84 (dt, 2H, J = 4,99, 7,0 Hz), 1,66 (tt, 2H, 3 = 7,0, 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 4

Ácido (S)-6-amino-2-benzyloxi-N-benzyloxycarbonylhexanoico

- 25 [Fórmula química 135]



- 30 Se disolvió ácido (S)-6-amino-N-benzyloxycarbonyl-2-hidroxi-hexanoico (450 mg) sintetizado según el artículo de R.D. Westland et al. (Carbohydr. Res., Vol. 28, pp. 268 - 280 (1973)) en 5,4 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadió óxido de bario (1230 mg) enfriando en hielo y la mezcla se agitó durante 2 min. A continuación, se añadió hidróxido de bario (1061 mg), y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 10 min. Después de ello, se añadieron 0,57 ml de bromuro de bencilo. Después de pasar 5 min desde la adición del bromuro de bencilo, la mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1,5 h. Se añadió agua (15 ml) enfriando en hielo. La mezcla se diluyó con 30 ml de cloroformo. Se añadió HCl 4 N (6,0 ml), y la mezcla se agitó durante 5 min. La solución de reacción se separó por filtración. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 25 ml de cloroformo. La fase orgánica y la fase orgánica anterior se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (32 mg, hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título (196 mg, 33%).

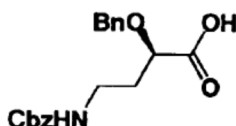
- 40 Valor Rf: 0,47 (cloroformo:acetato de etilo:ácido acético = 10:5:1).

- 45 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,29 - 7,34 (m, 10H), 5,09 (br, 2H), 4,74 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,46 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,97 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 3,16 (br, 2H), 1,77 - 1,83 (m, 2H), 1,41 - 1,50 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 5

Ácido (R)-2-benzyloxi-4-benzyloxycarbonylaminobutírico

- 50 [Fórmula química 136]



Se disolvió ácido 4-benciloxicarbonilamino-2-(R)-hidroxibutírico (2,245 g) sintetizado según el método de H. Naito et al. (J. Antibiot., Vol. 26, pp. 297 - 301 (1973)) en 25,6 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadió óxido de bario (6,795 g) a la solución enfriando en hielo con agitación, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 min. Se añadió hidróxido de bario (5,593 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó vigorosamente enfriando en hielo durante 10 min. Se añadió bromuro de bencilo (3,16 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente enfriando en hielo durante 5 min. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y se agitó vigorosamente durante 1,5 h. Se añadió agua (0,48 ml) enfriando en hielo, y la mezcla se diluyó con 70 ml de cloroformo. Se añadió ácido clorhídrico 4 M (31 ml) a la solución diluida. Después se añadió agua (11 ml) seguido por separación. La fase acuosa se extrajo con 22 ml + 10 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad para dar 4,54 g de un producto crudo. El producto se purificó por cromatografía en columna en 70 g de gel de sílice neutra (cloroformo → cloroformo:acetato de etilo = 4:1 → cloroformo:metanol = 10:1 → cloroformo:metanol-ácido acético = 10:1:0,1) para dar el compuesto del título (1,107 g, 36%).

Valor Rf: 0,57 (cloroformo:acetato de etilo:ácido acético = 10:5:1).

ESIMS: m/z 342 [M - H]⁻

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,25 - 7,40 (10H), 5,06 (s, 2H), 4,94 (br. s, 1H), 4,40 - 4,76 (ABq, 2H, Jgem = 11 Hz), 4,06 (t, 1H, J = 5,5, 5,5 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,02 (m, 2H).

Ejemplo de prueba 1

Actividad antimicrobiana

Se midió la CIM del compuesto representado por la fórmula (I) producido en el ejemplo 1 contra una cepa de SARM, específicamente una cepa de SARM clínicamente aislada (n = 9), que tiene baja sensibilidad a arbecacina y contra la que la concentración inhibidora mínima (CIM, µg/ml) es de 4 a 8, mediante un método de dilución en placa de agar según el método estándar de la Sociedad Japonesa de Quimioterapia (Chemotherapy, Vol. 29, pp. 76 to 79, 1981).

Como resultado, el compuesto representado por la fórmula (I) tiene un valor de CIM de 0,5 a 2. El compuesto representado por la fórmula (I) tenía mayor actividad antimicrobiana que arbecacina, contra la cepa de SARM anterior que tiene baja sensibilidad a arbecacina.

Ejemplo de prueba 2

Actividad antimicrobiana

Se midió la CIM de las 2-hidrociarbecacinas producidas en los ejemplos 1 a 4 y los compuestos producidos en los ejemplos 5, 6, 8, 9, 10 y 11 contra una cepa de SARM, específicamente una cepa de SARM clínicamente aislada, que es diferente de la usada en el ejemplo de prueba 1 y que tiene alta resistencia a arbecacina y contra la que el valor de CIM (µg/ml) es 128, mediante un método de dilución en placa de agar según el método estándar de la Sociedad Japonesa de Quimioterapia (Chemotherapy, Vol. 29, pp. 76 to 79, 1981).

Como resultado, estos compuestos tenían un valor de CIM de 2 a 32, lo que indica que los compuestos representados por la fórmula (I) tenían mayor actividad antimicrobiana que arbecacina, contra la cepa de SARM que muestra alta resistencia a arbecacina.

Ejemplo de prueba 3

Evaluación de la influencia en riñón de ratones normales

Se construyó un sistema de evaluación de influencia en el riñón basado en un método de preparación de modelo de enfermedad renal usando gentamicina (KIDNEY AND DIALYSIS, Vol. 31, 1991, edición extraordinaria, "Renal Disease Model", p. 423 "Drug-induced Renal Damage and its Examination Method," Kidney and Dialysis Editorial Committee, publicado por TOKYOIGAKUSYA). Se evaluó la influencia del compuesto representado por la fórmula (I) producido en el ejemplo 1 sobre el riñón usando este sistema de evaluación. Se fijaron como grupos control un grupo de administración de solución salina fisiológica y un grupo de administración de arbecacina. Cada grupo consistía en cuatro ratones (ratones hembras Crj: CD-1 (ICR) de ocho semanas de edad).

En el sistema de evaluación anterior, la evaluación de la nefrotoxicidad se llevó a cabo usando NAG como un índice. NAG existe en lisosomas en cada tejido de seres humanos y animales, es una enzima que convierte un mucopolisacárido a una glucoproteína, por ejemplo convierte β-N-acetil-D-glucosaminida a β-N-acetil-D-glucosamina, y está presente en abundancia en células epiteliales de túbulo urinífero proximal del riñón en las que los antibióticos aminoglucósidos se acumulan particularmente. Cuando el riñón, especialmente su túbulo urinífero

proximal, está dañado, NAG se libera a la orina para aumentar la cantidad de NAG en la orina. Según esto, el aumento en la cantidad de NAG en orina se considera que refleja el daño del túbulo urinífero proximal y se adopta como una de los marcadores bioquímicos para estimar el nivel de insuficiencia renal en ensayos clínicos. La cantidad de NAG se mide por un método de examen, por ejemplo un método MCP-NAG (Outline of Latest Internal Medicine, Vol. 4, Clinical Laboratory - Kensa No Susumekata To Deta No Yomikata (How To Forward Examination and How To Read Data) - <Naika Soron 4 (General Remarks Of Internal Medicine 4> p. 274, Imura et al. (ed.), publicado por Nakayama Syoten Co., Ltd., 1994).

Se administró una solución de solución salina fisiológica del compuesto según la presente invención que tenía una concentración de 12 mg/ml a los ratones en cada grupo a una dosis de 120 mg/kg/día (en dos dosis divididas; mañana y tarde) durante 4 días por administración intraperitoneal repetida. Se recogió orina excretada de forma natural durante aproximadamente 24 h desde la terminación de la administración en la mañana del día 4, y se midió la cantidad de NAG en la orina por el método MCP-NAG. Se llevó a cabo el mismo tratamiento para el grupo de administración de solución salina y el grupo de administración de arbecacina.

Los resultados fueron como se muestran en la tabla 1. La tabla 1 muestra el valor medio de la cantidad de NAG para cada grupo.

[Tabla 1]

Tabla 1: Influencia en el riñón de ratones normales

Compuesto administrado	Cantidad de NAG en orina (mUI)
Compuesto representado por la fórmula (I)	74,7
Arbecacina	135,0
Solución salina fisiológica	19,7

Como se describe en la tabla 1, la cantidad de NAG en la orina para el grupo al que se había administrado el compuesto representado por la fórmula (I), era menor que la cantidad de NAG para el grupo al que se había administrado arbecacina.

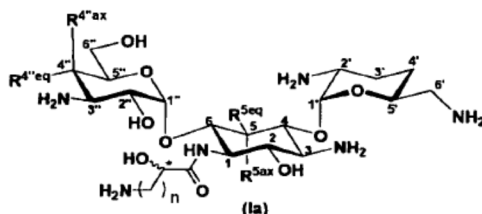
Ejemplo de prueba de referencia 1

Se evaluó la influencia de arbecacina y un análogo de arbecacina TS2037 (5,4''-diepiarbecacina) producido según la descripción del documento WO 2005/070945 sobre el riñón de la misma manera que en ejemplo de prueba 3. Como resultado, la cantidad de NAG en la orina para el grupo de administración de TS2037 fue 358,8 (mUI), mientras que la cantidad de NAG en la orina para el grupo de administración de arbecacina fue 168,5 (mUI). Es decir, la cantidad de NAG para el análogo de arbecacina TS2037 era mayor que esa para arbecacina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (Ia) o su sal o solvato farmacológicamente aceptable, o su mezcla de diastereómeros con respecto al carbono marcado con *:

[Fórmula química 1]



en donde

R^{5ax} y R^{5eq} , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo,

$R^{4''ax}$ y $R^{4''eq}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo,

n es un número entero de 1 a 4, y

la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S.

2. El compuesto según la reivindicación 1 o su sal o solvato farmacológicamente aceptable, o su mezcla de diastereómeros con respecto al carbono marcado con *, en donde

R^{5ax} y R^{5eq} , que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo, y

$R^{4''ax}$ y $R^{4''eq}$, que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

3. El compuesto según la reivindicación 2 o su sal o solvato farmacológicamente aceptable, o su mezcla de diastereómeros con respecto al carbono marcado con *, en donde

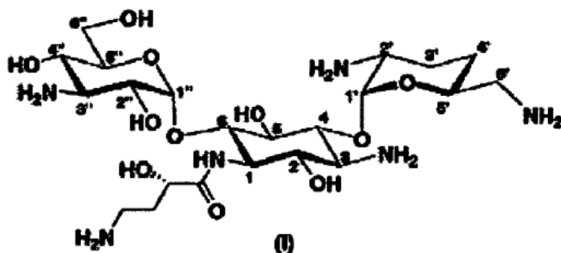
R^{5ax} representa un átomo de hidrógeno y
 R^{5eq} representa hidroxilo.

4. El compuesto según la reivindicación 2 o su sal o solvato farmacológicamente aceptable, o su mezcla de diastereómeros con respecto al carbono marcado con *, en donde

R^{5ax} representa hidroxilo y
 R^{5eq} representa un átomo de hidrógeno.

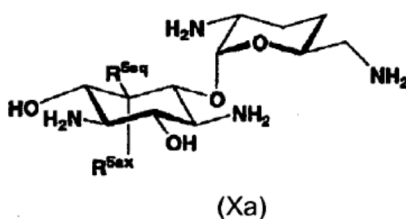
5. El compuesto según la reivindicación 1 que está representado por la fórmula (I) o su sal o solvato farmacológicamente aceptable:

[Fórmula química 2]



6. Un compuesto representado por la fórmula (Xa):

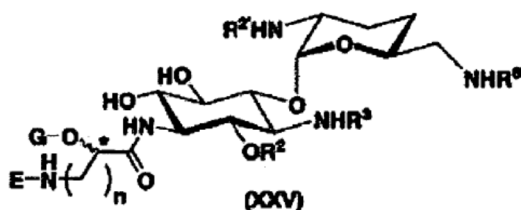
[Fórmula química 3]



en donde R^{5ax} y R^{5eq} , que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

- 5 7. Un compuesto representado por la fórmula (XXV):

[Fórmula química 4]



en donde

R^2 y G representan un grupo protector para hidroxilo;

R^3 , R^2 , R^6 y E representan un grupo protector para amino;

n es un número entero de 1 a 4; y

la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con *.

8. El compuesto según la reivindicación 7 o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con *, en donde

R^2 representa aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido,

R^3 , R^2 , y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, representan

alquilsulfonilo de C1-6 opcionalmente sustituido,
arilsulfonilo opcionalmente sustituido, o
alquiloxicarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido,

E representa alquiloxicarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido, y

G representa un átomo de hidrógeno,

alquilcarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido,
arilcarbonilo opcionalmente sustituido, o
aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido, y

en donde dicho alquilo puede ser de cadena lineal, de cadena ramificada o de cadena cíclica.

9. El compuesto según la reivindicación 7 o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con *, en donde

R^2 representa aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido por metoxi o nitro,

R^3 , R^2 , y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, representan

alquilsulfonilo de C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido,
arilsulfonilo opcionalmente sustituido por metilo, o

alquilocarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido,

E representa alquilocarbonilo de C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo opcionalmente sustituido, y

G representa un átomo de hidrógeno,

alquilcarbonilo de C1-6, arilcarbonilo, o
aril-alquilo de C1-3 opcionalmente sustituido por metoxi.

10. El compuesto según la reivindicación 7 o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con *, en donde

R^2 representa bencilo, metoxibencilo o nitrobencilo,

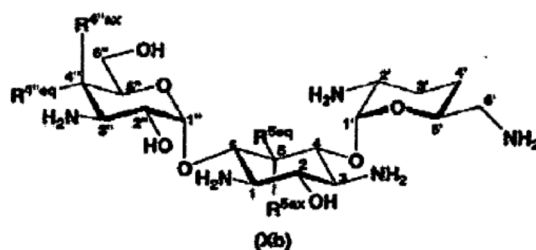
R^3 , R^2 , y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, representan
metanosulfonilo, bencilsulfonilo,
p-toluenosulfonilo,
benciloxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo,
p-metoxibenciloxycarbonilo, o p-nitrobenciloxycarbonilo,

E representa benciloxycarbonilo, y

G representa un átomo de hidrógeno,
acetilo,
benzoilo, bencilo, p-metoxibencilo, o trifenilmetilo.

11. Un compuesto representado por la fórmula (Xb):

[Fórmula química 5]



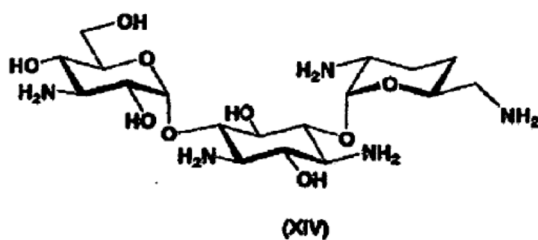
en donde

R^{5ax} y R^{5eq} , que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo, y

$R^{4'ax}$ y $R^{4'eq}$, que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

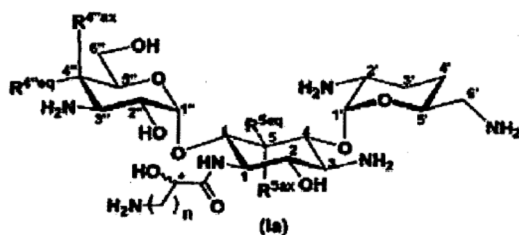
12. El compuesto según la reivindicación 11, que está representado por la fórmula (XIV):

[Fórmula química 6]



13. Un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (Ia):

[Fórmula química 7]



en donde

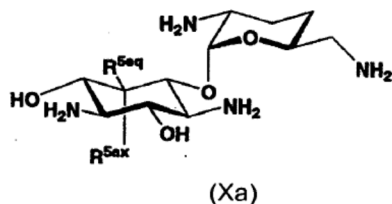
R^{5ax} y R^{5eq} , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo,
 $R^{4'ax}$ y $R^{4'eq}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo,
 n es un número entero de 1 a 4, y

la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

el proceso comprende los pasos de

introducir grupos protectores en los grupos amino en un compuesto representado por la fórmula (Xa):

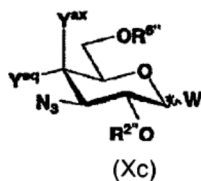
[Fórmula química 8]



en donde R^{5ax} y R^{5eq} son como se han definido en la fórmula (Ia),

hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (Xa) con un compuesto representado por la fórmula (Xc):

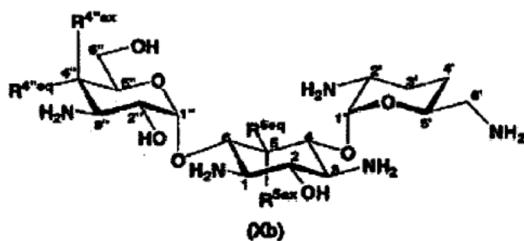
[Fórmula química 9]



en donde W representa un grupo saliente; Y^{ax} e Y^{eq} , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo $-OR^{4''}$ o un átomo de hidrógeno, $R^{2''}$, $R^{4''}$ y $R^{6''}$ representan un grupo protector para hidroxilo; y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

eliminar el grupo protector del compuesto resultante y convertir un grupo azido en el compuesto a un grupo amino para dar un compuesto representado por la fórmula (Xb):

[Fórmula química 10]

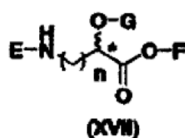


en donde R^{5ax} , R^{5eq} , $R^{4'ax}$ y $R^{4'eq}$ son como se han definido en la fórmula (Ia),

5 introducir opcionalmente grupos protectores en los grupos funcionales diferentes del grupo amino en la posición 1 del compuesto representado por la fórmula (Xb),

hacer reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula (XVII):

10 [Fórmula química 11]



15 en donde E representa un grupo protector para grupo amino; G representa un grupo protector para grupo hidroxilo; F representa un átomo de hidrógeno o un grupo activador de ácido carboxílico; n es un número entero de 1 a 4 ; y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S, y

eliminar los grupos protectores del compuesto resultante para dar el compuesto representado por la fórmula (Ia).

20 14. El proceso según la reivindicación 13, en donde

R^{5ax} y R^{5eq} , que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo, y

25 $R^{4'ax}$ y $R^{4'eq}$, que son diferentes entre sí, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

15. El proceso según la reivindicación 13, en donde

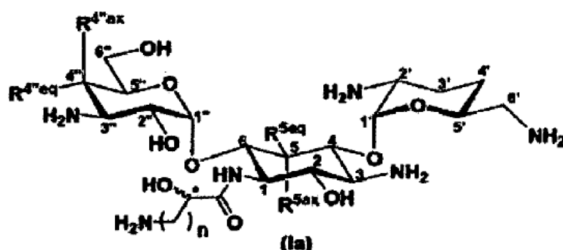
R^{5ax} representa un átomo de hidrógeno y R^{5eq} representa hidroxilo.

30 16. El proceso según la reivindicación 13, en donde

R^{5ax} representa hidroxilo y R^{5eq} representa un átomo de hidrógeno.

35 17. Un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (Ia):

[Fórmula química 12]



40 en donde

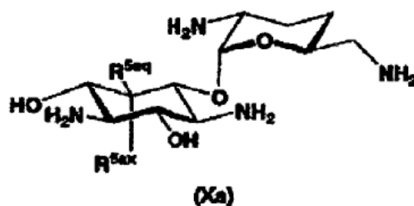
R^{5ax} representa un átomo de hidrógeno,
 R^{5eq} representa hidroxilo,

$R^{4'ax}$ y $R^{4'eq}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o hidroxilo, n es un número entero de 1 a 4, y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

el proceso comprende los pasos de

introducir grupos protectores en los grupos amina en las posiciones 3, 2' y 6' y el grupo hidroxilo en la posición 2 de un compuesto representado por la fórmula (Xa):

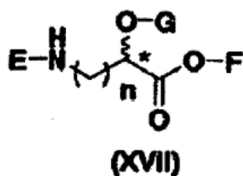
[Fórmula química 13]



en donde R^{5ax} y R^{5eq} son como se han definido en la fórmula (Ia),

hacer reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula (XVII):

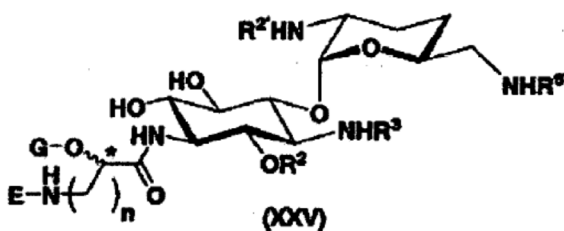
[Fórmula química 14]



en donde E representa un grupo protector para grupo amino; G representa un grupo protector para grupo hidroxilo; F representa un átomo de hidrógeno o un grupo activador de ácido carboxílico; n es un número entero de 1 a 4; y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

para dar un compuesto representado por la fórmula (XXV):

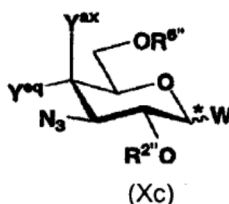
[Fórmula química 15]



en donde R^2 representa un grupo protector para grupo hidroxilo; R^3 , R^2 y R^6 representan un grupo protector para grupo amino; y E, G, n y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * son como se ha definido en la fórmula (XVII),

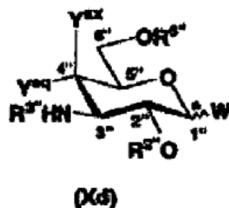
hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XXV) con un compuesto representado por la fórmula (Xc) o (Xd):

[Fórmula química 16]



en donde W representa un grupo saliente; Y^{ax} y Y^{eq} , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo $-OR^{4''}$ o un átomo de hidrógeno, $R^{2''}$, $R^{4''}$ y $R^{6''}$ representan un grupo protector para grupo hidroxilo; y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * representa R o S,

[Fórmula química 17]

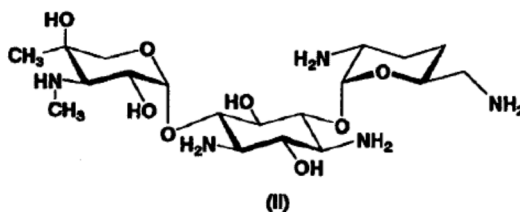


en donde W, Y^{ax} , Y^{eq} , $R^{2''}$, $R^{6''}$, y la configuración estérica del átomo de carbono marcado con * son como se ha definido en (Xc); y $R^{3''}$ representa un grupo protector para grupo amino, y

eliminar los grupos protectores del compuesto resultante y, cuando se usa el compuesto representado por la fórmula (Xc), convertir un grupo azido en el compuesto a un grupo amino, para dar un compuesto representado por la fórmula (Ia).

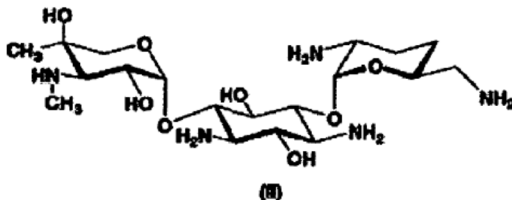
18. El proceso según la reivindicación 15 o 17, en donde el compuesto representado por la fórmula (Xa) se produce hidrolizando el compuesto representado por la fórmula (II):

[Fórmula química 18]



19. El proceso según la reivindicación 16, en donde el compuesto representado por la fórmula (Xa) se produce introduciendo grupos protectores en los grupos hidroxilo diferentes de los localizados en las posiciones 4'' y 5 y los grupos amino en un compuesto representado por la fórmula (II):

[Fórmula química 19]



invirtiendo la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5 del compuesto resultante, y

eliminando el grupo protector del compuesto resultante, e hidrolizando además el compuesto para dar el compuesto representado por la fórmula (Xa).

20. El proceso según la reivindicación 19, que comprende además, antes o simultáneamente con la inversión de la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 5, eliminar el grupo hidroxilo en la posición 4''.

21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal o solvato farmacológicamente aceptable, o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con *.
- 5 22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal o solvato farmacológicamente aceptable, o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con * para uso como un agente antimicrobiano.
- 10 23. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal o solvato farmacológicamente aceptable, o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con * para uso como un agente anti-SARM.
- 15 24. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal o solvato farmacológicamente aceptable, o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con * para su uso como un fármaco.
- 20 25. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal o solvato farmacológicamente aceptable, o su mezcla de diastereómeros con respecto al átomo de carbono marcado con * para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa.
26. El compuesto según la reivindicación 25, en donde la enfermedad infecciosa deriva de SARM.