

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 936**

51 Int. Cl.:

**C07H 15/222** (2006.01)

**A61K 31/7036** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2008 PCT/US2008/084399**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2009 WO09067692**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2008 E 08851633 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2217610**

54 Título: **Análogos de aminoglucósido antibacterianos**

30 Prioridad:

**21.11.2007 US 989645 P**

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

**29.05.2017**

73 Titular/es:

**ACHAOGEN, INC. (100.0%)  
7000 SHORELINE COURT, 3RD FLOOR  
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**AGGEN, JAMES;  
GOLDBLUM, ADAM, AARON;  
LINSELL, MARTIN;  
DOZZO, PAOLA;  
MOSER, HEINZ, ERNST;  
HILDEBRANDT, DARIN y  
GLIEDT, MICAH**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 613 936 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

Análogos de aminoglucósido antibacterianos

**Antecedentes****Campo**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de aminoglucósido, más específicamente, a nuevos derivados de sisomicina, y a métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos.

**Descripción de la técnica relacionada**

10 Un interés particular en el descubrimiento de fármacos modernos es el desarrollo de nuevos fármacos biodisponibles por vía oral de bajo peso molecular que funcionen mediante la unión a ARN. El ARN, que sirve como mensajero entre el ADN y las proteínas, se consideró una molécula completamente flexible sin una complejidad estructural significativa. Estudios recientes han revelado una complejidad sorprendente en la estructura del ARN. El ARN tiene una complejidad estructural que rivaliza con las proteínas, en contraste con los motivos sencillos como el ADN. La secuenciación genómica revela tanto las secuencias de las proteínas como de los ARNm que las codifican. Ya que las proteínas se sintetizan usando un molde de ARN, dichas proteínas pueden inhibirse evitando su producción en primer lugar interfiriendo con la traducción del ARNm. Ya que tanto las proteínas como los ARN son potenciales dianas para fármacos, el número de dianas reveladas gracias a los esfuerzos de secuenciación se duplican de manera eficaz. Estas observaciones abren un nuevo mundo de oportunidades para la industria farmacéutica para dirigirse al ARN con moléculas pequeñas.

20 El descubrimiento clásico de fármacos se ha centrado en las proteínas como dianas de intervención. Las proteínas pueden ser extremadamente difíciles de aislar y purificar en la forma adecuada para su uso en ensayos de exploración de fármacos. Muchas proteínas necesitan de modificaciones postraduccionales que se producen únicamente en tipos celulares específicos en condiciones concretas. Las proteínas se pliegan en dominios globulares con núcleos hidrófobos y grupos hidrófilos y cargados en la superficie. Con frecuencia, se forman complejos de múltiples subunidades, que pueden ser necesarios para una exploración de fármacos válida. Las proteínas de membrana a menudo necesitan estar incluidas en una membrana para mantener su forma adecuada. La unidad práctica más pequeña de una proteína que puede usarse en la exploración de fármacos es un dominio globular. La noción de eliminar una sola hélice o giro alfa de una lámina beta y usarla en una exploración de fármacos no es práctica ya que únicamente la proteína intacta puede tener la forma en 3 dimensiones correcta para la unión del fármaco. La preparación de proteínas biológicamente activas para exploración es una limitación principal en la exploración de alto rendimiento clásica. Con bastante frecuencia, el reactivo limitante en los esfuerzos de exploración de alto rendimiento es una forma biológicamente activa de una proteína que también puede ser bastante cara.

35 Para la exploración con el fin de descubrir compuestos que se unen a dianas de ARN, pueden reemplazarse las estrategias clásicas usadas para proteínas con nuevas estrategias. Todos los ARN son esencialmente equivalentes en cuanto a su solubilidad, facilidad de síntesis o uso en ensayos. Las propiedades físicas de los ARN son independientes de la proteína a la que codifican. Pueden prepararse fácilmente en altas cantidades mediante síntesis química o enzimática y no se modifican de manera extensa in vivo. Con el ARN, la unidad práctica más pequeña para la unidad de fármaco es el subdominio funcional. Un subdominio funcional es un fragmento que, cuando se retira del ARN más grande y se estudia de manera aislada, mantiene su forma biológicamente relevante y las propiedades de unión a proteínas o ARN. El tamaño y la composición de los subdominios funcionales del ARN los hacen accesible mediante síntesis enzimática o química. La comunidad de biología estructural ha desarrollado una experiencia significativa en la identificación de subdominios funcionales de ARN para facilitar los estudios estructurales mediante técnicas, tales como espectroscopía de RMN. Por ejemplo, se ha identificado que los análogos pequeños de la región descodificante del ARNr 16S (el sitio A) contienen únicamente la región esencial y se ha demostrado que se unen a antibióticos del mismo modo que el ribosoma intacto.

50 Los sitios de unión sobre el ARN son hidrófilos y relativamente abiertos en comparación con las proteínas. El potencial para el reconocimiento de moléculas pequeñas basado en la forma se ve potenciado por la deformabilidad del ARN. La unión de moléculas a dianas de ARN específicas puede determinarse mediante la conformación global y la distribución de grupos cargados, aromáticos y de unión a hidrógeno de un armazón relativamente rígido. Se considera que las cargas positivas ubicadas de manera adecuada son importantes, ya que pueden usarse interacciones electrostáticas de largo alcance para dirigir las moléculas a un bolsillo de unión con la orientación adecuada. En las estructuras donde se exponen las nucleobases, las interacciones de apilamiento con grupos funcionales aromáticos pueden contribuir a la interacción de unión. El surco mayor del ARN proporciona muchos sitios para la unión de hidrógeno específica con un ligando. Estos incluyen los átomos de hidrógeno N7 de adenosina y guanosina, los átomos de oxígeno O4 y O6 de uridina y guanosina y las aminas de adenosina y citidina. La rica diversidad estructural y de secuencia del ARN sugiere a los presentes inventores que pueden crearse ligandos con alta afinidad y especificidad por su diana.

Aunque el entendimiento de los presentes inventores de la estructura y plegamiento del ARN, así como de los

modos en los que se reconoce el ARN por otros ligandos, está lejos de ser exhaustivo, se han hecho avances significativos en la última década (véase, por ejemplo, Chow, C.S.; Bogdan, F.M., *Chem. Rev.*, 1997, 97, 1489 y Wallis, M.G.; Schroeder, R., *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 1997, 67, 141). A pesar del papel crucial que el ARN desempeña en la replicación de bacterias, son escasos los fármacos que se dirigen a estos sitios de ARN cruciales de estos patógenos. El problema creciente de la resistencia bacteriana a los antibióticos hace que la búsqueda de nuevas moléculas de unión a ARN tenga una importancia vital.

Determinadas moléculas pequeñas pueden unirse a y bloquear funciones esenciales del ARN. Los ejemplos de dichas moléculas incluyen los antibióticos de aminoglucósido y fármacos, tales como eritromicina, que se unen al ARNr bacteriano y libera peptidil-ARNt y ARNm. Desde hace tiempo se sabe que los antibióticos de aminoglucósidos se unen al ARN. Sus efectos antibacterianos los ejercen mediante la unión a sitios diana específicos en el ribosoma bacteriano. Para los antibióticos relacionados estructuralmente neamina, ribostamicina, neomicina B y paromomicina, el sitio de unión se ha localizado en el sitio A del ARN de la región descodificante ribosomal 16S procarionota (véase Moazed, D.; Noller, H.F., *Nature*, 1987, 327, 389). La unión de aminoglucósidos a esta diana de ARN interfiere con la fidelidad de la traducción del ARNm y da como resultado una mala codificación y truncamiento, originando, en última instancia, la muerte de las células bacterianas (véase Alper, P.B.; Hendrix, M.; Sears, P.; Wong, C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 1965).

El documento EP 0 056 575 A desvela derivados de 1-N-(alcoxicarbonil)-sisomicina como agentes antibacterianos, que son diferentes de los derivados de sisomicina disustituidos de los compuestos de la invención.

El documento US 4230 847 A desvela derivados de sisomicina di- y tri-N-sustituidos que tienen sustituyentes que son diferentes de aquellos de los compuestos de la invención.

Existe la necesidad en la técnica de nuevas entidades químicas que funcionen contra bacterias con actividad de amplio espectro. Quizá el mayor reto en el descubrimiento de fármacos antibacterianos de unión a ARN es la identificación de estructuras vitales comunes para bacterias que puedan verse deshabilitadas por la unión de fármacos de molécula pequeña. Un reto en el direccionamiento del ARN con moléculas pequeñas es desarrollar una estrategia química que reconozca formas específicas del ARN. Hay tres conjuntos de datos que proporcionan indicios acerca de cómo hacer esto: interacciones de proteínas naturales con el ARN, productos antibióticos naturales que se unen a ARN y ARN sintéticos (aptámeros) que se unen a proteínas y otras moléculas. Sin embargo, cada conjunto de datos proporciona distintas perspectivas acerca del problema.

Se ha demostrado que varias clases de fármacos obtenidos a partir de fuentes naturales funcionan mediante la unión a ARN o complejos de ARN/proteína. Estos incluyen tres clases estructurales diferentes de antibióticos: tiostreptona, la familia de aminoglucósidos y la familia de macrólidos de antibióticos. Estos ejemplos proporcionan indicios poderosos de cómo pueden seleccionarse las moléculas pequeñas y las dianas. La naturaleza ha seleccionado dianas de ARN en el ribosoma, una de las dianas más antiguas y conservadas en las bacterias. Ya que se desea que los fármacos antibacterianos sean potentes y tengan una actividad de amplio espectro, estos procesos ancestrales, fundamentales para toda la vida bacteriana, representa dianas atractivas. Cuanto más profundo sea el conocimiento acerca de las funciones ancestrales conservadas, mayores probabilidades habrá de hallar formas de ARN ampliamente conservadas. También es importante tomar en consideración la forma de la estructura equivalente en seres humanos ya que es improbable que las bacterias hayan tomado en consideración el índice terapéutico de sus ARN a la vez que los evolucionan.

Existe un gran número de antibióticos naturales, incluyendo los aminoglucósidos, tales como kirromicina, neomicina, paromomicina, tiostreptona y muchos otros. Son compuestos bactericidas muy potentes que se unen al ARN de la subunidad ribosomal pequeña. La acción bactericida está mediada por la unión al ARN bacteriano de un modo que da lugar a la mala lectura del código genético. Se considera que la mala lectura del código durante la traducción de las proteínas integrales de membrana produce proteínas anormales que comprometen las propiedades de barrera de la membrana bacteriana.

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetes) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y en última instancia, pueden destruirlos. Sin embargo, el uso común extiende a menudo el término antibióticos para que incluya agentes antibacterianos sintéticos, tales como las sulfonamidas y quinolonas, que no son productos microbianos. El número de antibióticos que han sido identificados actualmente se extiende a cientos y muchos de estos se han desarrollado hasta el estado en que son valiosos en la terapia de las enfermedades infecciosas. Los antibióticos difieren de manera destacada en las propiedades físicas, químicas y farmacológicas, en los espectros antibacterianos y en los mecanismos de acción. En los últimos años, el conocimiento de los mecanismos moleculares de la replicación bacteriana, fúngica y vírica ha facilitado en gran medida el desarrollo racional de compuestos que pueden interferir con los ciclos vitales de estos microorganismos.

Al menos el 30 % de todos los pacientes hospitalizados reciben en la actualidad uno o más ciclos de terapia con antibióticos y se han curado millones de infecciones potencialmente letales. Al mismo tiempo, estos agentes farmacéuticos se han convertido en los más usados de manera inadecuada entre los disponibles para el médico practicante. Un resultado del uso generalizado de los agentes antimicrobianos ha sido la aparición de patógenos

resistentes a los antibióticos, lo que a su vez ha creado una necesidad creciente de nuevos fármacos. Muchos de estos agentes han contribuido también de manera significativa al aumento del coste de los cuidados médicos.

5 Cuando se ensaya por primera vez la actividad antimicrobiana de un nuevo agente, normalmente se define un patrón de sensibilidad y resistencia. Desafortunadamente, este espectro de actividad puede cambiar posteriormente en gran medida debido a que los microorganismos han evolucionado la serie de ingeniosas alteraciones discutidas anteriormente, que les permite sobrevivir en presencia de antibióticos. El mecanismo de la resistencia a fármacos varía de un microorganismo a otro y de un fármaco a otro.

10 El desarrollo de resistencia a los antibióticos implica a menudo un cambio genético estable, heredable de una generación a otra. Puede funcionar cualquiera de los mecanismos que dan como resultado la alteración de la composición genética bacteriana. Aunque con frecuencia la causa es una mutación, la resistencia a los agentes antimicrobianos puede adquirirse mediante transferencia del material genético de una bacteria a otra mediante transducción, transformación o conjugación.

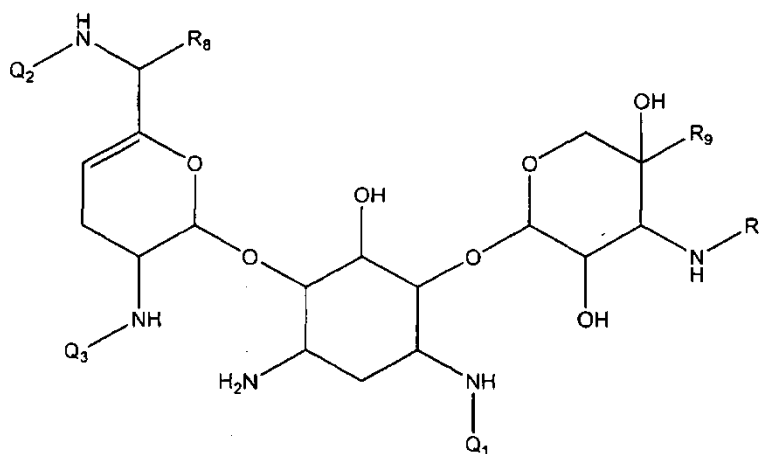
15 Por los motivos anteriores, aunque se han hecho avances en este campo, existe la necesidad de nuevas entidades químicas que posean actividad antibacteriana. Además, para acelerar el proceso de descubrimiento de fármacos, se necesitan nuevos métodos para sintetizar antibióticos de aminoglucósidos para proporcionar una serie de compuestos que son potencialmente nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones bacterianas. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

**Breve compendio**

20 En resumen, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de aminoglucósido, más específicamente, a nuevos derivados de sisomicina, que tienen actividad antibacteriana, incluyendo estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, y a compuestos para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

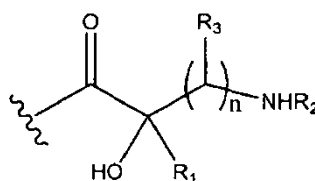
La presente invención se refiere a las siguientes realizaciones según los artículos 1 a 25, a continuación:

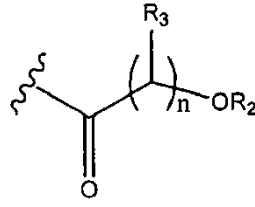
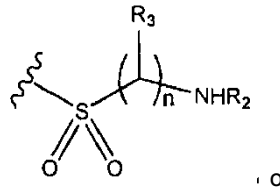
1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



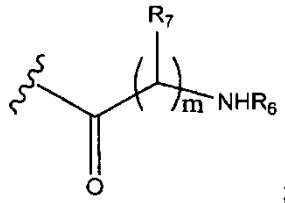
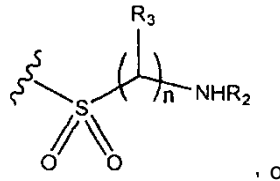
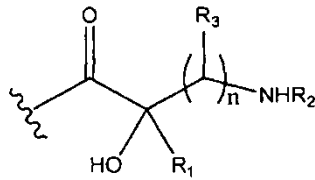
(I)

25 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el profármaco se selecciona entre derivados acetato, formiato y benzoato de derivados de un alcohol o una amida de un grupo funcional de amina en el compuesto que tiene la estructura I, en donde: Q<sub>1</sub> es hidrógeno,

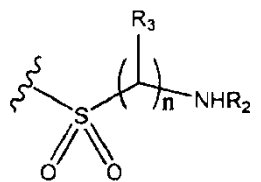
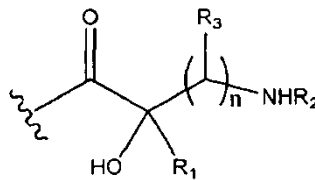




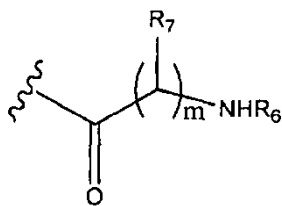
5 Q<sub>2</sub> es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralkilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>,



10 Q<sub>3</sub> es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralkilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>,



15



5 cada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_8$  y  $R_{10}$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_6$ , o  $R_1$  y  $R_2$  junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o  $R_2$  y  $R_3$  junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o  $R_1$  y  $R_3$  junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o  $R_4$  y  $R_5$  junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo;

cada  $R_6$  y  $R_7$  es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo  $C_1$ - $C_6$ , o  $R_6$  y  $R_7$  junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo;

10 cada  $R_9$  es, independientemente, hidrógeno o metilo;

cada  $R_{11}$  es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo  $C_1$ - $C_6$ ;

cada  $R_{12}$  es, independientemente, hidroxilo o amino;

cada  $n$  es, independientemente, un número entero de 0 a 4;

cada  $m$  es, independientemente, un número entero de 0 a 4; y

15 cada  $p$  es, independientemente, un número entero de 1 a 5, y

en donde (i) al menos dos de  $Q_1$ ,  $Q_2$  y  $Q_3$  son distintos de hidrógeno, y (ii) si  $Q_1$  es hidrógeno, entonces al menos uno de  $Q_2$  y  $Q_3$  es  $-C(=NH)NR_4R_5$ .

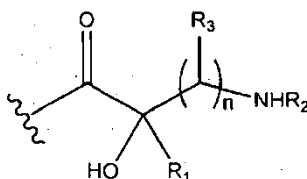
2. Un compuesto del artículo 1 en donde  $R_8$  es hidrógeno.

3. Un compuesto del artículo 1 o 2 en donde cada  $R_9$  es metilo.

20 4. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1-3 en donde  $Q_1$  y  $Q_2$  son distintos de hidrógeno.

5. Un compuesto del artículo 4 en donde  $Q_3$  es hidrógeno.

6. Un compuesto del artículo 4 o 5 en donde  $Q_1$  es:



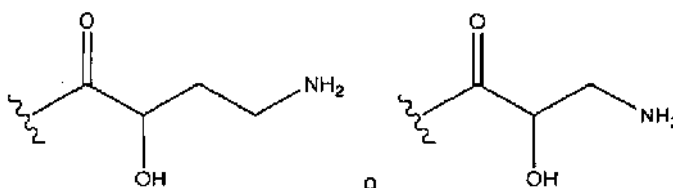
en donde:

25  $R_1$  es hidrógeno;

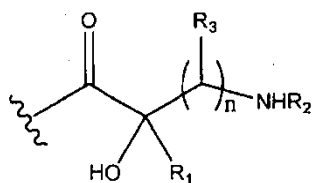
$R_2$  es hidrógeno; y

cada  $R_3$  es hidrógeno.

7. Un compuesto del artículo 6 en donde  $Q_1$  es:



30 8. Un compuesto del artículo 4 o 5 en donde  $Q_1$  es:

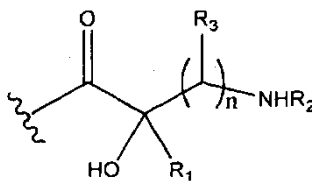


en donde:

R<sub>1</sub> es hidrógeno; y

5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo.

9. Un compuesto del artículo 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:

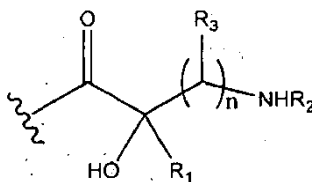


en donde:

R<sub>3</sub> es hidrógeno; y

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo.

10. Un compuesto del artículo 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:

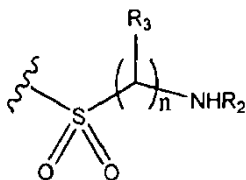


en donde:

15 R<sub>2</sub> es hidrógeno; y

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo.

11. Un compuesto del artículo 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:

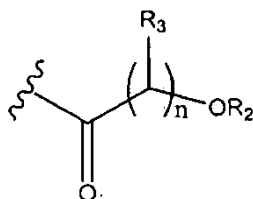


20 en donde:

R<sub>2</sub> es hidrógeno; y

cada R<sub>3</sub> es hidrógeno.

12. Un compuesto del artículo 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:



en donde:

R<sub>2</sub> es hidrógeno; y

cada R<sub>3</sub> es hidrógeno.

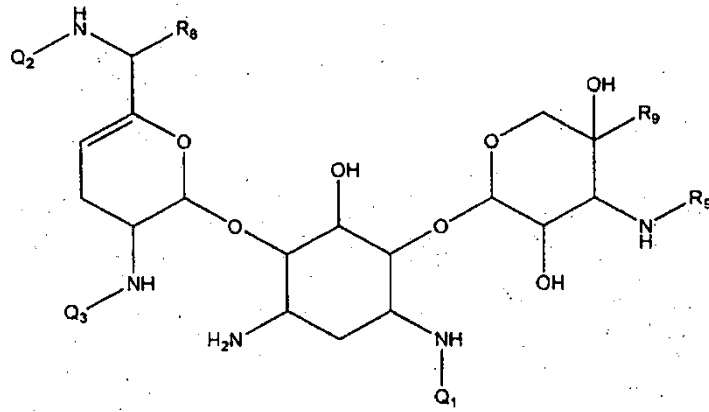
- 5 13. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 4-12 en donde Q<sub>2</sub> es -(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>.
14. Un compuesto del artículo 13 en donde cada R<sub>10</sub> es hidrógeno.
15. Un compuesto del artículo 14 en donde cada R<sub>11</sub> es hidrógeno.
16. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 4-12 en donde Q<sub>2</sub> es cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.
- 10 17. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 4-12 en donde Q<sub>2</sub> es heterocicilalquilo opcionalmente sustituido.
18. Un compuesto del artículo 4 en donde el compuesto es:
- 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;
- 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(*R*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;
- 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(*R*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;
- 15 6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(*R*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;
- 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(*R*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;
- 6'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(*R*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;
- 6'-Metil-ciclopropil-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 6'-Metil-piperidinil-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 20 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;
- 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 25 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;
- 30 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina,
- 6'-(3-Amino-2-hidroxi-propil)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;
- 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina;
- 6'-(3-Amino-propil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina;
- 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina;



- 6'-(2(S)-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina;  
 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 5 6'-(2-Hidroxi-4-amino-butiril)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-(1-hidroxi-3-metilamino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 10 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(Metil-pirrolidin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina;  
 15 6'-(3-Amino-propil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina;  
 6'-Metilciclopropil-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina;  
 20 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina; o  
 25 6'-(Metil-3-amino-1-hidroxi-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina.
19. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1-3 en donde Q<sub>1</sub> y Q<sub>3</sub> son distintos de hidrógeno.  
 20. Un compuesto del artículo 19 en donde Q<sub>2</sub> es hidrógeno.  
 21. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1-3 en donde Q<sub>2</sub> y Q<sub>3</sub> son distintos de hidrógeno.  
 22. Un compuesto del artículo 21 en donde Q<sub>1</sub> es hidrógeno.
- 30 23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1-22, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde el profármaco se selecciona entre derivados acetato, formiato y benzoato de derivados de un alcohol o una amida de un grupo funcional de amina en el compuesto que tiene la estructura I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 24. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1-22 o una composición del artículo 23 para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero que lo necesita.
25. Un compuesto del artículo 4 en donde el compuesto es 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina.

En lo sucesivo, la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente estructura (I):

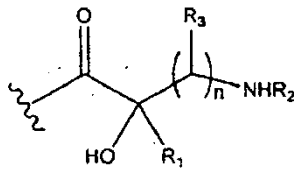


(I)

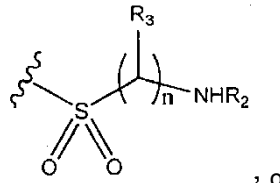
o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en donde:

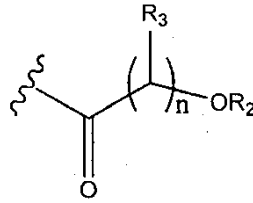
Q<sub>1</sub> es hidrógeno,



5



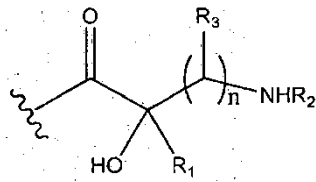
, o

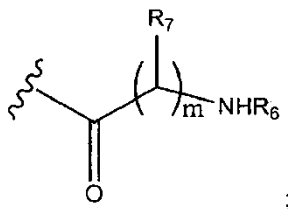
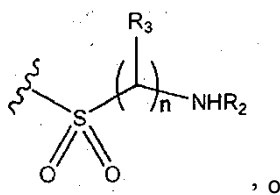


;

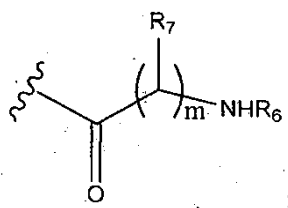
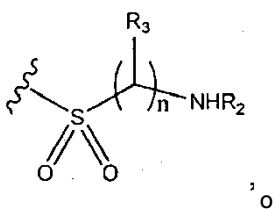
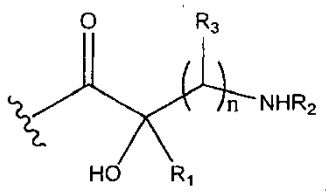
Q<sub>2</sub> es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>,

10





5 Q<sub>3</sub> es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralkilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>,



10 cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo;

15 cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo;

cada R<sub>9</sub> es, independientemente, hidrógeno o metilo;

cada R<sub>11</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 cada R<sub>12</sub> es, independientemente, hidroxilo o amino;

cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 4;

cada m es, independientemente, un número entero de 0 a 4; y

cada p es, independientemente, un número entero de 1 a 5, y

en donde (i) al menos dos de Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub> y Q<sub>3</sub> son distintos de hidrógeno, y (ii) si Q<sub>1</sub> es hidrógeno, entonces al menos uno de Q<sub>2</sub> y Q<sub>3</sub> es -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

5 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, se proporciona un método de uso de un compuesto que tiene la estructura (I) en terapia. En particular, la presente invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la estructura (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes al hacer referencia a la siguiente descripción detallada.

### Descripción detallada

15 En la siguiente descripción se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar un entendimiento riguroso de las diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la materia entenderá que la invención puede ponerse en práctica sin estos detalles.

A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y de las reivindicaciones, la palabra "comprende" y variaciones de la misma, tales como "comprender" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "incluyendo, pero sin limitación".

20 La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en referencia a la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, la aparición de la expresión "en una realización" en varios sitios a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refiere necesariamente en todos los casos a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier modo adecuado en una o más realizaciones.

25 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado.

"Amino" se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

30 "Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

35 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

40 "Alquilenos" o "cadena alquilenos" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que está saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces) y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno o y similares. La cadena alquilenos está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo o un doble enlace y al grupo radical a través de un enlace sencillo o un doble enlace. Los puntos de unión de la cadena alquilenos con el resto de la molécula y con el grupo radical pueden ser a través de un carbono o de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena alquilenos puede estar opcionalmente sustituida.

50

- "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido.
- 5 "Alquilamino" se refiere a un radical de la fórmula  $-NHR_a$  o  $-NR_aR_a$  donde cada  $R_a$  es, independientemente, un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilamino puede estar opcionalmente sustituido.
- 10 "Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-SR_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo puede estar opcionalmente sustituido.
- 15 "Ariilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical ariilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que pueden incluir sistemas de anillo condensados o puenteados. Los radicales ariilo incluyen, pero sin limitación, radicales ariilo obtenidos a partir de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, flúor, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales ariilo que están opcionalmente sustituidos.
- 20 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_bR_c$  donde  $R_b$  es una cadena alquilo como se ha definido anteriormente y  $R_c$  es uno o más radicales ariilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo puede estar opcionalmente sustituido.
- 25 "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico, no aromático, estable, que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, que tiene preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetilbicyclo[2,2,1]heptanilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.
- 30 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_bR_d$  donde  $R_d$  es una cadena alquilo como se ha definido anteriormente y  $R_b$  es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.
- 35 "Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en la presente memoria que está fusionada con una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo de heterociclilo o un anillo de heteroariilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente, que se convierte en parte del anillo de heterociclilo condensado o del anillo de heteroariilo condensado, puede reemplazarse con un átomo de nitrógeno.
- 40 "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.
- "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.
- 45 "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo no aromático, estable, de 3 a 18 miembros, que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.
- 55

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

5 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_bR_e$  donde  $R_b$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y  $R_e$  es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

10 "Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heteroarilo pueden estar  
15 opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo,  
20 dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, phenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tienilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno del radical heteroarilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.  
30

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_bR_f$  donde  $R_b$  es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

35 El término "sustituido" usado en la presente memoria significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquileo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo) en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace a átomos distintos de hidrógeno tales como, pero sin limitación: un átomo de halógeno, tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialkilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros diversos grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en que uno  
40 o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace de mayor orden (por ejemplo, un doble o triple enlace) a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que átomos de hidrógeno están reemplazados con  $-NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)R_h$ ,  $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)OR_h$ ,  $-NR_gSO_2R_h$ ,  $-OC(=O)NR_gR_h$ ,  $-OR_g$ ,  $-SR_g$ ,  $-SOR_g$ ,  $-SO_2R_g$ ,  $-OSO_2R_g$ ,  $-SO_2OR_g$ ,  $=NSO_2R_g$  y  $-SO_2NR_gR_h$ . "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con  $-C(=O)R_g$ ,  $-C(=O)OR_g$ ,  $-C(=O)NR_gR_h$ ,  $-CH_2SO_2R$ ,  $-CH_2SO_2NR_gR_h$ . En lo anterior,  $R_g$  y  $R_h$  son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos  
45 de hidrógeno están reemplazados con un enlace a un grupo amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

60 "Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse, en condiciones fisiológicas o por solvolisis, en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor

metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Típicamente, los profármacos se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto parental de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Los compuestos profármacos normalmente ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Un análisis de profármacos se proporciona en Higuchi, T., et al., A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libera el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra en un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal forma que las modificaciones se escindan, por manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar el compuesto parental de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco del compuesto de la invención a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de derivados de alcohol o amida de grupos funcionales amina en los compuestos de la invención y similares.

La invención divulgada en la presente memoria también pretende incluir todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de estructura (I) que están marcados con isótopos, teniendo uno o más átomos reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados con isótopos de estructura (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados con isótopos de estructura (I) por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en las Preparaciones y Ejemplos que se exponen más adelante usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos, tales como animales de laboratorio y mascotas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos), como animales no domésticos, tales como animales salvajes y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento descrito a continuación puede suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido, o no, y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen ninguna sustitución.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensoactivo, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente ni de ninguna otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-

dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, y que no son biológicamente ni de ninguna otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son sales inorgánicas preferidas las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas que se encuentran en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como resinas de amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

Normalmente, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede un auténtico solvato, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener eventualmente agua o puede ser una mezcla de agua más algún disolvente eventual.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables de los mismos.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, de una infección bacteriana en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la vía de administración, y la edad del mamífero que se trate, pero puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la materia haciendo referencia a sus propios conocimientos y a esta divulgación.

"Tratar" o "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, abarca el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés e incluye:

(i) prevenir que se produzca la enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero que aún no ha sido diagnosticado;

(ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causando la regresión de la enfermedad o afección; o

(iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la causa subyacente de la enfermedad o afección. Como se usa en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse de manera indistinta o pueden ser diferentes en tanto que la patología o afección particular pueden no haber tenido un agente causante (de tal forma que la etiología no se ha deducido) y por lo tanto no se reconoce aún como una enfermedad sino solo como una afección o síndrome no deseable, en donde se ha identificado por parte de los profesionales sanitarios un conjunto de síntomas más o menos específicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros

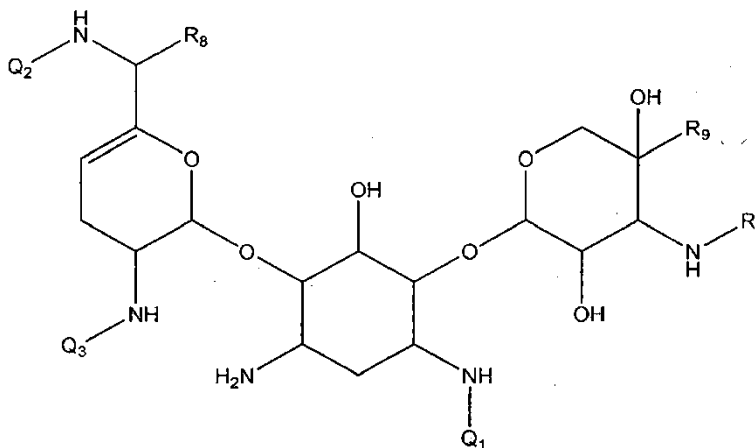


5 asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-) ópticamente activos, (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse usando sintones  
 10 quirales o reactivos quirales o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z. Asimismo, también se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

15 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos mediante los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluyen "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes superponibles especulares entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Como se ha indicado anteriormente, en una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen actividad antibacteriana, teniendo los compuestos la siguiente estructura (I):

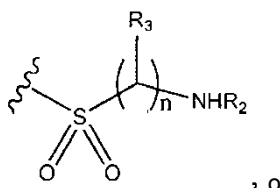
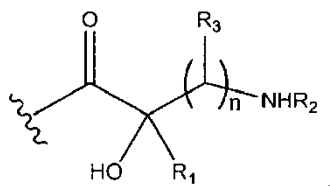


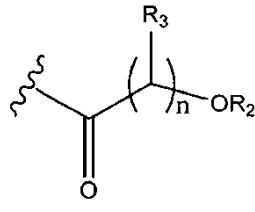
(I)

20

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

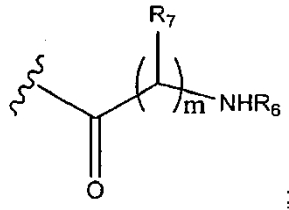
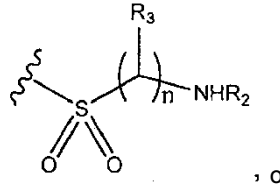
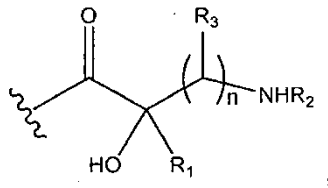
Q<sub>1</sub> es hidrógeno,





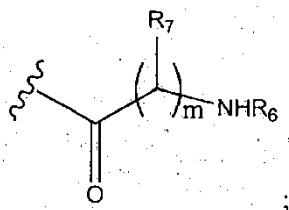
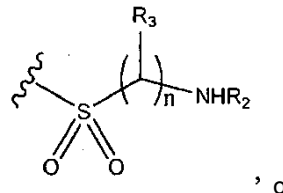
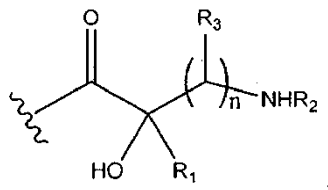
5

Q<sub>2</sub> es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>,



10

Q<sub>3</sub> es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>25</sub>,



15

5 cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo;

cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo;

cada R<sub>9</sub> es, independientemente, hidrógeno o metilo;

10 cada R<sub>11</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R<sub>12</sub> es, independientemente, hidroxilo o amino;

cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 4;

cada m es, independientemente, un número entero de 0 a 4; y

cada p es, independientemente, un número entero de 1 a 5, y

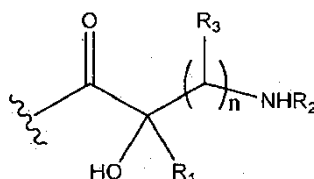
15 en donde (i) al menos dos de Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub> y Q<sub>3</sub> son distintos de hidrógeno, y (ii) si Q<sub>1</sub> es hidrógeno, entonces al menos uno de Q<sub>2</sub> y Q<sub>3</sub> es -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

En otras realizaciones, R<sub>8</sub> es hidrógeno.

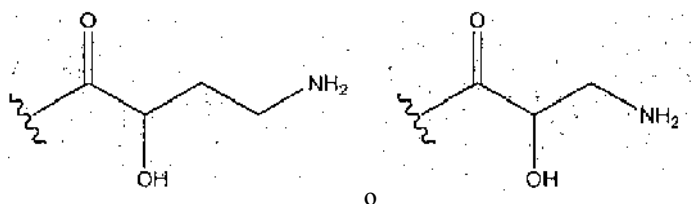
En otras realizaciones, cada R<sub>9</sub> es metilo.

En otras realizaciones, Q<sub>1</sub> y Q<sub>2</sub> son distintos de hidrógeno. En ciertas realizaciones de lo anterior, Q<sub>3</sub> es hidrógeno.

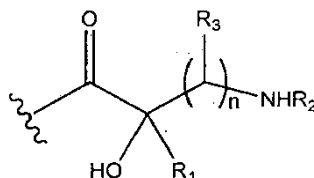
20 En realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



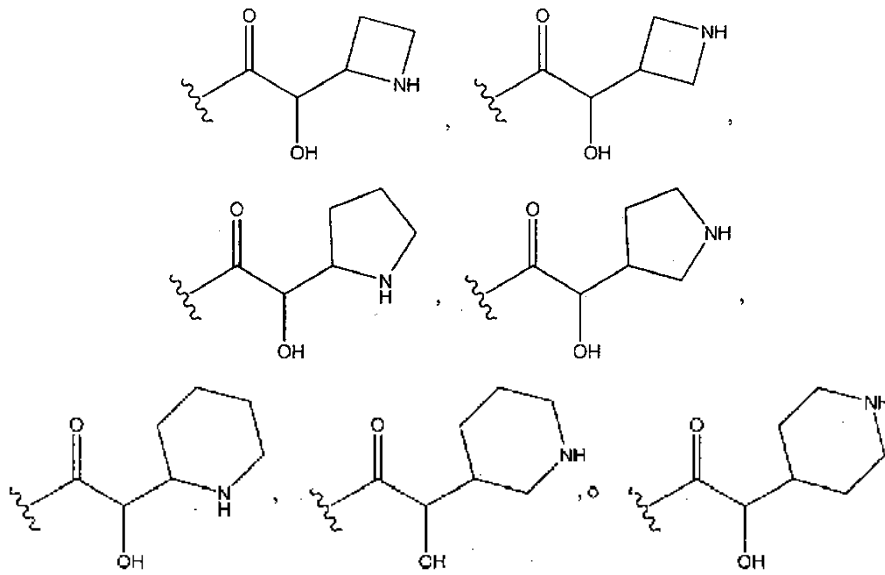
en donde: R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es hidrógeno; y cada R<sub>3</sub> es hidrógeno. Por ejemplo, Q<sub>1</sub> puede ser:



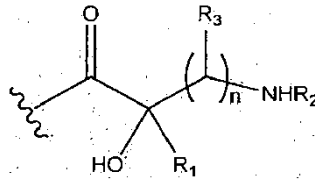
25 En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



en donde: R<sub>1</sub> es hidrógeno; y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo. Por ejemplo, Q<sub>1</sub> puede ser:

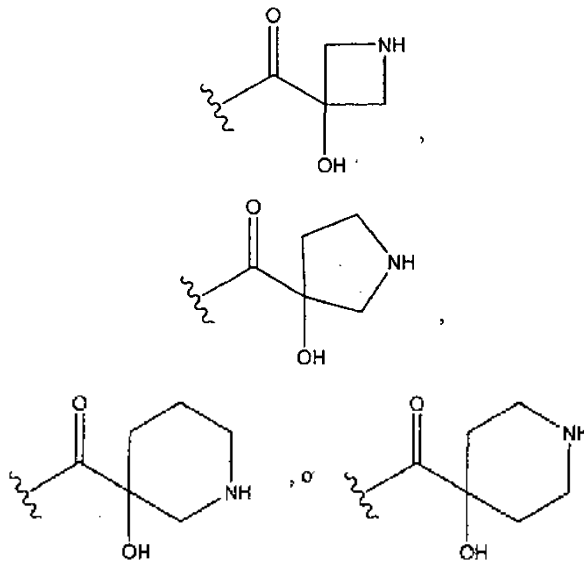


En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



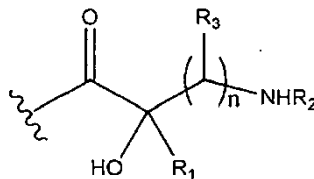
5

en donde: R<sub>3</sub> es hidrógeno; y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo. Por ejemplo, Q<sub>1</sub> puede ser:

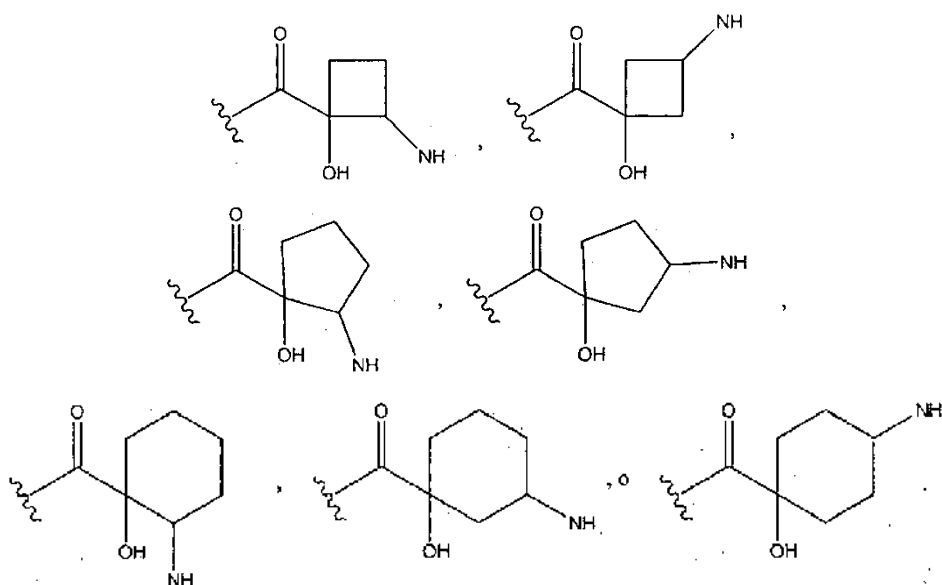


10

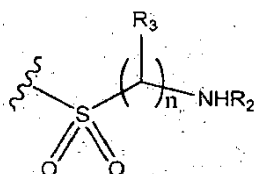
En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



en donde: R<sub>2</sub> es hidrógeno; y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo. Por ejemplo, Q<sub>1</sub> puede ser:



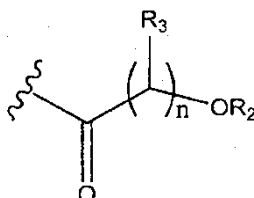
En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



5

en donde: R<sub>2</sub> es hidrógeno; y cada R<sub>3</sub> es hidrógeno.

En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



en donde: R<sub>2</sub> es hidrógeno; y cada R<sub>3</sub> es hidrógeno.

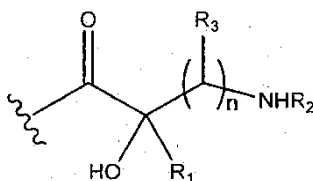
10 En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>2</sub> es  $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_p\text{R}_{12}$ . En ciertas realizaciones, cada R<sub>10</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, cada R<sub>11</sub> es hidrógeno.

En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>2</sub> es cicloalquilquilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, Q<sub>2</sub> está sin sustituir. En ciertas realizaciones, Q<sub>2</sub> está sustituido con hidroxilo o amino.

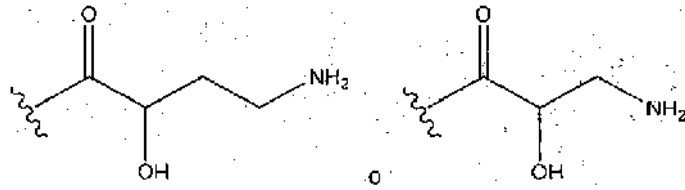
15 En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>2</sub> es heterociclilquilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, Q<sub>2</sub> está sin sustituir. En ciertas realizaciones, Q<sub>2</sub> está sustituido con hidroxilo o amino.

En otras realizaciones adicionales, Q<sub>1</sub> y Q<sub>3</sub> son distintos de hidrógeno. En ciertas realizaciones, Q<sub>2</sub> es hidrógeno.

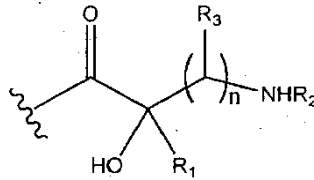
En realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



en donde: R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es hidrógeno; y cada R<sub>3</sub> es hidrógeno. Por ejemplo, Q<sub>1</sub> puede ser:



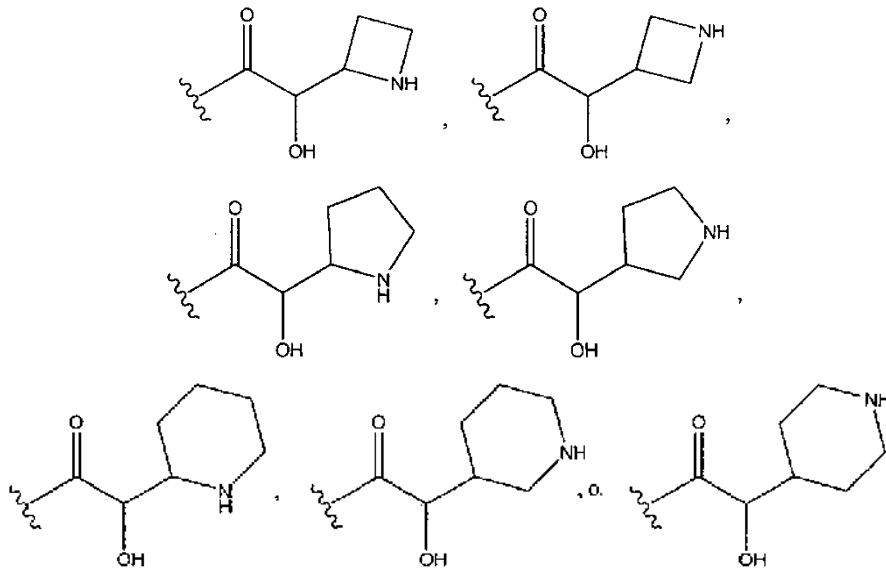
En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q) es:



en donde:

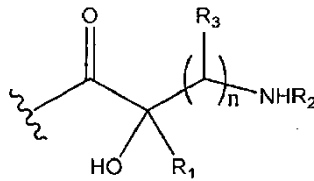
5 R<sub>1</sub> es hidrógeno; y

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo. Por ejemplo, Q<sub>1</sub> puede ser:

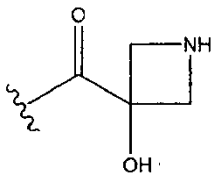


10

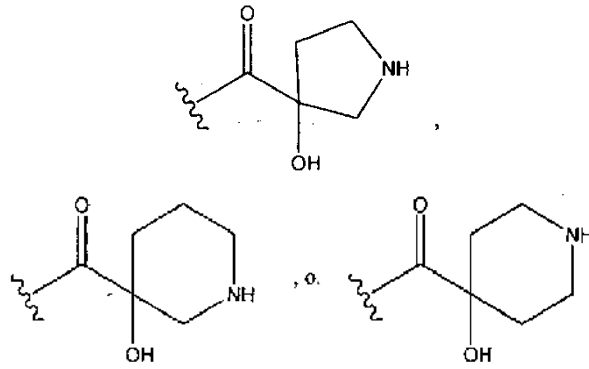
En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



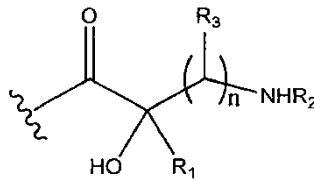
en donde: R<sub>3</sub> es hidrógeno; y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo. Por ejemplo, Q<sub>1</sub> puede ser:



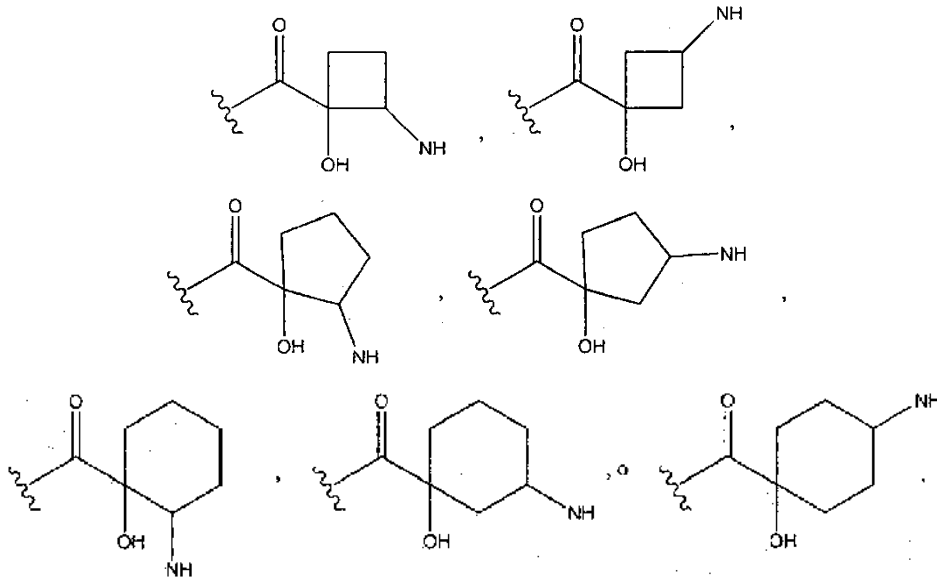
15



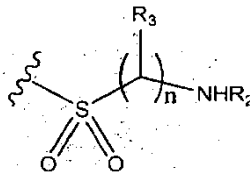
En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



- 5 en donde: R<sub>2</sub> es hidrógeno; y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo. Por ejemplo, Q<sub>1</sub> puede ser:

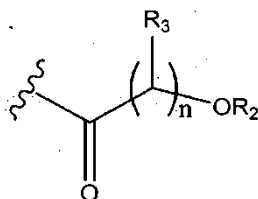


- 10 En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



en donde: R<sub>2</sub> es hidrógeno; y cada R<sub>3</sub> es hidrógeno.

En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>1</sub> es:



en donde: R<sub>2</sub> es hidrógeno; y cada R<sub>3</sub> es hidrógeno.

En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>3</sub> es -(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>. En ciertas realizaciones, cada R<sub>10</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, cada R<sub>11</sub> es hidrógeno.

- 5 En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>3</sub> es cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, Q<sub>3</sub> está sin sustituir. En ciertas realizaciones, Q<sub>3</sub> está sustituido con hidroxilo o amino.

En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>3</sub> es heterociclilalquilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, Q<sub>3</sub> está sin sustituir. En ciertas realizaciones, Q<sub>3</sub> está sustituido con hidroxilo o amino.

- 10 En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>3</sub> es heterociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, Q<sub>3</sub> está sin sustituir. En ciertas realizaciones, Q<sub>3</sub> está sustituido con hidroxilo o amino.

En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>3</sub> es -C(=NH)NH<sub>2</sub>.

En otras realizaciones adicionales, Q<sub>2</sub> y Q<sub>3</sub> son distintos de hidrógeno. En ciertas realizaciones, Q<sub>1</sub> es hidrógeno.

En realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>2</sub> es -C(=NH)NH<sub>2</sub>.

En otras realizaciones más específicas de lo anterior, Q<sub>3</sub> es -C(=NH)NH<sub>2</sub>.

- 15 Se entiende que cualquier realización de los compuestos de estructura (I), como se ha expuesto anteriormente, y cualquier sustituyente específico en la presente memoria para un grupo Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> o R<sub>12</sub> en los compuestos de estructura (I), como se ha expuesto anteriormente, puede combinarse independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de compuestos de estructura (I) para formar realizaciones de la invención no expuestas específicamente antes. Además, en caso de que se muestre una lista de sustituyentes para cualquier grupo sustituyente particular en una realización y/o reivindicación particular, se entiende que cada sustituyente individual puede eliminarse de la realización y/o reivindicación particular y se considerará que la lista restante de sustituyentes seguirá estando dentro del alcance de la invención.
- 20

- Para los propósitos de administración, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sustancia química en bruto o pueden formularse en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de estructura (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de estructura (I) está presente en la composición en una cantidad que es suficiente para tratar una enfermedad o afección particular de interés - es decir, en una cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana, y preferiblemente con una toxicidad aceptable para el paciente. La actividad antibacteriana de los compuestos de estructura (I) puede determinarse por un experto en la materia, por ejemplo, como se describe en los siguientes Ejemplos. Las concentraciones y dosis apropiadas pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia.
- 25
- 30

- Los compuestos de la presente invención poseen actividad antibacteriana frente a un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, así como enterobacterias y anaerobios. Los organismos susceptibles representativos incluyen generalmente aquellos Gram-positivos y Gram-negativos, organismos aerobios y anaerobios cuyo crecimiento puede inhibirse mediante los compuestos de la invención, tales como *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Nisseria*, *Baccillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Brucella* y otros organismos.
- 35

- La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, puede realizarse a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas para administrar dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral, tal como se usa en la presente memoria, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los principios activos contenidos en las mismas estén biodisponibles tras la
- 40
- 45



- administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente adoptan la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual y un recipiente para un compuesto de la invención en forma de aerosol puede albergar una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación se conocen o serán evidentes para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que se va a administrar, en cualquier caso, contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.
- 5 Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, los vehículos se encuentran, por ejemplo, en forma de comprimido o polvos. Los vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, líquido inyectable o un aerosol que es útil en, por ejemplo, la administración por vía inhalatoria.
- 10 Cuando está previsto para administración oral, la composición farmacéutica se encuentra preferentemente en forma sólida o líquida, en donde se incluyen formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y de gel dentro de las formas tomadas en consideración en la presente memoria en forma de sólido o líquido.
- 15 Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en un polvo, gránulo, comprimido, pildora, cápsula, goma de mascar, oblea o similares. Dicha composición sólida contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes, tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes, tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes, tales como estearato de magnesio o Sterotex; emolientes, tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante, tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.
- 20 Cuando la composición farmacéutica se encuentra en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como polietilenglicol o aceite.
- 25 La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministro mediante inyección, solo como dos ejemplos. Cuando están previstos para administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición prevista para su administración por inyección, puede incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.
- 30 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles, tales como agua para inyección, solución salina, preferentemente suero salino fisiológico, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites no volátiles, tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede atraparse en ampollas, jeringuillas desechables o viales multidosis hechos de vidrio o plástico. El suero salino fisiológico es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferentemente estéril.
- 35 Una composición farmacéutica líquida de la invención prevista para administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención, de tal forma que se obtiene una dosificación adecuada.
- 40 La composición farmacéutica de la invención puede estar pensada para administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede contener de manera adecuada una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de lo siguiente: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes, tales como agua y alcohol y emulsionantes y estabilizantes. Pueden estar presentes agentes espesantes en una composición farmacéutica para administración tópica. En caso de estar pensada para administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.
- 45 La composición farmacéutica de la invención puede estar pensada para administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se derretirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa, tal como un excipiente no irritante adecuado. Dichas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.
- 50 La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una vaina de recubrimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la vaina de recubrimiento son
- 55

típicamente inertes y pueden seleccionarse, por ejemplo, entre azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Como alternativa, los principios activos pueden atraparse en una cápsula de gelatina.

5 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y de este modo asiste en la administración del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar con esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

10 La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse en forma de un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una diversidad de sistemas que varían desde aquellos de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en recipientes a presión. La administración puede producirse mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bomba adecuado que dispensa los principios activos. Los aerosoles de compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas monofásicos, bifásicos y trifásicos para suministrar el principio o los principios activos. El suministro del aerosol incluye el envase necesario, activadores, válvulas, sub-contenedores y similares que pueden formar conjuntamente un kit. Un experto en la materia puede determinar, sin experimentación innecesaria, los aerosoles preferidos.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante metodologías bien conocidas en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, puede prepararse una composición farmacéutica pensada para su administración por inyección combinando un compuesto de la invención con agua estéril destilada para formar una solución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de manera no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o la suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

20 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una serie de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección concreto; y el sujeto que se someta a terapia.

25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse simultáneamente con, antes de o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos diferentes. Dicha terapia combinada incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales diferentes, así como la administración del compuesto de la invención y cada principio activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto de la invención y el otro agente activo al paciente conjuntamente en una sola composición de dosificación oral, tal como un comprimido o cápsula o administrarse cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas. En los casos donde se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más principios activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, de manera concurrente, o en tiempos separados de manera escalonada, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia combinada incluye todos estos regímenes.

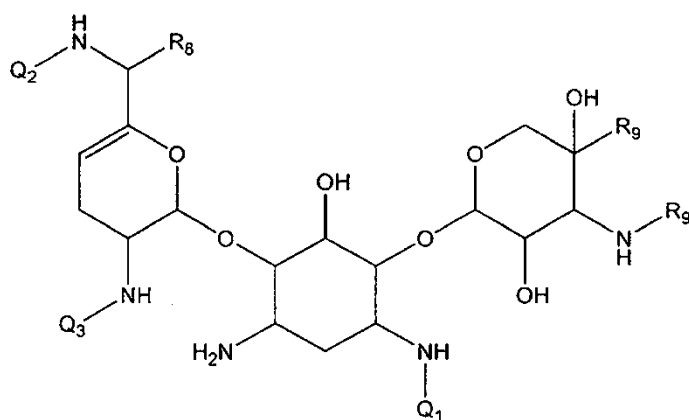
35 En la presente descripción se entiende que las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas ilustradas son únicamente permisibles si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

40 Los expertos en la materia también apreciarán que en los procesos sintéticos descritos en la presente memoria, puede ser necesario que estén protegidos los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirranilo, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Pueden añadirse o retirarse los grupos protectores de acuerdo con técnicas convencionales, que son conocidos para un experto en la materia y tal como se describe en la presente memoria. El uso de grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª Ed., Wiley. Como apreciará un experto en la materia, el grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina Wang, resina Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

50 Los expertos en la materia también apreciarán que aunque un derivado protegido de los compuestos de la presente invención pueda no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse a un mamífero y posteriormente metabolizarse en el organismo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, dichos derivados pueden describirse como "profármacos".

55 Además, todos los compuestos de la invención que existen en forma de base o ácido libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado por métodos conocidos por un experto en la materia. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse en su forma de ácido o de base libre por técnicas convencionales.

Los siguientes Ejemplos ilustran diversos métodos de fabricación de compuestos de esta invención, es decir, compuestos de estructura (I):



(I)

5 en donde Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se definen en la presente memoria. Se entiende que un experto en la materia puede ser capaz de fabricar estos compuestos por métodos similares o por combinación de otros métodos conocidos por un experto en la materia. También se entiende que un experto en la materia puede ser capaz de fabricar, de una manera similar a la que se describe a continuación, otros compuestos de estructura (I) no ilustrados específicamente a continuación usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como  
10 Sigma Aldrich Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas para los expertos en la materia (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, Diciembre de 2000)) o prepararse como se describe en la presente memoria.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos, no como limitación.

## 15 Ejemplos

### Procedimientos Sintéticos Generales

#### Procedimiento 1: Aminación Reductora

Método A: A una solución en agitación del derivado de sisomicina (0,06 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadieron el aldehído (0,068 mmol) y cianoborohidruro soportado con sílice (0,1 g, 1,0 mmol/g) y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 100 °C (potencia de 100 vatios) durante 15 minutos. Se comprobó si la reacción se había completado por MS y, una vez completada, todo el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (2 x 5 ml), seguido de salmuera (5 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria.  
20

Método B: A una solución de derivado de sisomicina (0,078 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron tamices moleculares de 3 Å (15-20), seguido del aldehído (0,15 mmol) y la reacción se agitó durante 2,5 horas. Se comprobó si la reacción se había completado por MS y, si fue necesario, se añadió más cantidad de aldehído (0,5 equiv.). Después, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución en agitación de NaBH<sub>4</sub> (0,78 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (2 ml) y EtOAc (2 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad.  
25  
30

#### Procedimiento 2: Desprotección de PNZ

A una solución en agitación del derivado de sisomicina protegido con PNZ (0,054 mmol) en EtOH (1,5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,3 ml), seguido de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (0,315 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 horas. El progreso de la reacción se controló por MS. Cuando se completó, la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad.  
35

#### Procedimiento 3: Desprotección de Boc (el grupo protector de *tert*-butil dimetil sililo se retira en estas condiciones)

Importante: Antes de la desprotección de Boc, debe secarse bien una muestra por bombeo a alto vacío durante 3 h.

Método A: A una solución en agitación de la sisomicina protegida con Boc (0,054 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron tamices moleculares de 3 Å (4-6) y ácido trifluoroacético (0,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se comprobó si se había completado por MS. Cuando se completó, la mezcla de reacción se diluyó con éter (15 ml) para inducir la precipitación. El vial se centrifugó y el sobrenadante se decantó. El precipitado se lavó con éter (2 x 15 ml), se decantó y se secó al vacío.

Método B: A una solución en agitación del derivado de sisomicina protegido con Boc (0,078 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La reacción se agitó durante 45 minutos y se comprobó si se había completado por MS. Después de que se completara, la reacción se diluyó con dicloroetano (10 ml) y se concentró a sequedad. La última etapa de dilución/concentración se repitió dos veces.

#### 10 Procedimiento 4: Acoplamiento de BOP y PyBOP

Método A: A una solución en agitación del derivado de sisomicina (0,078 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió el ácido (0,16 mmol), seguido de PyBOP (0,16 mmol) y DIPEA (0,31 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) y la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad.

15 Método B: A una solución en agitación de derivado de sisomicina (0,073 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron el ácido (0,102 mmol), DIPEA (0,43 mmol) y una solución de BOP (0,102 mmol) en DMF (1 ml) y la reacción se agitó durante 4 horas, controlando su progreso por MS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. al 5 % (2 x 3 ml) y salmuera (3 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad.

#### 20 Procedimiento 5: Apertura de Epóxido

A una solución en agitación del derivado de sisomicina (0,06 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadieron el epóxido (0,07 mmol) y LiClO<sub>4</sub> (0,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó por radiación de microondas a 100 °C durante 90 minutos. El progreso de la reacción se controló por MS. Después de que se completara, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad.

#### Procedimiento 6: Desprotección de ftalimida

A una solución en agitación de la sisomicina protegida con ftalimida (0,064 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió hidrazina (0,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por MS. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, precipitó el subproducto cíclico y se retiró por filtración. El filtrado se concentró a sequedad para producir un residuo, que se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad.

#### Procedimiento 7: Adición del Grupo Guanidinio

A una solución en agitación del derivado de sisomicina (0,063 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió hidrocloreto de 1H-pirazol-1-carboxamida (0,09 mmol), seguido de DIPEA (0,862 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló por MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad.

#### Procedimiento 8: Nosilación

40 A una solución en agitación del derivado de sisomicina (0,23 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron cloruro de 2-nitrobenenosulfonilo (0,25 mmol) y DIPEA (0,3 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por MS. Después de que se completara, el DCM se retiró por evaporación rotatoria y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad.

#### 45 Procedimiento 9: Desprotección del Grupo Nosilo

A una solución en agitación del derivado de sisomicina protegido con nosilo (0,056 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron bencenotiol (0,224 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, controlando su progreso por MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad.

#### Procedimiento 10: Retirada de PNZ por hidrogenólisis

A una solución en agitación de derivado de sisomicina (0,41 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió AcOH (0,14 ml), seguido de Pd/C (al 30 % en peso). El recipiente de reacción se evacuó y se recargó con H<sub>2</sub> (1 atm), y la mezcla de

reacción se agitó durante 6 h. Después, el recipiente de reacción se evacuó y se recargó con nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración a través de una capa de Celite y se lavaron con MeOH (10 ml). La evaporación del disolvente dio el producto deseado.

#### Procedimiento 11: Monoalquilación

5 A una solución en agitación del derivado de sisomicina protegido con nosilo (0,072 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron el alcano halogenado (0,144 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,216 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C controlando su progreso por MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,5 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad.

#### 10 Procedimiento 12: Sulfonilación

A una solución en agitación del armazón de sisomicina (0,067 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron DIPEA (0,128 mol) y el cloruro de sulfonilo (0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y su progreso se controló por MS. Cuando se completó, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con  $NaHCO_3$  al 5 % (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a sequedad.

#### Procedimiento 13: Protección de N-Boc

20 A una solución en agitación de la amina (4,64 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaOH 1 N (10 ml), seguido de anhídrido de Boc (5,57 mmol) y el progreso de la reacción se comprobó por MS. Cuando se completó, el THF se retiró por evaporación rotatoria y se añadió agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con  $Et_2O$  (2 x 30 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 3 mediante la adición de  $H_3PO_4$  diluido y después se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad.

#### Procedimiento 14: Síntesis de Epóxidos

25 A una solución en agitación del alqueno (5,16 mmol) en cloroformo (20 ml) a 0 °C se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (8,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por MS y TLC, y se añadieron porciones adicionales de *m*-CPBA según fue necesario. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (50 ml) y se lavó con  $Na_2SO_3$  ac. al 10 % (2 x 30 ml),  $NaHCO_3$  ac. al 10 % (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo al 0-25 %).

#### Procedimiento 15: Procedimiento General para la Síntesis de ácidos $\alpha$ -hidroxi carboxílicos

35 Etapa n.º 1. O-(Trimetilsilil) cianohidrinás: Un matraz de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética y tubo de secado se cargó con la cetona o el aldehído (0,010 mmol), seguido de THF (50 ml), cianuro de trimetilsililo (1,39 g, 14 mmol) y yoduro de cinc (0,090 g, 0,28 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La evaporación del disolvente dio un residuo, que se disolvió en EtOAc (60 ml), se lavó con  $NaHCO_3$  ac. al 5 % (2 x 30 ml),  $H_2O$  (30 ml), y salmuera (30 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a sequedad para producir un producto en bruto que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Etapa n.º 2. Hidrólisis ácida para dar ácido  $\alpha$ -hidroxi carboxílico: Se añadieron AcOH (25 ml) y HCl conc. (25 ml) al material sin purificar de la etapa n.º 1 y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2-3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar un sólido de color blanco, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 Etapa n.º 3. Protección de Boc: A una solución en agitación del sólido de la etapa n.º 2 en NaOH 2 M (20 ml) e *i*-PrOH (20 ml) a 0 °C se le añadió en pequeñas porciones  $Boc_2O$  (6,6 g, 3 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 h. Después, el *i*-PrOH se evaporó, se añadió  $H_2O$  (50 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con  $Et_2O$  (2 x 30 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 3 mediante la adición de  $H_3PO_4$  diluido y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron para producir los ácidos N-Boc- $\alpha$ -hidroxi carboxílicos deseados con un rendimiento del 56-72 %.

50 Aldehídos y cetonas usados: N-Boc-3-Pirrolidonona, N-Boc-3-azetidionona, N-Boc-4-piperidona y N-Boc-3-azetidincarboxaldehído.

#### Procedimiento 16: Protección de Amina con Grupo Fmoc

A una solución en agitación de la amina (0,049 mol) en DCM (100 ml) se le añadió DIPEA (16 ml, 0,099 mol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después, se añadió en porciones Fmoc-Cl (12,8 g, 0,049 mol) durante varios minutos y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. La capa orgánica se lavó con agua (2 x

50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir la amina protegida con Fmoc (90-95 % de rendimiento).

#### Procedimiento 17: Alquilación de Mitsunobu

5 A una solución en agitación del derivado de sisomicina nosilado (0,087 mmol) en tolueno (2,5 ml) se le añadieron el alcohol (0,174 mmol) y trifetilfosfina (0,174 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió en un frigorífico a 4 °C durante 10 minutos. Después, se añadió una solución enfriada de DEAD (0,174 mmol en 2 ml de tolueno anhidro) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. El progreso de la reacción se controló por MS y se añadieron más alcohol y trifetilfosfina si fue necesario. Cuando se completó, se añadió acetato de etilo (30 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. al 5 % (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad.

#### 10 Procedimiento 18: Síntesis de Aldehídos a través de Oxidación con TEMPO/Blanqueador

15 A una solución agitada vigorosamente del alcohol (1,54 mmol) en DCM (4 ml) se le añadieron TEMPO (0,007 g, 0,045 mmol, 0,03 % en moles) y una solución acuosa 2 M de KBr (75 ml, 0,15 mmol, 10 % en moles) y la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C. En un matraz aparte, se disolvió NaHCO<sub>3</sub> (0,5 g, 9,5 mmol) en blanqueador (25 ml, Clorox NaOCl al 6,0 %) para producir una solución tamponada 0,78 M de NaOCl. La solución 0,78 M de NaOCl recién preparada (2,3 ml, 1,8 mmol, 117 % en moles) se añadió a la mezcla de reacción durante 5 min y la reacción se agitó durante 30 min más a 0 °C. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. al 10 % (4 ml), NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x 4 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a sequedad.

#### Procedimiento 19: Síntesis de alcoholes a través de Reducción de Borano

20 A una solución en agitación del ácido (1,5 mmol) en THF (5 ml) a -10 °C se le añadió lentamente BH<sub>3</sub>-THF 1,0 M (2,98 ml, 2,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 3 min más a -10 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución de HOAc/H<sub>2</sub>O (1:1 v/v, 2,0 ml). El THF se retiró por evaporación rotatoria y se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad.

#### Procedimiento 20: Acoplamiento de EDC

30 A una solución en agitación de derivado de sisomicina (0,048 mmol) en DMF (0,3 ml) y THF (0,6 ml) se le añadió EDC (0,058 mmol), seguido de HONb (0,062 mmol) y el ácido (0,058 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O (2 ml) y se añadió EtOAc (4 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad.

#### Procedimientos de Purificación Generales

##### Método nº 1: Purificación por Condiciones Básicas

Fases Móviles:

A - Agua con NH<sub>4</sub>OH 10 mM

35 B - Acetonitrilo con NH<sub>4</sub>OH 10 mM

Columnas:

A: Columna Waters-XTerra Prep MS C18 OBD 19 x 100 mm, 5 µm

Gradiente: 20 min a 0 %, después 0-20 % en 200 min a un caudal de 20 ml/min

B: Columna Waters-XTerra Prep MS C18 OBD

40 50 x 100 mm, 5 µm

Gradiente: 20 min a 0 %, después 0-20 % en 200 min a un caudal de 20 ml/min

Usando el dispositivo Waters-XTerra, se inició la recolección mediante la señal de MS. Las fracciones recogidas se secaron por liofilización y se analizaron por LC/MS/ELSD. Las fracciones puras se combinaron y se analizaron por LC/MS/ELSD para comprobar la pureza final. La cuantificación se realizó por el sistema LC/MS/CLND.

##### 45 Método nº 2: Purificación por Condiciones Ácidas

Fases Móviles:

A - Agua con TFA al 0,1 %

B - Acetonitrilo con TFA al 0,1 %

Columnas:

A: Microsorb BDS Dynamax

21,4 x 250 mm, 10  $\mu$ m, 100 Å

5 Gradiente: 0-100 %, caudal 25 ml/min

B: Microsorb BDS Dynamax

41,4 x 250 mm, 10  $\mu$ m, 100 Å

Gradiente: 0-100 %, caudal 45 ml/min

### Método nº 3: Purificación por Cromatografía de Interacción (HILIC)

10 Tampones:

Tampón A - 3400 ml de Acetonitrilo

- 600 ml de Agua

- 15 ml de Ácido Acético

- 15 ml de TEA

15 Tampón B - 4000 ml de Agua

- 100 ml de TEA

- 100 ml de Ácido Acético

Columna: PoliC-PoliHidroxietilo A

150 x 21 mm, 5  $\mu$ m

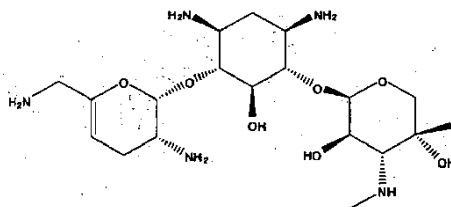
20 Gradiente: 20-70 % 10 ml/35 min

La señal de ELSD se usó para iniciar la recolección. Las fracciones se secaron por liofilización y se analizaron por LC/MS/ELSD. Después, las fracciones puras se combinaron, se diluyeron con agua y se liofilizaron. Las fracciones secadas se disolvieron de nuevo en agua y se liofilizaron una tercera vez para garantizar la eliminación completa del TEA. Cualquier muestra que presentara trazas de TEA se sometió a un secado adicional. Para la administración, los compuestos purificados se disolvieron a una concentración >10 mg/ml. La comprobación final de la pureza se realizó mediante LC/MS/ELSD y la cuantificación por LC/MS/CLND.

25

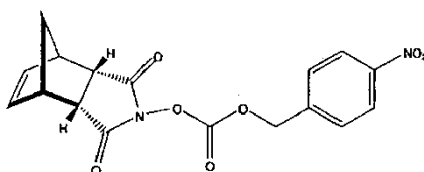
### Intermedios Comunes

#### Sisomicina



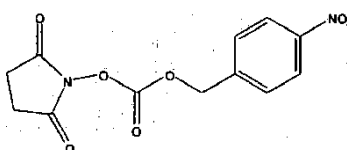
30 El Amberlite IRA-400 (forma OH) (200 g) se lavó con MeOH (3 x 200 ml). A una suspensión en agitación de la resina lavada en MeOH (150 ml) se le añadió sulfato de sisomicina (20,0 g, 0,029 mol) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la resina se filtró y se lavó con MeOH (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para producir la sisomicina deseada (11,57 g, 0,026 mol, 89,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 448,3, encontrado 448,1.

35 (N-Hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-4-nitro-benzoato



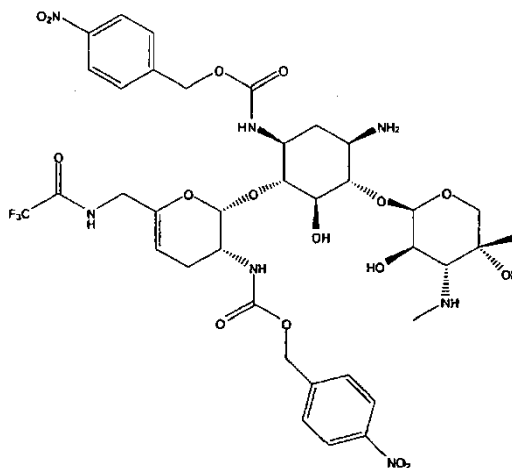
5 A una solución en agitación de cloroformiato de 4-nitrobencilo (5,0 g, 0,023 mol) en THF (90 ml) a 0 °C se le añadió N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida (4,16 g, 0,023 mol), seguido de la adición gota a gota de una solución de Et<sub>3</sub>N (3,2 ml, 0,02 mol) en THF (50 ml) y la reacción se agitó durante 4 horas con calentamiento gradual a temperatura ambiente. Después, el recipiente de reacción se puso en el congelador (-5 °C) durante 1 hora para inducir la precipitación del hidrocloreuro de trietilamina, que se retiró por filtración. El filtrado se concentró a sequedad para producir un residuo, que se agitó vigorosamente en MeOH (80 ml) durante 1 h y después se filtró para producir (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-4-nitro-benzoato en forma de un sólido de color blanco (7,98 g, 0,022 mol, 96 % de rendimiento): TLC (1:1 de hexanos:EtOAc v/v) Fr = 0,35.

10 **Carbonato de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il-4-nitrobencilo (PNZ-succinimida)**



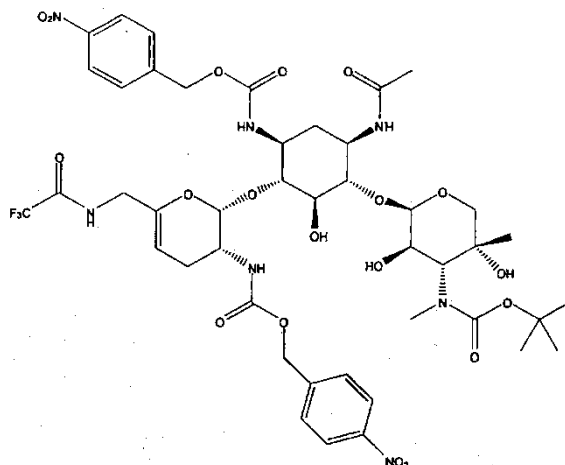
15 A una solución en agitación de N-hidroxisuccinimida (5,35 g, 46,5 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió *para*-nitrobencilcloroformiato (10,0 g, 46,5 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (6,5 ml, 4,89 g, 46,5 mmol) durante 10 minutos y, después de 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y se filtró, seguido de aclarado con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con metanol. Los sólidos se aislaron por filtración para dar carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-4-nitrobencilo.

**6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-sisomicina**

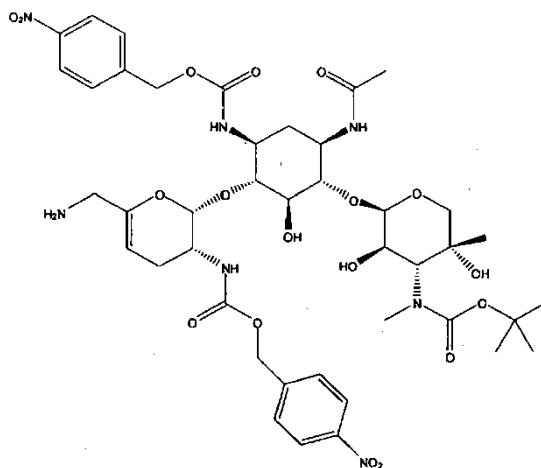


20 A una solución en agitación de sisomicina (30,1 g, 0,067 mol) en MeOH (700 ml) se le añadió acetato de cinc (37,07 g, 0,202 mol), seguido de la lenta adición de una solución de trifluorotioacetato de S-etilo (9,37 ml, 0,074 mol) en MeOH (100 ml) y la reacción se dejó en agitación en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. Después, se añadió gota a gota una solución de trietilamina (37,5 ml, 0,27 mol) y PNZ-succinimida (64,2 g, 0,179 mol) en THF (1 l) y la reacción se agitó durante 3 horas. La evaporación del disolvente dio un producto en bruto que se disolvió en DCM (2 l) y se lavó con NH<sub>4</sub>OH conc.:H<sub>2</sub>O (3:1 v/v, 2 x 800 ml) y salmuera (800 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1 l) y se extrajo con AcOH:H<sub>2</sub>O (1/9 v/v 1 l). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 1 l), se basificó a pH 12 con NaOH 10 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir un residuo. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (500 ml), y la solución se dejó en reposo durante una noche. Los sólidos precipitados se retiraron por filtración y el filtrado restante se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna B** de RP HPLC para producir la 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 902,3, encontrado 902,2).

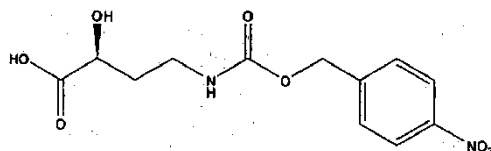


**6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-acetil-3''-Boc-sisomicina**

5 A una solución en agitación de 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-sisomicina (0,7 g, 0,77 mmol) en MeOH (7 ml) a 0 °C se le añadió lentamente anhídrido acético (0,095 ml, 1,01 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se siguió por MS, que confirmó la completa formación de la 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-acetil-sisomicina intermedia (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 944,3, encontrado 944,2, [M+Na]<sup>+</sup> 966,3). Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió DIPEA (0,54 ml, 3,11 mmol), seguido de anhídrido de Boc (0,53 ml, 2,33 mmol) y la reacción se agitó durante 6 horas siguiendo su progreso por MS. La reacción se interrumpió con glicina (0,29 g, 3,88 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,54 g, 3,88 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre H<sub>2</sub>O (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir la 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-acetil-3''-Boc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1044,4, encontrado 1044,0, [M+Na]<sup>+</sup> 1066,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

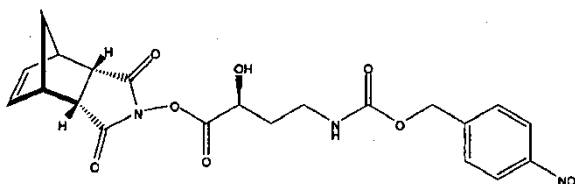
**15 2',3-diPNZ-1-acetil-3''-Boc-sisomicina**

20 A una solución en agitación de 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-acetil-3''-Boc-sisomicina (0,77 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>OH conc. (8,2 ml) y la reacción se agitó durante una noche. La evaporación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna B** de RP HPLC para producir la 2',3-diPNZ-1-acetil-3''-Boc-sisomicina deseada (0,35 g, 0,36 mmol, 46,7 % de rendimiento, >95 % de pureza): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 948,4, encontrado 948,2.

**Ácido N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butírico**

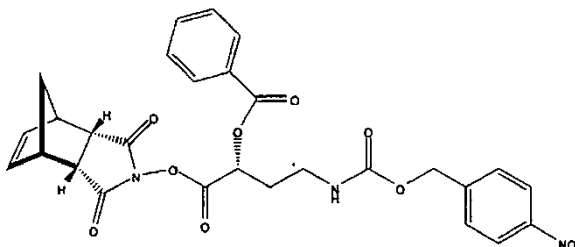
A una solución en agitación de ácido 4-amino-2(S)-hidroxibutírico (5,0 g, 0,041 mol) en dioxano:H<sub>2</sub>O (200 ml, 1:1 v/v) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,6 g, 0,084 mol), seguido de cloroformiato de *p*-nitrobencilo (9,23 g, 0,043 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El precipitado resultante se retiró por filtración y el disolvente orgánico se retiró por evaporación rotatoria. La solución acuosa resultante se acidificó a pH 1 mediante la adición de HCl 1 M (100 ml). Después de la adición de acetato de etilo (100 ml) a la capa acuosa, el producto precipitó y se recogió por filtración. El filtrado se añadió a un embudo de decantación y la capa orgánica se separó. Después de la adición de acetato de etilo (100 ml) a la capa acuosa, se produjo una segunda precipitación, el producto se recogió por filtración y este proceso se repitió una vez más. Después, las capas orgánicas combinadas se pusieron a -5° C durante una noche, para inducir la precipitación del producto, que se recogió por filtración. El ácido N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxibutírico deseado (9,3 g, 0,031 mol, 75 % de rendimiento, 90 % de pureza) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 299,1, encontrado 298,9.

**(N-Hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxibutanoato**



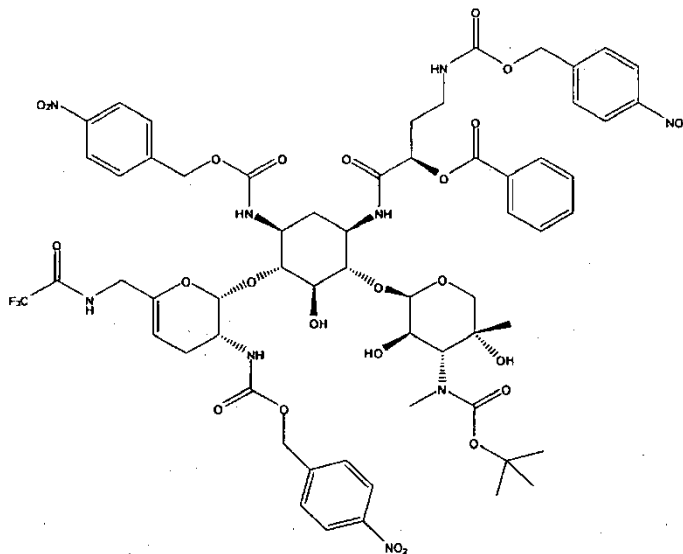
A una solución en agitación de ácido N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxibutírico (8,95 g, 30,0 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se le añadió lentamente DCC (6,8 g, 33,0 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. Después, se añadió gota a gota una solución de imida del ácido N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico (6,45 g, 36,0 mmol) en THF (100 ml) durante 1 hora. La urea precipitada se retiró por filtración y el filtrado restante se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (150 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El producto se recrystalizó en acetato de etilo/éter dietílico para producir el N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxibutanoato deseado (10,0 g, 21,78 mmol, 72,6 % de rendimiento). MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 482,1, encontrado 482,2.

**(N-Hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-N-PNZ-4-amino-2(R)-benzoil-butanoato**



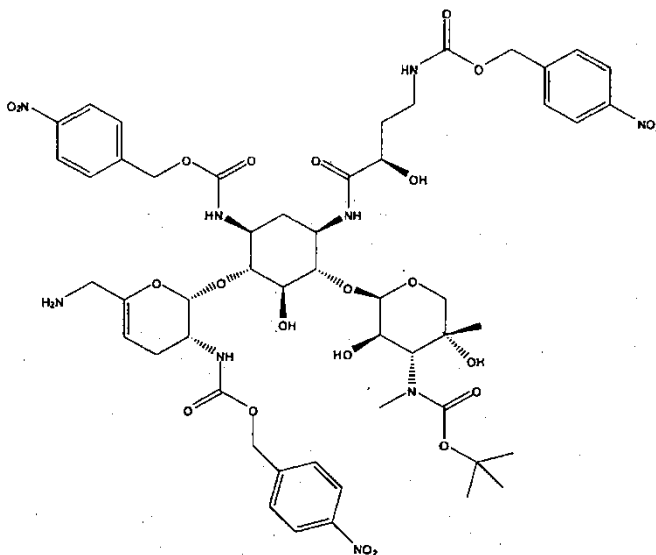
A una solución en agitación de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxibutanoato (6,4 g, 0,014 mol) en THF (65 ml) se le añadió trifetilfosfina (4,0 g, 0,015 mmol), seguido de ácido benzoico (1,9 g, 0,015 mmol), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota DIAD (3,0 ml, 0,015 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 50 min más. La evaporación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo al 20-100 %) para producir el (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-N-PNZ-4-amino-2(R)-benzoil-butanoato deseado (2,3 g, 4,08 mmol, 29,1 % de rendimiento), con una ligera contaminación con óxido de trifetilfosfina: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (d, 2 H), 7,98 (d, 2 H), 7,44-7,70 (m, 5 H), 5,96-6,18 (m, 2 H), 5,41-5,55 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,40-3,58 (m, 2 H), 3,21-3,39 (m, 4 H), 2,10-2,22 (m, 2 H), 1,44-1,60 (m, 2 H).

## 6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-O-benzoil-butiril)-3"-Boc-sisomicina

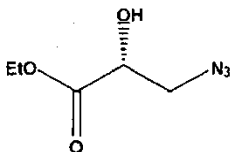


- 5 A una solución en agitación de 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-sisomicina (2,5 g, 2,77 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-N-PNZ-4-amino-2(R)-benzoil-butanoato (2,3 g, 4,08 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h. Después, se añadió DIPEA (2,5 ml, 0,014 mol), seguido de anhídrido de Bloc (2,5 ml, 0,011 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más. Después, se añadió en porciones una solución de glicina (2,5 g, 0,033 mol) y  $K_2CO_3$  (4,6 g, 0,033 mol) en  $H_2O$  (50 ml) durante 5 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico 1 M (150 ml),  $NaHCO_3$  ac. sat. (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a sequedad para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna B** de RP HPLC para producir la 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-O-benzoil-butiril)-3"-Boc-sisomicina deseada (1,6 g, 1,15 mmol, 41,5 % de rendimiento).

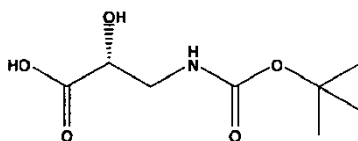
## 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3"-Boc-sisomicina



- 15 A una solución en agitación de 6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-O-benzoil-butiril)-3"-Boc-sisomicina (1,6 g, 1,15 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió  $NH_4OH$  conc. (3 ml) y la reacción se agitó durante 3 días. Después, se añadió acetato de etilo (30 ml) y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró a sequedad para producir 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3"-Boc-sisomicina (1,4 g, MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 1186,4, encontrado 1186,2,  $[M+Na]^+$  1208,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

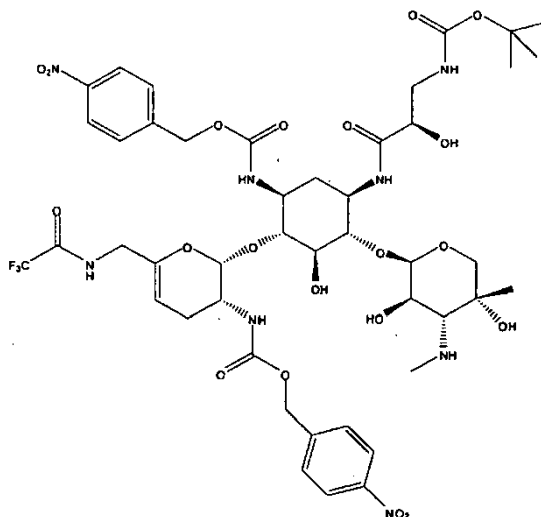
**3-Azido-2-hidroxi-2-propionato de (R)-etilo**

5 Se combinaron (2R)-2,3-epoxipropionato de etilo (0,5 g, 4,3 mmol), cloruro de amonio (0,253 g, 4,73 mmol) y azida sódica (0,336 g, 5,17 mmol) en DMF (8 ml) y la mezcla se calentó a 75° C durante 14 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y éter/hexanos (1:1 v/v). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó una vez con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo al 10 %) para dar 3-azido-2-hidroxi-2-propionato de (R)-etilo en forma de un aceite transparente (0,47 g, 2,97 mmol, 69 % de rendimiento). Fr 0,27 (hexanos:EtOAc al 10 %, v/v, *p*-anisaldehído); MS *m/e* [M+Na]<sup>+</sup> calc. 182,1, encontrado 182,0.

**10 Ácido (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-2-propiónico**

15 Etapa 1) A una solución en agitación de 3-azido-2-hidroxi-2-propionato de (R)-etilo (159 mg, 1,0 mmol) en etanol (4 ml) se le añadió ácido acético (0,10 ml), seguido de Pd al 5 %/C (25 mg), después de que el matraz se hubiera lavado abundantemente con nitrógeno. El matraz se equipó con un globo de hidrógeno y se agitó durante 1 hora. Después, el matraz se lavó abundantemente con nitrógeno, la mezcla se filtró a través de Celite y el lecho se aclaró con etanol (4 ml).

20 Etapa 2) Al filtrado se le añadió NaOH 1 M (3 ml), seguido de Boc<sub>2</sub>O (0,28 ml, 0,27 g, 1,2 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después, la solución se repartió entre éter y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó dos veces con éter, se acidificó con NaHSO<sub>4</sub> 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite, que solidificó para dar ácido (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-2-propiónico (117 mg, 57 % de rendimiento): Fr 0,22 (CHCl<sub>3</sub>:IPA al 10 %, AcOH al 1 %, ninhidrina).

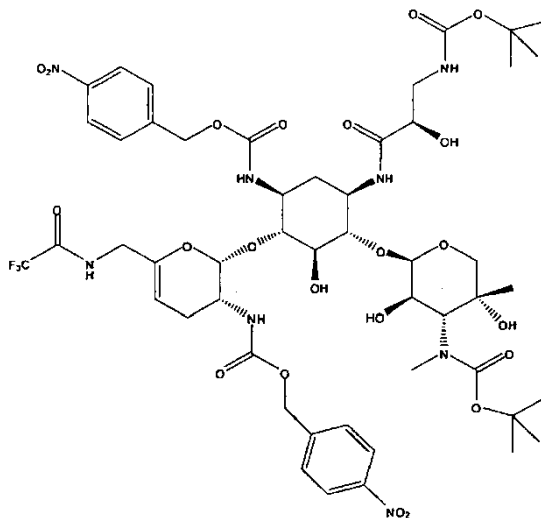
**6'-Trifluoroacetil-2',3-di-PNZ-1-[(R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-2-propionil]-sisomicina**

25 Se disolvieron ácido (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-2-propiónico (1,3 g, 6,3 mmol) y HONB (1,35 g, 7,5 mmol) en THF (40 ml), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió EDC (1,33 g, 6,9 mmol). Después de 20 minutos, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 6 horas, se añadió una solución de 6'-trifluoroacetil-2',3-di-PNZ-sisomicina (5,23 g, 5,8 mmol) en DMF (25 ml) y la solución se dejó en agitación durante una noche. La reacción se concentró para retirar el THF y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase de acetato de etilo se lavó una vez con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera. Después, la fase de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se cromatografió por el **Método 2-Columna B** de RP HPLC para dar 6'-trifluoroacetil-2',3-di-PNZ-1-[(R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-2-propionil]-sisomicina en forma de una espuma de color blanquecino (1,64 g, 1,51 mmol, 24 % de rendimiento): MS

30

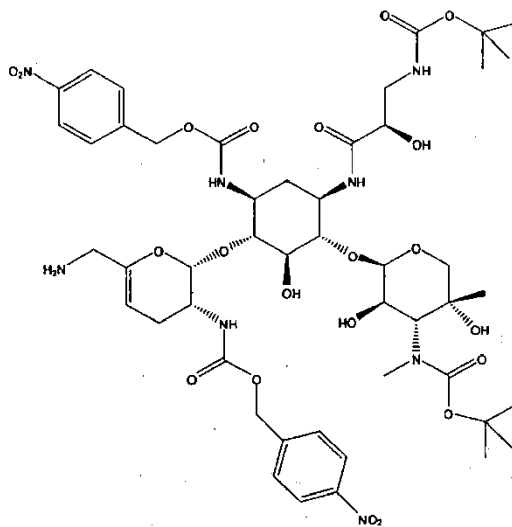
$m/e$   $[M+H]^+$  calc. 1089,4, encontrado 1089,2.

**6'-Trifluoroacetil-2',3-di-PNZ-1-[(R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-propionil]-3''-Boc-sisomicina**



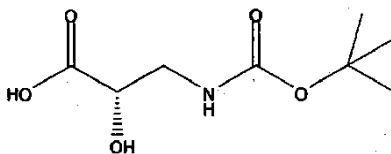
5 A una solución en agitación de 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-[(R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-propionil]-  
 sisomicina (1,52 g, 1,39 mmol) en THF (10 ml) y metanol (5 ml) se le añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,65 ml, 0,62 g, 2,8 mmol).  
 Después de tres horas, se añadieron glicina (312 mg, 4,17 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  0,5 M (24 ml) y la reacción se agitó  
 vigorosamente durante una hora. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se  
 separaron. La fase de acetato de etilo se lavó una vez con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se  
 10 concentró a sequedad para dar 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-[(R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-propionil]-3''-  
 Boc-sisomicina en forma de un sólido que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS  $m/e$   $[M-\text{Boc}]^+$   
 calc. 1089,4, encontrado 1089,2.

**2',3-diPNZ-1-[(R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-propionil]-3''-Boc-sisomicina**

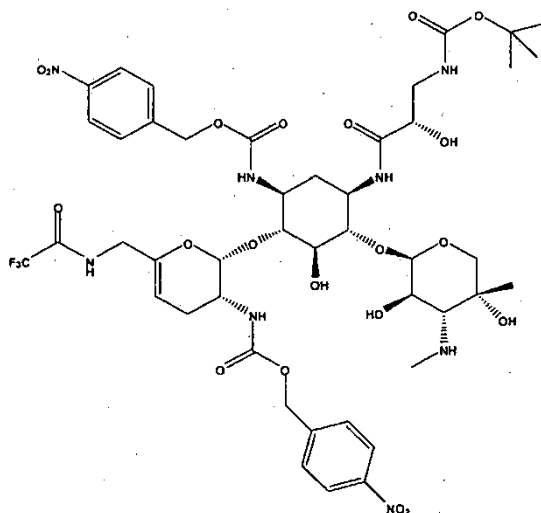


15 A una solución de 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-[(R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-propionil]-3''-Boc-  
 sisomicina (1,39 mmol) en metanol (45 ml) se le añadió hidróxido de amonio concentrado (45 ml, ~12 M). La  
 solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró al vacío. El residuo se  
 repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase de agua se extrajo de nuevo una vez con  
 acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se concentraron para dar un residuo, que se disolvió en  
 una mezcla 1:1:1 v/v de metanol/ácido acético/agua, y se purificó por el **Método 2-Columna B** de RP HPLC. Las  
 20 fracciones puras se combinaron, se basificaron con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M y se concentraron al vacío para retirar el  
 acetonitrilo. Después, la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo finales se  
 combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar 2',3-diPNZ-  
 1-[(R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-propionil]-3''-Boc-sisomicina (316 mg, 30 % de rendimiento) en forma de  
 un sólido de color blanco. MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 1093,4, encontrado 1093,3.

25

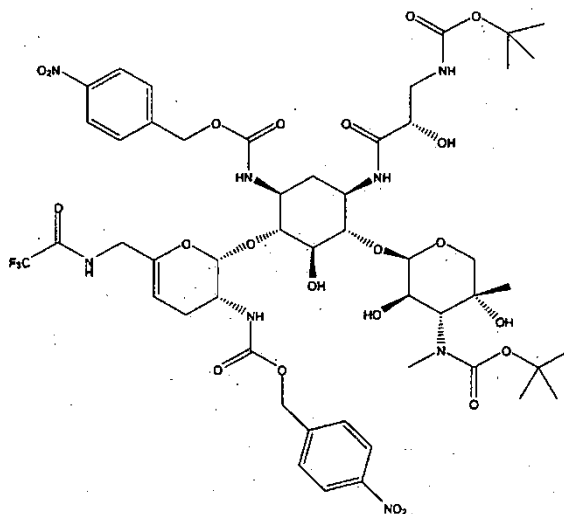
**Ácido N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propiónico**

5 A una solución en agitación de S-isoserina (4,0 g, 0,038 mol) en dioxano:H<sub>2</sub>O (100 ml, 1:1 v/v) a 0° C se le añadió N-metilmorfolina (4,77 ml, 0,043 mol), seguido de Boc<sub>2</sub>O (11,28 ml, 0,049 mol) y la reacción se agitó durante una noche con calentamiento gradual a temperatura ambiente. Después, se añadió glicina (1,0 g, 0,013 mol) y la reacción se agitó durante 20 min. La reacción se enfrió a 0° C y se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (75 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 60 ml) y después se acidificó a pH 1 con NaHSO<sub>4</sub>. Después, esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml) y estas capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el ácido N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propiónico deseado (6,30 g, 0,031 mmol, 81,5 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDC13) δ 7,45 (s a, 1 H), 5,28 (s a, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 3,40-3,62 (m, 2 H), 2,09 (s, 1 H), 1,42 (s, 9 H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDC13) δ 174,72, 158,17, 82, 71,85, 44,28, 28,45.

**6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

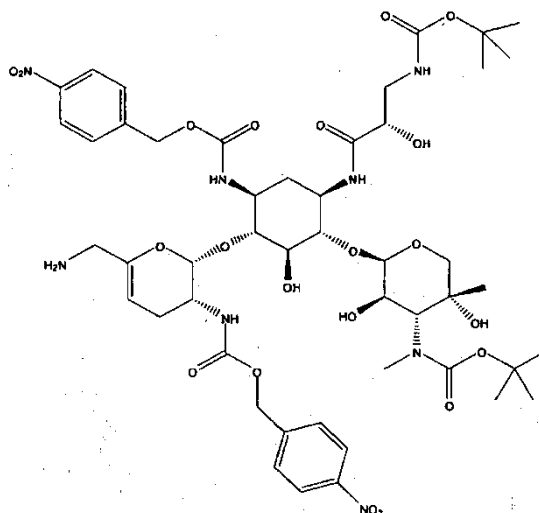
15 A una solución en agitación de ácido N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propiónico (1,30 g, 6,34 mmol) en DMF (14 ml) se le añadieron lentamente HONB (1,14 g, 6,34 mmol) y EDC (1,21 g, 6,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, momento en el que el análisis por MS mostró la formación completa del éster activado (MS *m/e* [M+Na]<sup>+</sup> calc. 389,1, encontrado 389,1). Después, se añadió 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-sisomicina (4,76 g, 5,28 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna B** de RP HPLC para producir la 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (1,66 g, 1,52 mmol, 29 % de rendimiento, >95 % de pureza): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1089,4, encontrado 1089,2, [M+Na]<sup>+</sup> 1111,3.

## 6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

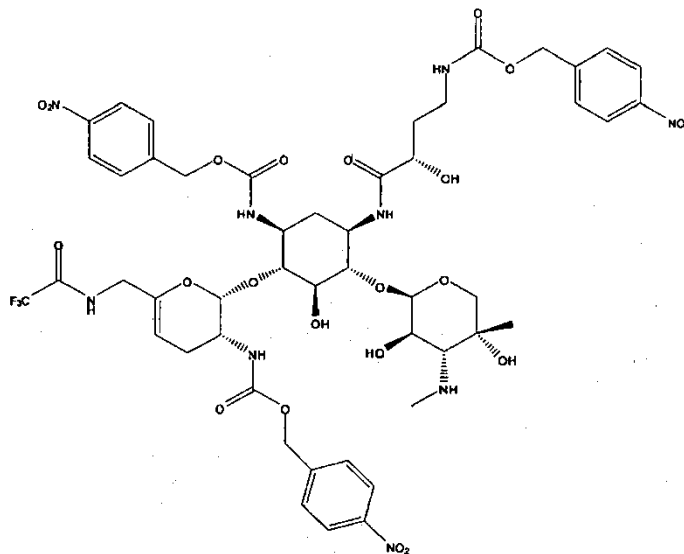


5 A una suspensión en agitación de 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (1,66 g, 1,52 mmol) en MeOH (20 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (0,53 ml, 3,05 mmol) seguido de Boc-anhidrido (0,52 ml, 2,29 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, todo se había  
 10 convertido en una solución. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con glicina (0,5 g, 6,66 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1189,4, encontrado 1188,8, [M+Na]<sup>+</sup> 1211,3), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

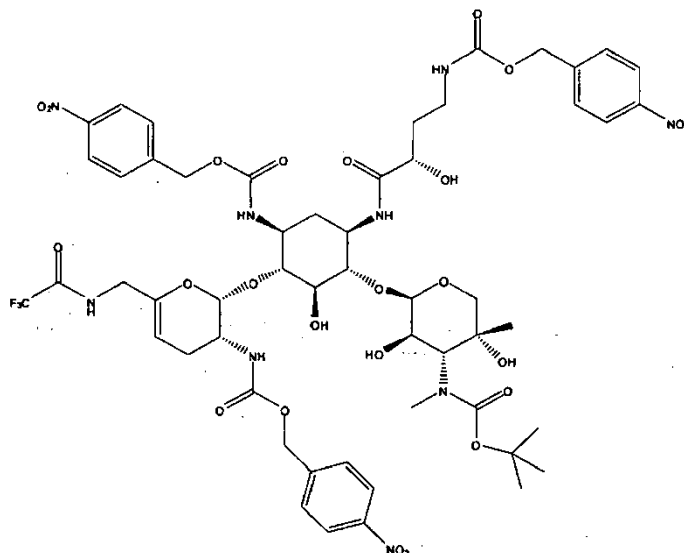
## 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina



15 6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (1,52 mmol) se disolvió en MeOH (12 ml), se añadió NH<sub>4</sub>OH conc. (20 ml) y la reacción se agitó durante una noche. La evaporación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna B** de RP HPLC para producir la 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina deseada (0,96 g, 0,79 mmol, 51,9 % de rendimiento, >95 % de pureza): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1093,4, encontrado 1093,2, [M+Na]<sup>+</sup> 1115,3.

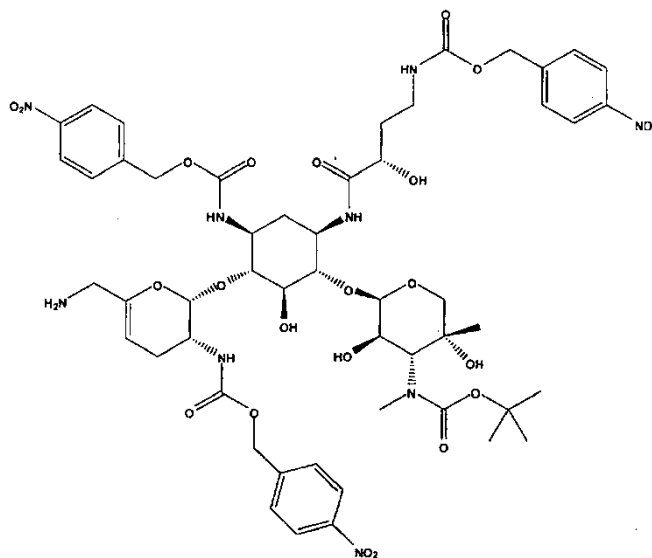
**6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 A una solución en agitación de ácido N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butírico (1,47 g, 4,9 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron lentamente HONB (0,884 g, 4,9 mmol) y EDC (0,945 g, 4,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, se añadió 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-sisomicina (3,42 g, 3,8 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. La reacción se interrumpió con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. (30 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para producir la 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-3-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1182,4, encontrado 1182,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

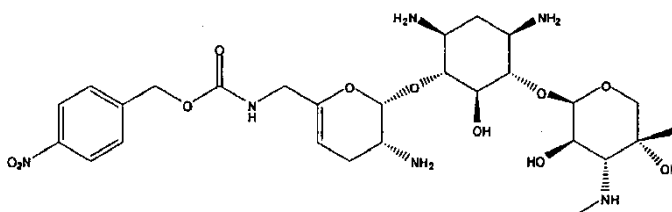
**10 6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina**

15 A una solución en agitación de 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-3-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (4,9 mmol) en MeOH (50 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (1,70 ml, 9,8 mmol), seguido de anhídrido de Boc (1,6 g, 7,35 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con glicina (1,10 g, 14,7 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir 6'-trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

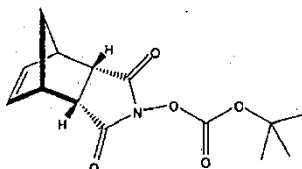


**2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3"-Boc-sisomicina**

5 6'-Trifluoroacetil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxibutiril)-3"-Boc-sisomicina (4,9 mmol) se disolvió en MeOH (30 ml), se añadió NH<sub>4</sub>OH conc. (50 ml) y la reacción se agitó durante una noche. La evaporación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna B** de RP HPLC para producir el producto deseado 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3"-Boc-sisomicina. MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1186,4, encontrado 1186,3.

**6'-PNZ-sisomicina**

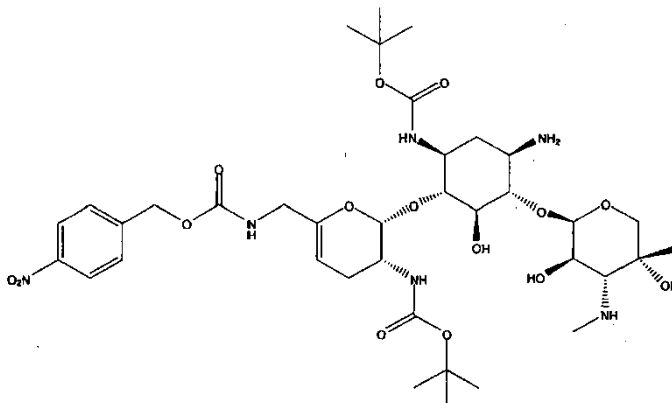
10 A una solución en agitación de sisomicina (19,1 g, 42,65 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió Zn(OAc)<sub>2</sub> (23,5 g, 0,128 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora hasta que todo el cinc estuvo en solución. Después, se añadió gota a gota una solución de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-4-nitro-benzoato (15,28 g, 42,65 mmol) en DCM (150 ml) durante 3 horas y la reacción se dejó en agitación durante una noche. Después, la reacción se concentró a sequedad para producir un producto en bruto, que se añadió lentamente a una solución en agitación vigorosa de NH<sub>4</sub>OH ac. al 10 % (480 ml) y DCM (180 ml). La capa acuosa se separó, se lavó con DCM (3 x 160 ml) y se diluyó con salmuera (250 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM:IPA (7:3 v/v, 4 x 160 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH<sub>4</sub>OH ac. al 10 %:salmuera (7:3 v/v, 200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir la 6'-PNZ-sisomicina deseada: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 627,3, encontrado 627,2; 95 % de pureza por CLND.

**20 Carbonato de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-terc-butilo**

25 A una solución en agitación de N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida (20,0 g, 0,112 mol) en THF (200 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,65 ml, 4,8 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de Boc<sub>2</sub>O (29,23 g, 0,134 mol) en THF (30 ml) y la reacción se dejó en agitación durante una noche con calentamiento gradual a temperatura ambiente. Se formó un precipitado, que se filtró y se lavó con THF frío (200 ml). Después, el sólido en bruto se agitó vigorosamente en MeOH (100 ml) durante 1 hora, antes de que se filtrara, se lavara con MeOH (50 ml) y se secase a alto vacío para producir el carbonato de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-terc-butilo deseado en forma de un sólido de color blanco (28,0 g, 0,1 mol, 89,3 % de rendimiento): TLC (hexanos:acetato de

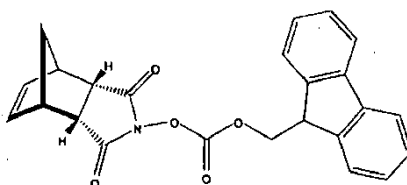
etilo, 1:1 v/v)  $F_r = 0,44$ ; RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,10 (s a, 2 H), 3,48 (s a, 2 H), 3,29-3,32 (m, 2 H), 1,58-1,62 (m, 1 H), 1,50-1,55 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

#### 6'-PNZ-2',3-diBoc-sisomicina

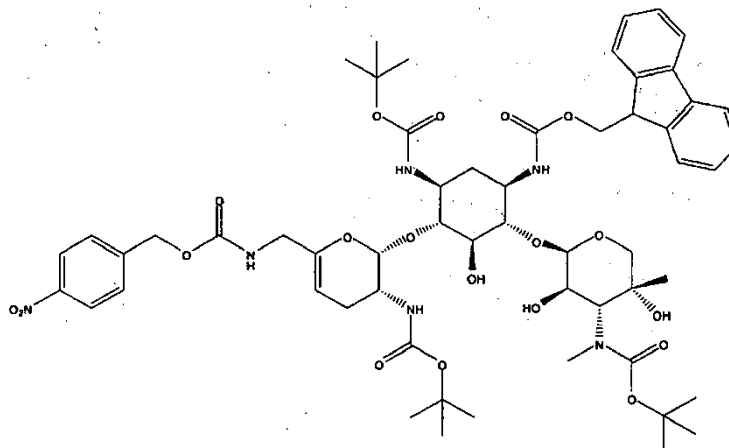


- 5 A una solución en agitación de 6'-PNZ-sisomicina (5,86 g, 9,35 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió  $Zn(OAc)_2$  (5,15 g, 28,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió gota a gota una solución de carbonato de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-*tert*-butilo (4,96 g, 17,77 mmol) en THF (48 ml) durante 4 horas y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche.
- 10 Después, se añadió trietilamina (2,61 ml, 18,7 mmol), seguido de una solución de carbonato de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-*tert*-butilo (1,31 g, 4,68 mmol) en THF (12 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas más. La reacción se interrumpió mediante la adición de glicina (2,81 g, 37,4 mmol). El disolvente se retiró por evaporación rotatoria para producir un residuo, que se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con  $H_2O:NH_4OH$  conc. (7:3 v/v, 3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a sequedad.
- 15 Después, la capa acuosa se basificó a pH 10 con  $NH_4OH$  conc., se saló y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para producir 6'-PNZ-2',3-diBoc-sisomicina (4,1 g, 4,96 mmol, 53,0 % de rendimiento, 92 % de pureza): MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 827,4, encontrado 827,2.

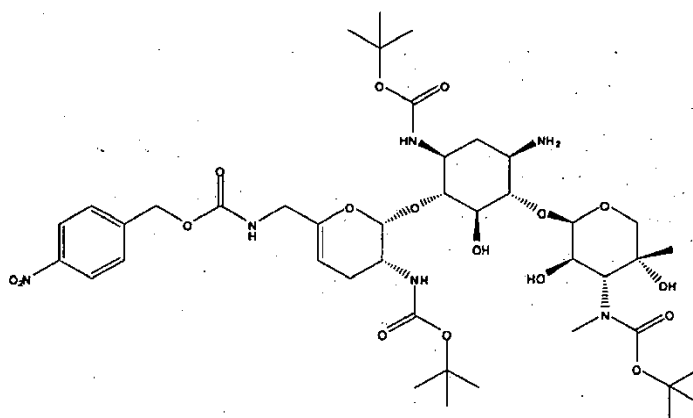
#### Acetato de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-9-fluoreno



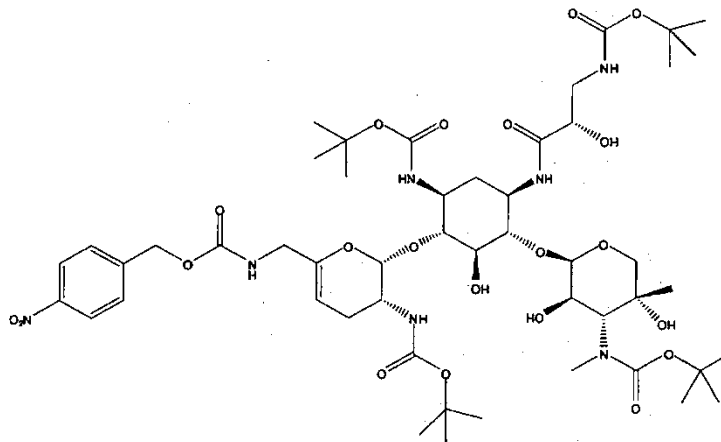
- 20 A una solución en agitación de N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida (7,38 g, 0,041 mol) en THF (200 ml) a 0 °C se le añadió N-metilmorfolina (4,53 ml, 0,041 mol), seguido de la adición gota a gota de una solución de cloroformiato de 9-fluorenilmétilo (10,15 g, 0,039 mol) en THF (50 ml) y la reacción se agitó durante una noche con calentamiento gradual a temperatura ambiente. Después, el matraz se enfrió a 0 °C y las sales precipitadas se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío para producir un residuo ceroso, que se precipitó en metanol para producir (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-9-fluoreno-acetato (9,9 g, 0,025 mol, 61,0 % de rendimiento), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional: TLC (hexanos:acetato de etilo, 3:1 v/v)  $F_r = 0,28$ .
- 25

**6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-Fmoc-sisomicina**

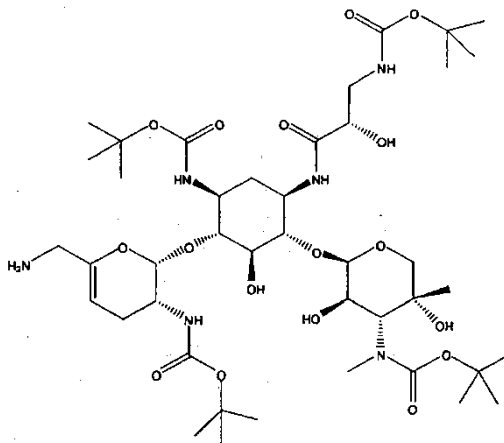
5 A una solución en agitación de 6'-PNZ-2',3-diBoc-sisomicina (7,38 g, 8,93 mmol) en THF (200 ml) se le añadió acetato de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-9-fluoreno (2,51 g, 6,25 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora controlando su progreso por HPLC y MS (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1049,5, encontrado 1049,4). Se añadió más cantidad de acetato de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-9-fluoreno (0,05 equiv.) y la reacción se agitó durante 1,5 horas. Después, se añadió N-metilmorfolina (0,98 ml, 8,93 mmol) seguido de la adición de anhídrido de Boc (3,94 g, 17,85 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de glicina (7,51 g, 40,18 mmol) y se dejó en agitación durante una noche. Las sales precipitadas se filtraron y la solución resultante se concentró a sequedad para producir un residuo, que se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (3 x 80 ml), ácido cítrico 1 M (3 x 80 ml), H<sub>2</sub>O:NaHCO<sub>3</sub> (1:1 v/v, 80 ml) y salmuera (40 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente dieron la 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-Fmoc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+Na]<sup>+</sup> calc. 1171,5, encontrado 1171,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**15 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-sisomicina**

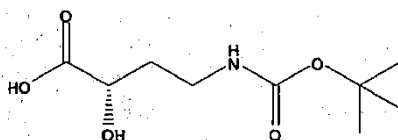
20 A una solución en agitación de 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-Fmoc-sisomicina (8,93 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió lentamente tris(2-aminoetil)amina (13,37 ml, 89,27 mmol) y la reacción se agitó durante 45 min. Después, la mezcla de reacción se lavó con salmuera (3 x 100 ml), una solución tamponada con fosfato a pH 5,5 (2 x 500 ml, 1 x 100 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se concentró para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna B** de RP HPLC para producir la 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-sisomicina deseada (2,77 g, 2,99 mmol, 33,5 % de rendimiento, 93 % de pureza): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 927,4, encontrado 927,2.

**6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

5 A una solución en agitación de ácido N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propiónico (0,93 g, 4,53 mmol) en DMF (8 ml) se le añadieron lentamente HONB (0,82 g, 4,53 mmol) y EDC (0,87 g, 4,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, se añadió 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-sisomicina (3,0 g, 3,23 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar la 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1114,5, encontrado 1113,9, [M+Na]<sup>+</sup> 1136,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

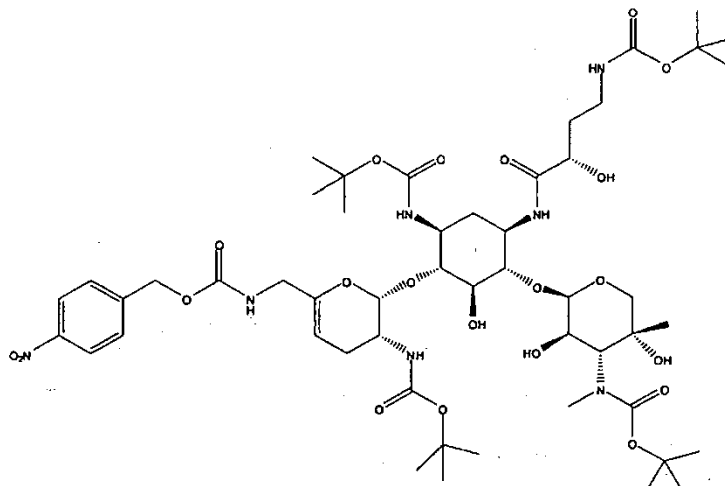
**10 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (3,23 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (2,0 g, 2,14 mmol, 66,2 % de rendimiento, pureza >65 %): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 935,5, encontrado 935,3, [M+Na]<sup>+</sup> 957,3.

**15 Ácido N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butírico**

20 A una solución en agitación de ácido S-4-amino-2-hidroxi-butírico (51,98 g, 0,44 mol) en dioxano:H<sub>2</sub>O (2 l, 1:1 v/v) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (106 g, 0,91 mol) seguido de una solución de anhídrido de Boc (100 g, 0,46 mol) en dioxano (100 ml) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se lavó con DCM (2 x 300 ml), y la capa acuosa se acidificó a pH 2 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir el ácido N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxibutírico deseado (48,2 g, 50 % de rendimiento).

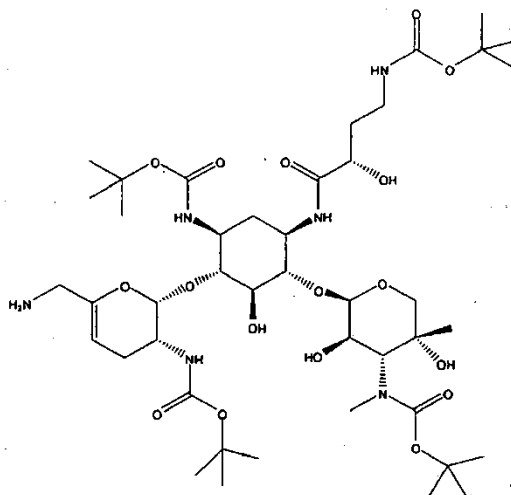
## 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



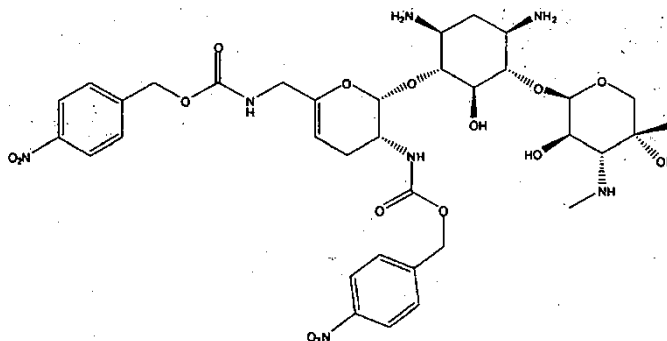
5 A una solución en agitación de ácido N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butírico (1,35 g, 6,17 mmol) en DMF (12 ml) se le añadieron lentamente HONB (1,11 g, 6,17 mmol) y EDC (1,18 g, 6,17 mmol). Después, se añadió lentamente una solución de 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-sisomicina (4,4 g, 4,75 mmol) en DMF (13 ml) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x 20 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar la 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxibutiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1128,5, encontrado 1129,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

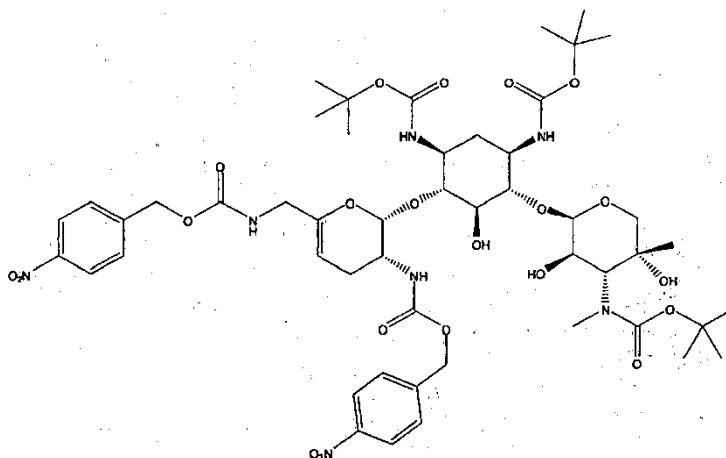
## 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



15 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (4,75 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 949,5, encontrado 949,1, [M+Na]<sup>+</sup> 971,4.

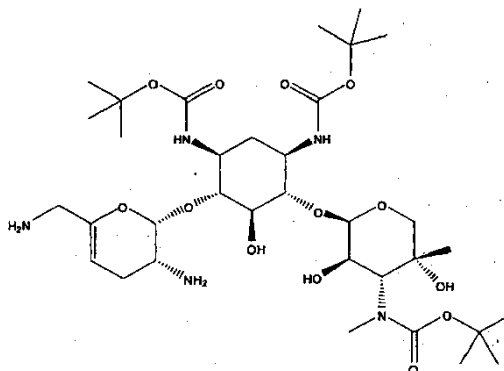
**6',2'-diPNZ-sisomicina**

Se disolvieron sisomicina (12,9 g, 28,9 mmol) y acetato de níquel (II) (29 g, 115,6 mmol) en metanol (900 ml) y la solución de color verde se enfrió en un baño de hielo-agua. A esta solución se le añadió carbonato de 2,4-dioxo-3-azabicyclo[3,2,1]oct-6-en-3-il 4-nitrobenzilo (16,6 g, 46,2 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se concentró al vacío para dar un aceite de color verde y el aceite se repartió entre hidróxido de amonio concentrado (~12 M) y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa de color púrpura se extrajo de nuevo una vez con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron una vez con salmuera, se diluyeron con 10 % en volumen de isopropanol y se extrajeron tres veces con ácido acético acuoso al 5 %. Las fases de ácido acético combinadas se basificaron con NaOH 6 M a pH >11 y después se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Las dos fases finales de acetato de etilo se combinaron y se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta ½ de su volumen al vacío. El producto precipitó durante la concentración y se aisló por filtración para dar 6',2'-di-PNZ-sisomicina (12,1 g, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 806,3, encontrado 806,2.

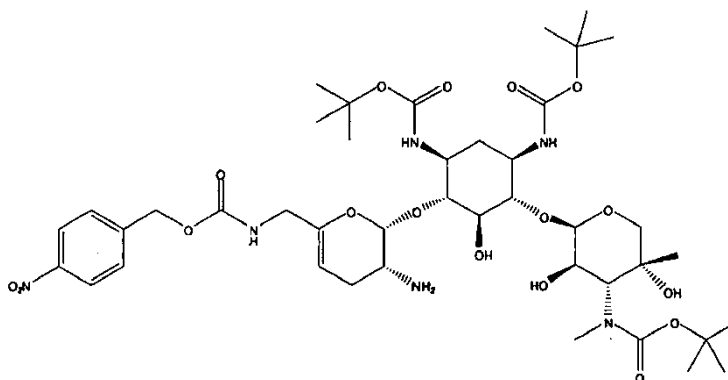
**6',2'-diPNZ-1,3,3''-triBoc-sisomicina**

A una solución en agitación de 6',2'-diPNZ-sisomicina (4,1 g, 5,09 mmol) en THF (70 ml) y metanol (70 ml) con el matraz colocado en un baño de agua se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,8 ml, 5,51 g, 25,5 mmol). Después de 2 horas, se añadieron glicina (1,9 g, 25,5 mmol), agua (70 ml) y carbonato sódico 1 M (15 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 12 horas. La mezcla se concentró para retirar el THF y el metanol y se añadió agua (100 ml) para suspender los sólidos. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar 6',2'-diPNZ-1,3,3''-triBoc-sisomicina (5,41 g, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Fr 0,15 (CHCl<sub>3</sub>:IPA al 5 % v/v, UV) MS *m/e* [M-Boc]<sup>+</sup> calc. 1006,5, encontrado 1006,4.

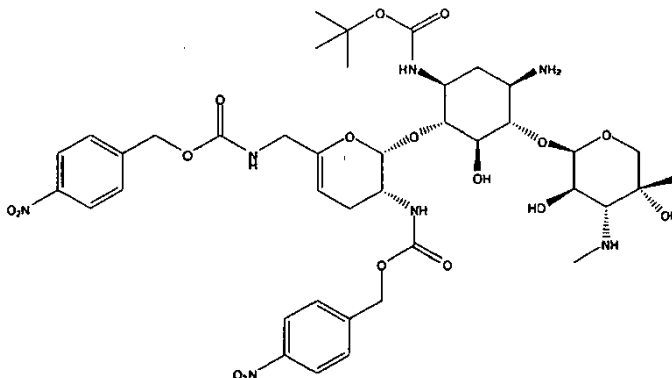
25

**1,3,3"-triBoc-sisomicina**

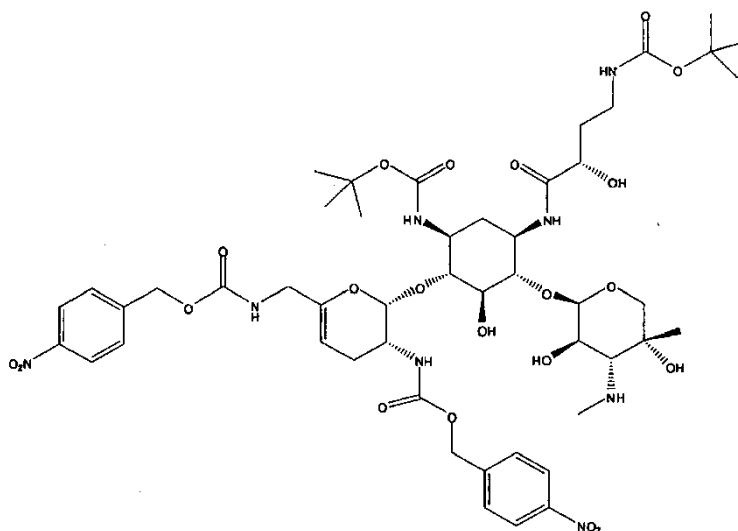
5 Se combinaron en un matraz 6',2'-diPNZ-1,3,3"-triBoc-sisomicina (4,84 g, 4,38 mmol) e hidrosulfito sódico (7,6 g, 44 mmol) con etanol (70 ml) y agua (70 ml). El matraz se equipó con un condensador y la mezcla se calentó a 60 °C durante 12 horas. Después, la mezcla se calentó a 65 °C durante tres horas más, seguido de refrigeración a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre NaOH 0,2 M y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un aceite. El aceite se trituró con éter y los sólidos se aislaron por filtración para dar 6',2'-di-PNZ-1,3,3"-triBoc-sisomicina (2,71 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Fr 0,23 (4:1 de IPA:CHCl<sub>3</sub>, con NH<sub>3</sub> al 2 %, UV, ninhidrina); MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 748,4, encontrado 748,3.

**6'-PNZ-1,3,3"-triBoc-sisomicina**

15 Se disolvió 1,3,3"-triBoc-sisomicina (8,5 g, 11,4 mmol) en metanol (212 ml), se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió trietilamina (1,75 ml, 12,5 mmol). Se añadió carbonato de 2,4-dioxo-3-azabicyclo[3,2,1]oct-6-en-3-il 4-nitrobencilo (4,08 g, 11,4 mmol) en forma de un sólido. Después de 1 hora, la reacción se concentró para dar un residuo, que se repartió entre éter/acetato de etilo (1:1 v/v) y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó una vez con ácido acético acuoso al 5 % para retirar el material de partida restante. Después, la fase orgánica se diluyó con 1/3 de volumen de hexano y se extrajo tres veces con ácido acético acuoso al 5 %. Estas tres últimas fases acuosas se combinaron, se salaron aproximadamente a una saturación del 10 % con NaCl y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Estas dos últimas fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron una vez con NaOH 1 M y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se trituró con éter/hexanos y los sólidos se aislaron por filtración para dar 6'-PNZ-1,3,3"-triBoc-sisomicina (6,2 g, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El material de partida que no había reaccionado en la fase acuosa inicial puede reciclarse simplemente por basificación de la solución, extracción en acetato de etilo, secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentración. MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 927,4, encontrado 927,4.

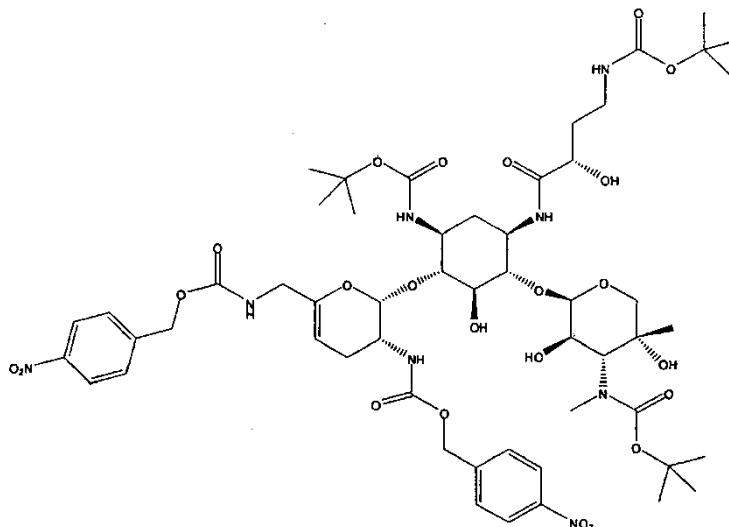
**6',2'-diPNZ-3-Boc-sisomicina**

Se disolvieron 6',2'-diPNZ-sisomicina (5,5 g, 6,8 mmol) y acetato de cinc (4,5 g, 20,4 mmol) en metanol (200 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió 2,4-dioxo-3-azabicyclo[3,2,1]oct-6-en-3-il carbonato de *tert*-butilo (1,9 g, 6,8 mmol, Boc-ONb) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió 2,4-dioxo-3-azabicyclo[3,2,1]oct-6-en-3-il carbonato de *tert*-butilo (500 mg, ~1,7 mmol) y la solución se agitó durante cuatro horas. Se añadió otra porción de 2,4-dioxo-3-azabicyclo[3,2,1]oct-6-en-3-il carbonato de *tert*-butilo (500 mg) y la reacción se agitó durante cuatro horas más. Después, la reacción se concentró para dar un aceite, que se repartió entre hidróxido de amonio concentrado (~12 M) y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase de acetato de etilo se lavó una vez con hidróxido de amonio conc. y agua y después se lavó dos veces con ácido acético acuoso al 5 % que estaba saturado al 20 % con NaCl. Después, la fase de acetato de etilo se diluyó con 20 % en volumen de hexanos y se extrajo con ácido acético acuoso al 5 %. La fase final de ácido acético se basificó con NaOH 6 M a pH >11 y se extrajo una vez con acetato de etilo recién preparado. La fase final de acetato de etilo se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo (16 ml) y se goteó en éter (200 ml) para precipitar el producto. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con éter para dar 6',2'-di-PNZ-3-Boc-sisomicina (3,82 g, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 906,4, encontrado 906,3.

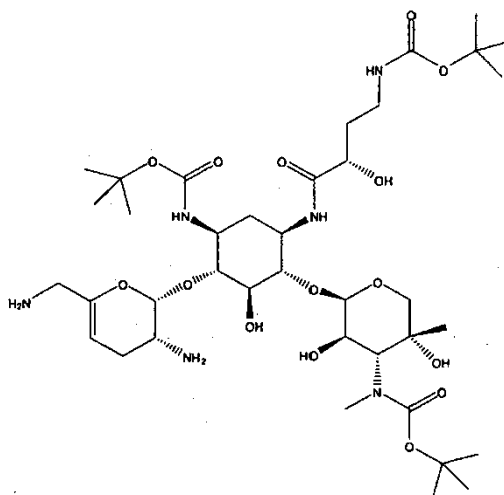
**6',2'-diPNZ-3-Boc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

A una solución en agitación de 6',2'-diPNZ-3-Boc-sisomicina (10,0 g, 11,0 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió ácido N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butírico (3,15 g, 14,4 mmol) y la reacción se enfrió a -40 °C y se agitó durante 30 min. Después, se añadió PyBOP (6,9 g, 13,2 mmol), seguido de DIPEA (7,7 ml, 40,4 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas a -40 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir 6',2'-diPNZ-3-Boc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina en forma de un sólido de color amarillo-naranja (67 % de pureza por HPLC), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



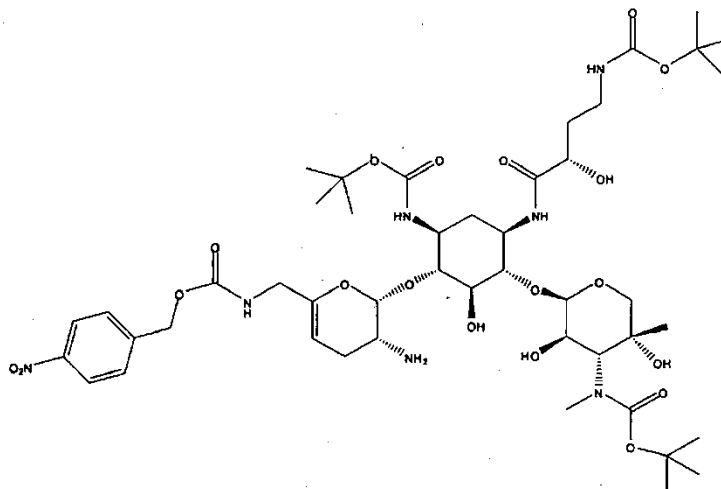
**6',2'-diPNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 A una solución en agitación de 6',2'-diPNZ-3-Boc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (11,0 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió N-metil morfolina (2,44 ml, 22,1 mmol), seguido de Boc-anhídrido (4,82 g, 22,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/diclorometano:metanol al 0-7 %) para producir la 6',2'-diPNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (10,47 g, 9,46 mmol, 86,0 % de rendimiento, anal. 85 % de pureza por HPLC): MS *m/e* [M+Na]<sup>+</sup> calc. 1229,5, encontrado 1229,4.

**3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10  
15  
20 A una solución en agitación de 6',2'-diPNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (10,5 g, 8,71 mmol) en EtOH (100 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml) se le añadió NaOH 1 M (34,8 ml, 34,8 mmol), seguido de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (12,1 g, 69,6 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. Después de la refrigeración, se formó un precipitado, que se retiró por filtración y se lavó con MeOH (25 ml). La retirada de los disolventes orgánicos por evaporación rotatoria se siguió por la adición de H<sub>2</sub>O (100 ml) y ácido acético (200 ml) para obtener una solución ácida (pH ~ 4), que se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). Después, la capa acuosa se basificó a pH 12 con NH<sub>4</sub>OH conc. (20 ml), se saló con NaCl (6,0 g) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar la 3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (4,78 g, 5,45 mmol, 62,6 % de rendimiento, MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 849,5, encontrado 849,3, [M+Na]<sup>+</sup> 871,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

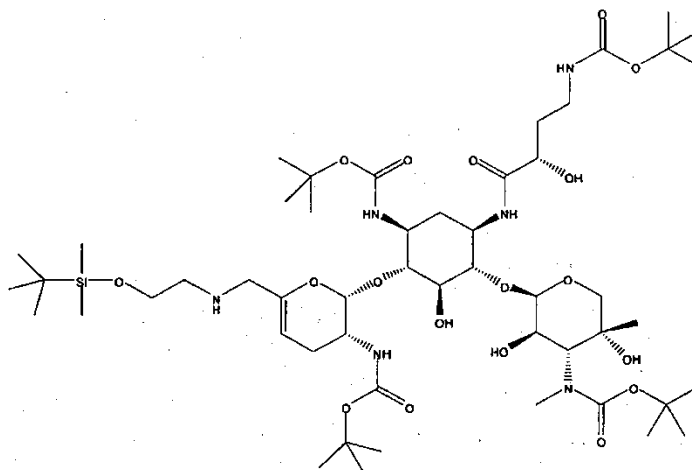
## 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



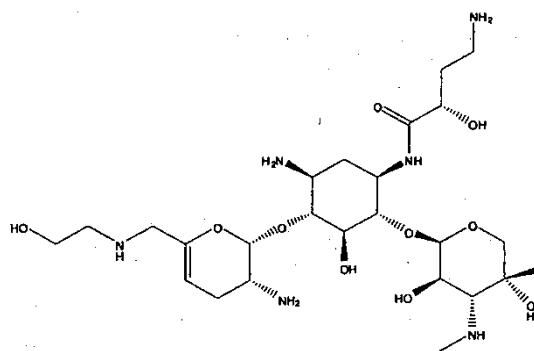
5 A una solución en agitación de 3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (4,78 g, 5,45 mmol) en MeOH (75 ml) se le añadió DIPEA (0,95 ml, 5,45 mmol), seguido de carbonato de (N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxil-imido)-4-nitrobencilo (HONB-PNZ, 1,75 g, 4,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La evaporación del disolvente dio un residuo oleoso, que se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml), y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (75 ml) y hexanos (50 ml). Después, la capa orgánica se extrajo con AcOH ac. al 5 % (100 ml) y la capa acuosa se separó, se saló con NaCl (3,0 g) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir la 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxibutiril)-sisomicina deseada (3,08 g, 3,32 mmol, 60,9 % de rendimiento; MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1028,5, encontrado 1028,3; HPLC 90,0 % de pureza), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Ejemplo 1

## 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

15 6'-(2-*terc*-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,10 g, 0,105 mmol) se trató con *terc*-butildimetilsililoxi acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-*terc*-butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1107,6, encontrado 1107,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

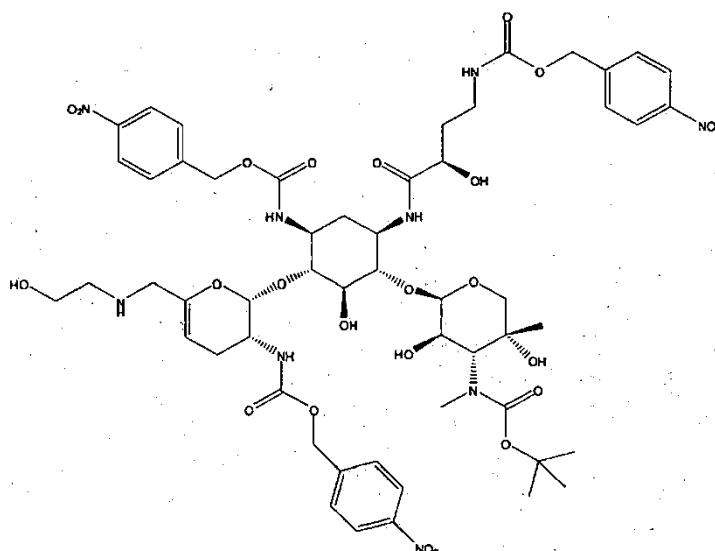


### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 6'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,105 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina: MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 593,3, encontrado 593,2,  $[M+Na]^+$  615,3; 97,5 % de pureza por CLND.

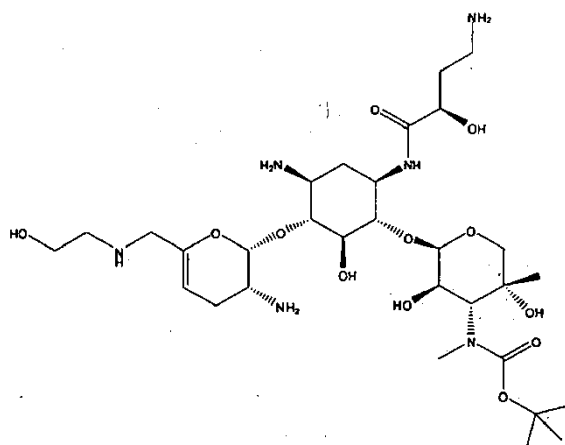
### Ejemplo 2

### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina



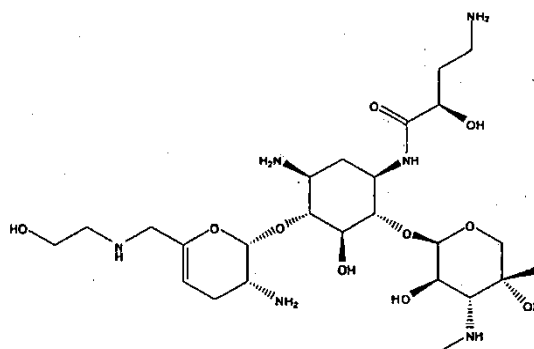
### 10 6'-(2-Hidroxi-etil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3"-Boc-sisomicina

15 A una solución en agitación de 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxibutiril)-3"-Boc-sisomicina (0,075 g, 0,063 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió dímero de glicolaldehído (0,015 g, 0,125 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, se añadió una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (0,070 g, 1,11 mmol) y AcOH (0,145 ml) en MeOH (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir la 6'-(2-hidroxi-etil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3"-Boc-sisomicina deseada (MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 1230,5, encontrado 1230,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



#### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina

5 6'-(2-Hidroxi-etil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxibutiril)-3''-Boc-sisomicina (0,063 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna A** para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,016 g, 0,023 mmol, 36,5 % de rendimiento).

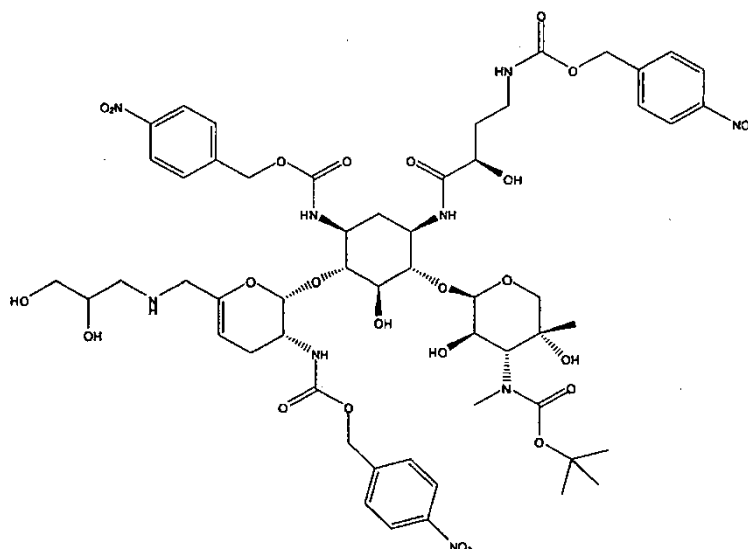


#### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina

10 Se trató 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,016 g, 0,023 mmol) con ácido trifluoroacético ac. al 90 % (0,5 ml) durante 25 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de H<sub>2</sub>O (5 ml) y la capa acuosa se liofilizó para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** para producir la 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxibutiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 593,3, encontrado 593,2, [M+Na]<sup>+</sup> 615,4; CLND: 98,2 % de pureza).

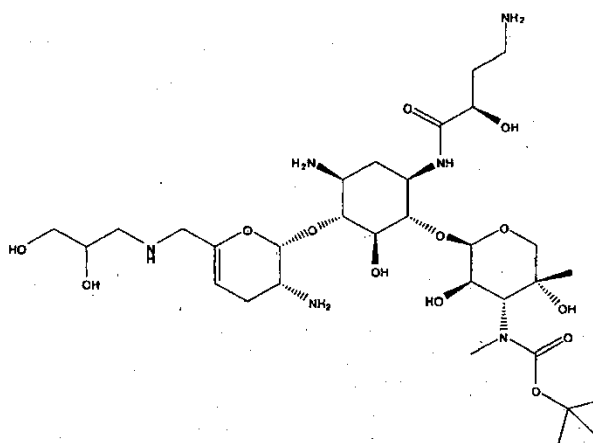
## Ejemplo 3

## 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina



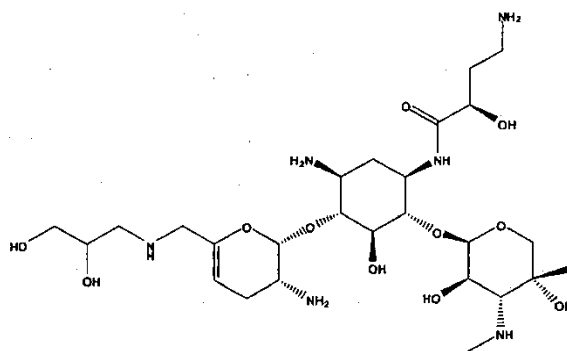
## 6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina

- 5 A una solución en agitación de 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxibutiril)-3''-Boc-sisomicina (0,075 g, 0,063 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió dímero de gliceraldehído (0,023 g, 0,126 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, se añadió una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (0,070 g, 1,11 mmol) y AcOH (0,145 ml) en MeOH (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir la 6'-(2-hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1260,5, encontrado 1260,3),  
 10 que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



## 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina

- 15 6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxibutiril)-3''-Boc-sisomicina (0,063 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna A** para producir 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,016 g, 0,022 mmol, 34,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 723,4, encontrado 723,3, [M+Na]<sup>+</sup> 745,4.

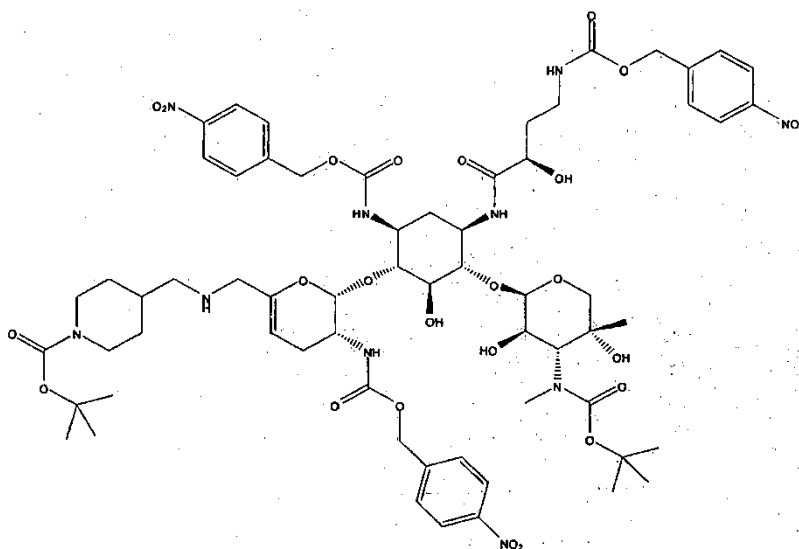


#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 Se trató 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,016 g, 0,022, mmol) con ácido trifluoroacético ac. al 90 % (0,5 ml) durante 25 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de H<sub>2</sub>O (5 ml) y la capa acuosa se liofilizó para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** para producir la 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 623,3, encontrado 623,3, [M+Na]<sup>+</sup> 645,4; CLND: 99,0 % de pureza).

#### Ejemplo 4

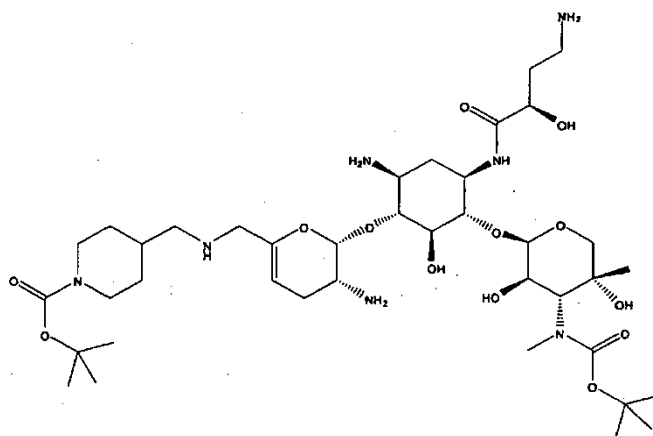
#### 6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina



10

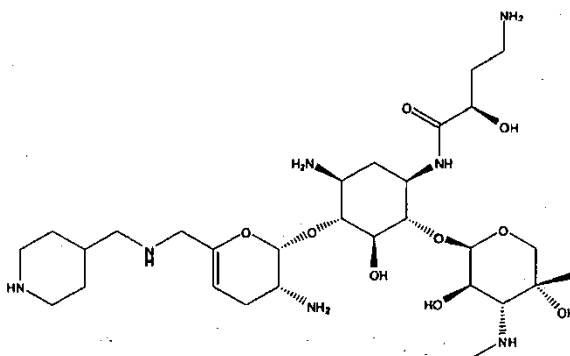
#### 6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc sisomicina

15 A una solución en agitación de 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,100 g, 0,084 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió N-Boc-piperidin-4-carboxaldehído (0,036 g, 0,168 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, se añadió una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (0,070 g, 1,11 mmol) y AcOH (0,145 ml) en MeOH (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna A** para producir la 6'-(metil-N-Boc-piperidin-4-il)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina deseada (0,037 g, 0,027 mmol, 32,1 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1383,6, encontrado 1383,4.



**6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina**

- 5 6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,037 g, 0,027 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna A** para producir 6'-(metil-N-Boc-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,005 g, 0,006 mmol, 22,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 846,5, encontrado 846,4, [M+Na]<sup>+</sup> 868,5.

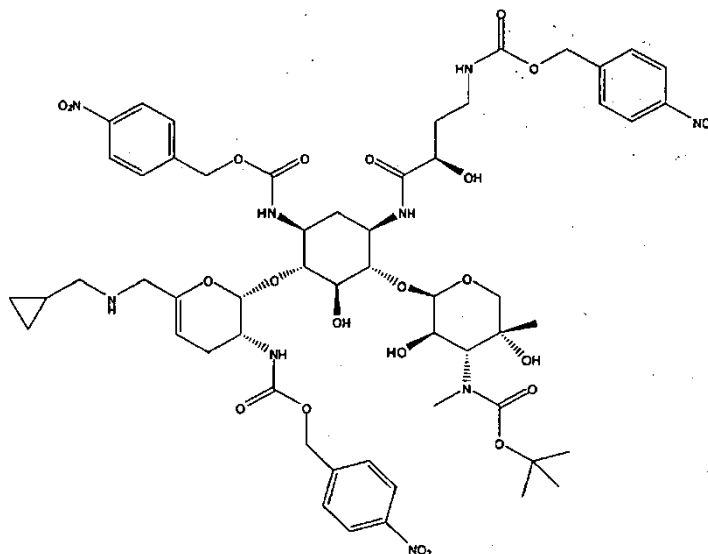


**6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

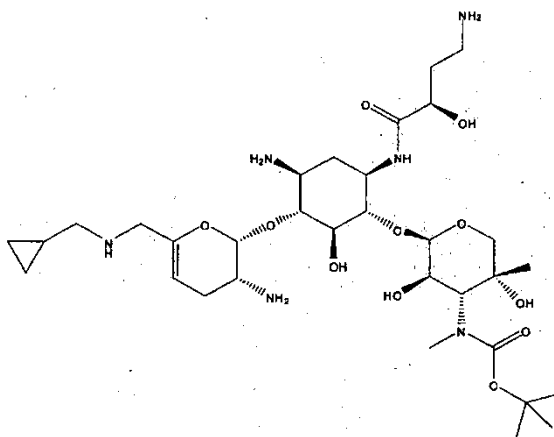
- 10 6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,015 g, 0,018 mmol) se trató con ácido trifluoroacético ac. al 90 % (0,5 ml) durante 25 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de H<sub>2</sub>O (5 ml) y la capa acuosa se liofilizó para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** para producir la 6'-(metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 646,4, encontrado 646,3, [M+Na]<sup>+</sup> 668,4; CLND: 99,2 % de pureza.

15

## Ejemplo 5

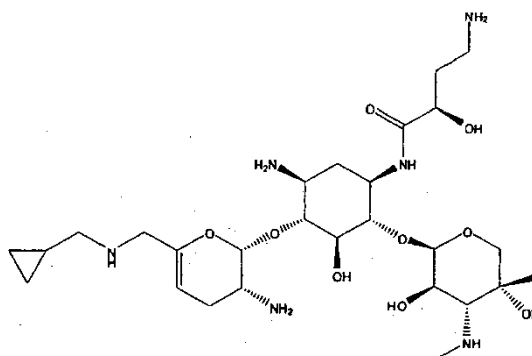
**6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina****6'-(Metil-ciclopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina**

- 5 A una solución en agitación de 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,100 g, 0,084 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió ciclopropano carboxaldehído (0,012 ml, 0,168 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, se añadió una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (0,070 g, 1,11 mmol) y AcOH (0,145 ml) en MeOH (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y se extrajo con H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir la 6'-(metilciclopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1240,5, encontrado 1240,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10

**6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina**

- 15 6'-(Metil-ciclopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,084 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir 6'-(metilciclopropil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 703,4, encontrado 703,3, [M+Na]<sup>+</sup> 725,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



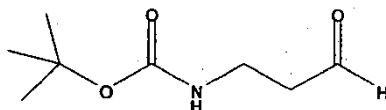


### 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina

Se trató 6'-(metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,084 mmol) con ácido trifluoroacético ac. al 90 % (0,5 ml) durante 25 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de H<sub>2</sub>O (5 ml), y la capa acuosa se liofilizó para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-columna A** para producir la 6'-(metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (0,0014 g, 0,0023 mmol, 2,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 603,4, encontrado 603,2, [M+Na]<sup>+</sup> 625,4; CLND: 98,3 % de pureza

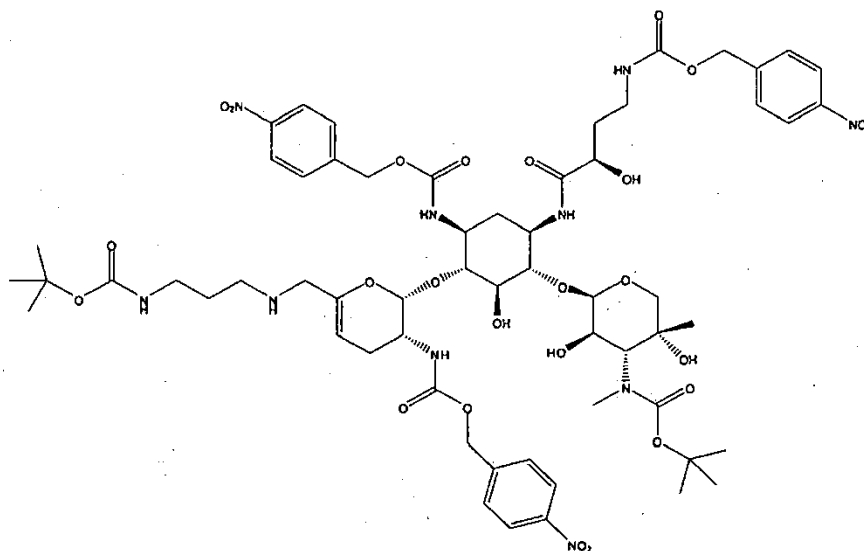
### Ejemplo 6

#### 6'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina



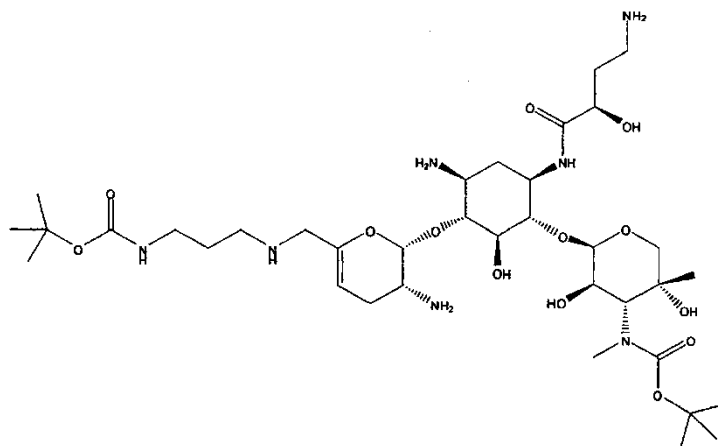
#### N-Boc-3-amino-propanal

A una solución en agitación de 3-(Boc-amino)-1-propanol (25 ml, 0,144 mol) en DCM saturado en agua (1,0 l) se le añadió reactivo de Dess-Martin (99,2 g, 233,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción después se diluyó con éter (1,0 l), seguido de una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (250 g) en NaHCO<sub>3</sub> al 80 % (450 g en 1,0 l de H<sub>2</sub>O). La reacción se agitó vigorosamente durante 30 minutos hasta que se formaron dos capas, siendo transparente la capa superior. La reacción se filtró para retirar los sólidos precipitados y la capa acuosa se extrajo con éter (1,0 l). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (1,0 l), H<sub>2</sub>O (1,0 l) y salmuera (1 l), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un aceite transparente. El aceite en bruto se disolvió en EtOAc:hexanos (1:1 v/v, 1,0 l) y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice para producir el N-Boc-3-amino-propanal deseado (21,7 g, 0,125 mol, 85,6 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,77 (s, 1 H, CHO), 4,85 (s a, 1 H, NH), 3,36-3,42 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,67 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,39 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

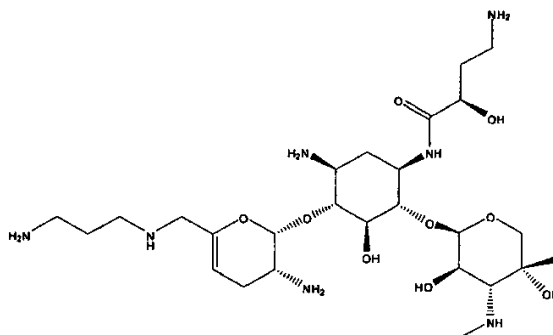


**6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina**

5 A una solución en agitación de 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,150 g, 0,126 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió N-Boc-propionaldehído (0,043 g, 0,252 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, se añadió una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (0,070 g, 1,11 mmol) y AcOH (0,145 ml) en MeOH (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir la 6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1343,5, encontrado 1343,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**10 6'-(N-Boc-3-amino-propil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina**

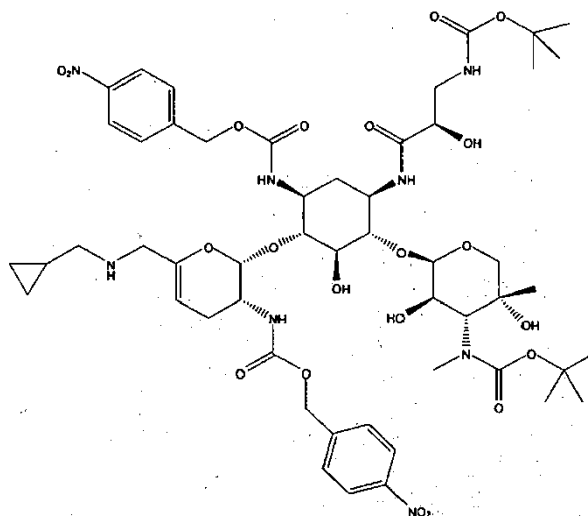
6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,126 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir 6'-(N-Boc-3-amino-propil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 806,5, encontrado 806,4, [M+Na]<sup>+</sup> 828,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



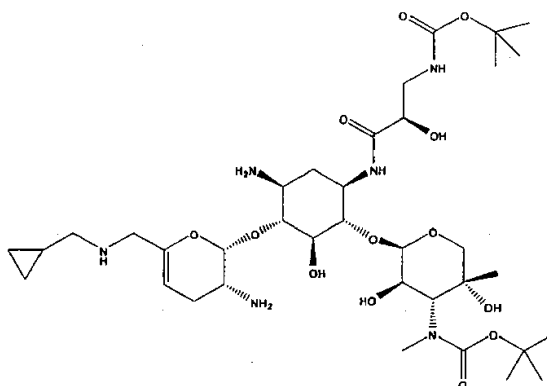
15 **6'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

20 Se trató 6'-(N-Boc-3-amino-propil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,126 mmol) con ácido trifluoroacético ac. al 90 % (0,5 ml) durante 25 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de H<sub>2</sub>O (5 ml), y la capa acuosa se liofilizó para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** para producir la 6'-(3-amino-propil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 606,4, encontrado 606,3; CLND: 99,4 % de pureza).

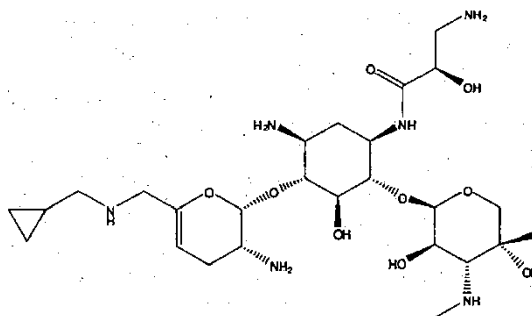
## Ejemplo 7

**6'-Metil-ciclopropil-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina****6'-Metil-ciclopropil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina**

- 5 El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,078 mmol) con ciclopropanocarboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-metilciclopropil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**10 6'-Metil-ciclopropil-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina**

La 6'-metilciclopropil-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina en bruto (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para producir 6'-metilciclopropil-1-(N-Boc-3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

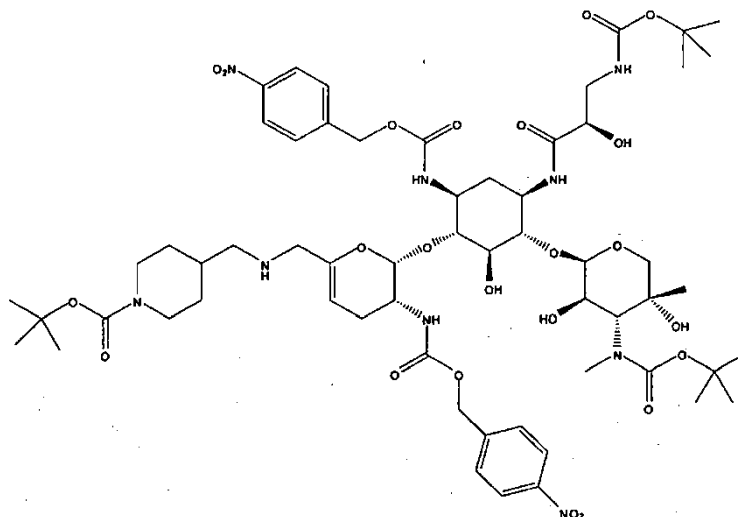
**15 6'-Metil-ciclopropil-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

6'-Metil-ciclopropil-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP

HPLC para producir la 6'-metilciclopropil-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 589,3, encontrado 589,3; 99,5 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 8

#### 6'-(Metil-piperidinil-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina

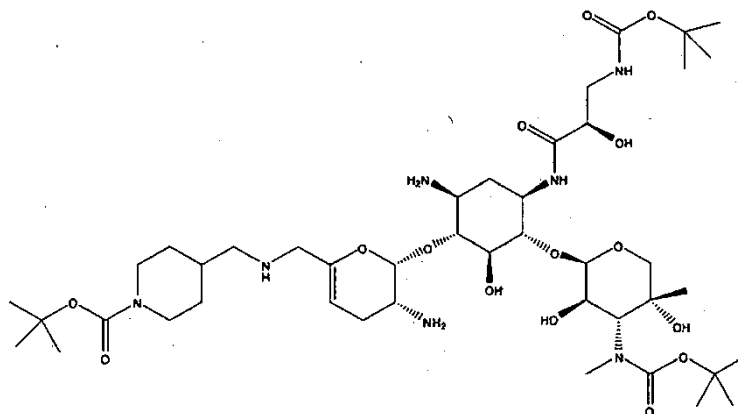


5

#### 6'-(Metil-N-Boc-piperidinil)-2',3-diPNZ-1-(N=Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina

El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,055 mmol) con N-Boc-piperidin-4-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-(metil-N-Boc-piperidinil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

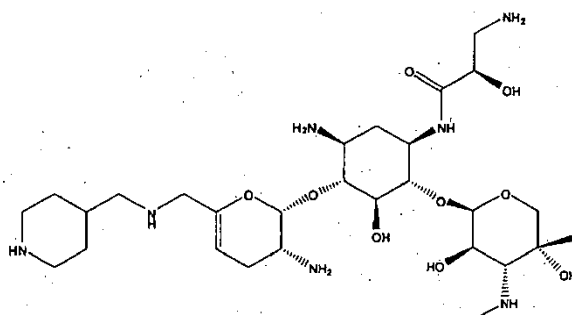
10



#### 6'-(Metil-N-Boc-piperidinil)-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina

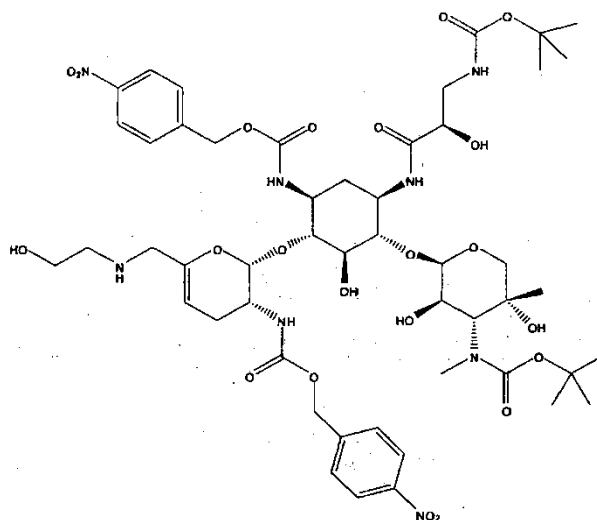
6'-(Metil-N-Boc-piperidinil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina (0,055 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir 6'-(metil-N-Boc-piperidinil)-1-(N-Boc-3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

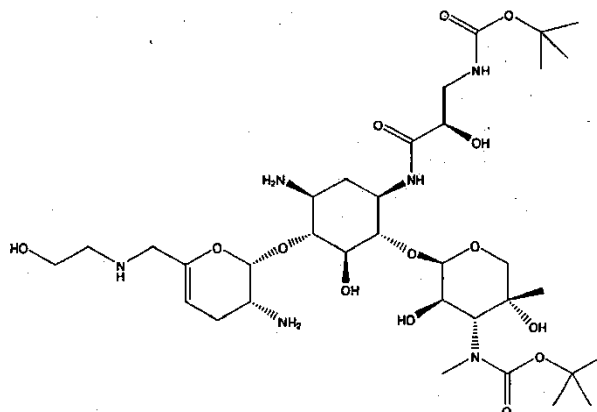


**6'-(Metil-piperidinil-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

- 5 6'-(Metil-N-Boc-piperidinil)-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina (0,055 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la 6'-(metilpiperidinil-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 632,4, encontrado 632,4; 99,0 % de pureza por CLND.

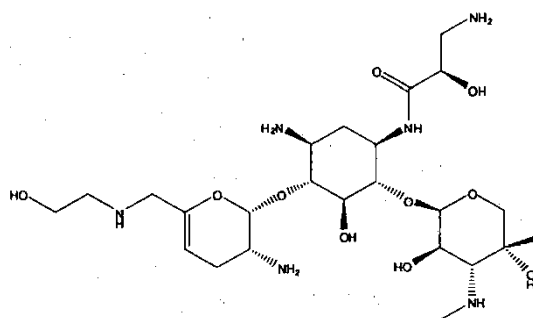
**Ejemplo 9****6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina****6'-(2-Hidroxi-etil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina**

- 10 El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3"-Boc-sisomicina (0,055 mmol) con dímero de glicolaldehído y AcOH (0,005 ml) siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-(2-hidroxi-etil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



- 15 **6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina**

6'-(2-Hidroxi-etil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina (0,055 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 779,4, encontrado 779,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

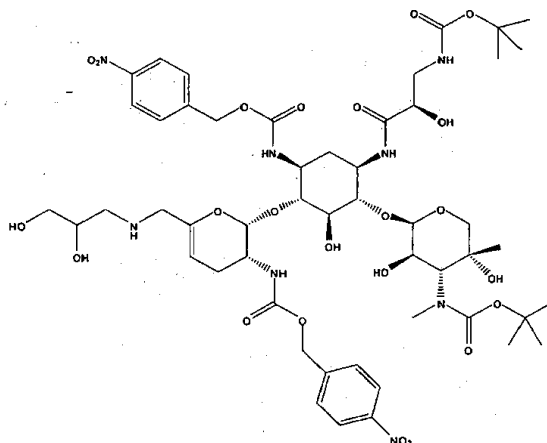


#### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina

5 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina (0,055 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina: MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 579,3, encontrado 579,3; 99,0 % de pureza por CLND.

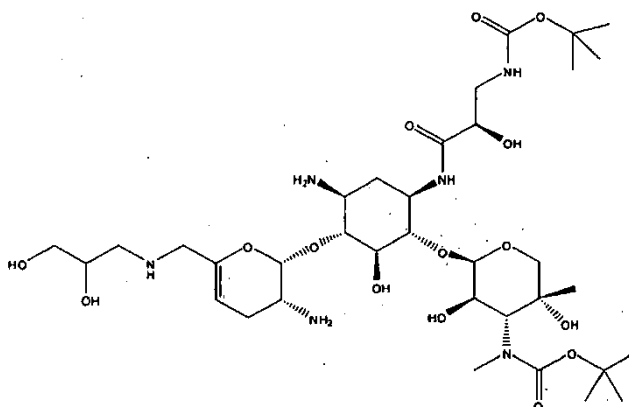
#### Ejemplo 10

#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina



#### 10 6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina

El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,078 mmol) con dímero de gliceraldehído y AcOH (0,005 ml) siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-(2-hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

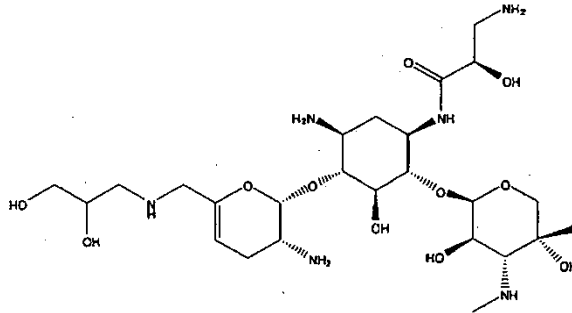


15

#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina

6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina (MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 809,4, encontrado 809,4), que se llevó a la siguiente etapa

sin purificación adicional.

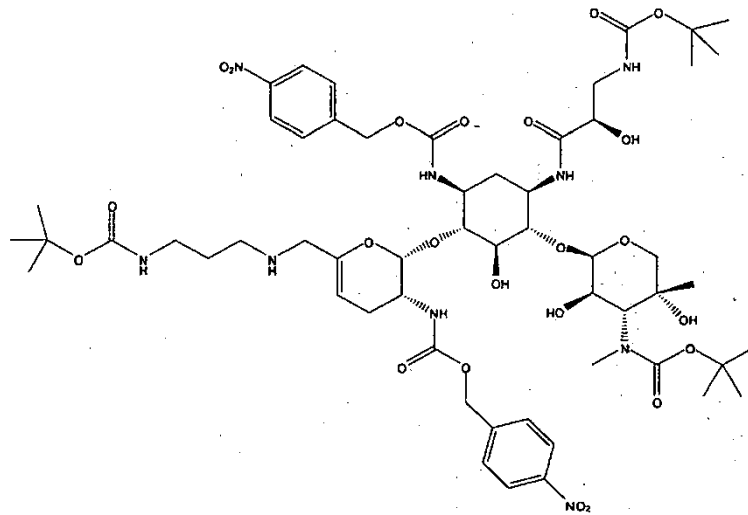


**6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

5 **6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina** (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la **6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina** deseada: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 609,3, encontrado 609,2, [M+Na]<sup>+</sup> 631,2; 98,2 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 11**

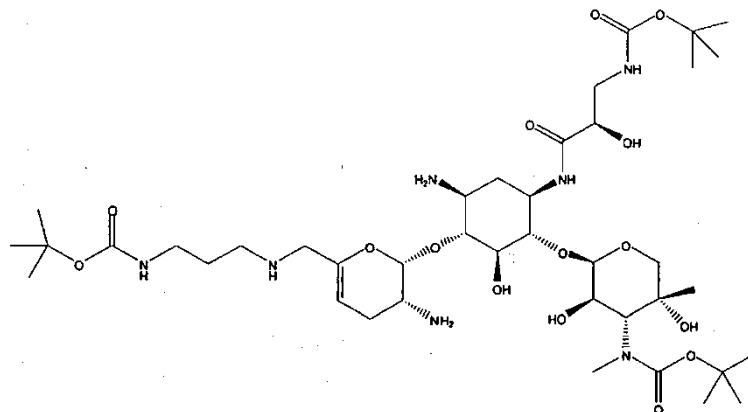
**6'-(3-Amino-propil)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina**



10

**6'-(N-Boc-3-aminopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina**

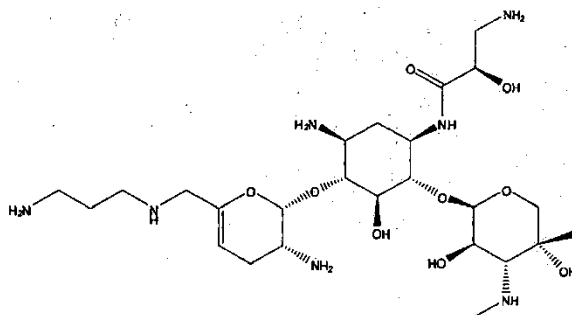
15 El tratamiento de **2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina** (0,078 mmol) con **N-Boc-3-amino-propionaldehído** siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la **6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina** correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(N-Boc-3-aminopropil)-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina**

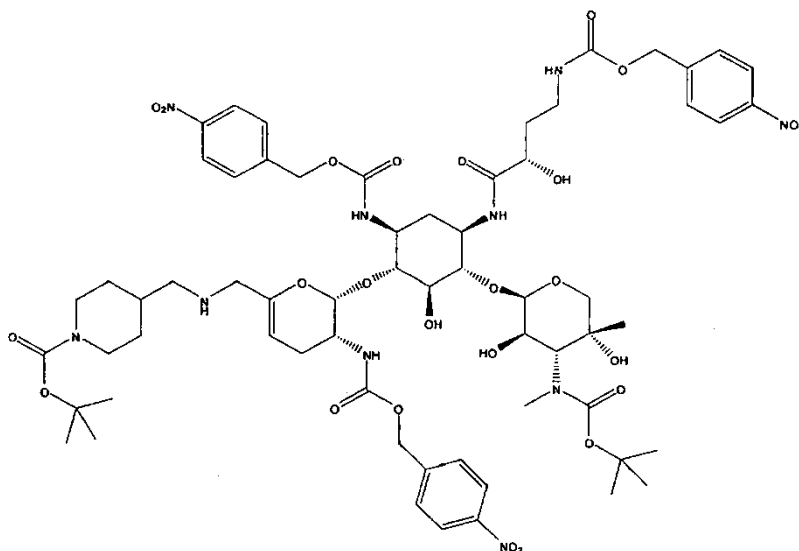
6'-(N-Boc-3-aminopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir 6'-(N-Boc-3-aminopropil)-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina (MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc 892,5, encontrado 892,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

**6'-(3-Amino-propil)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

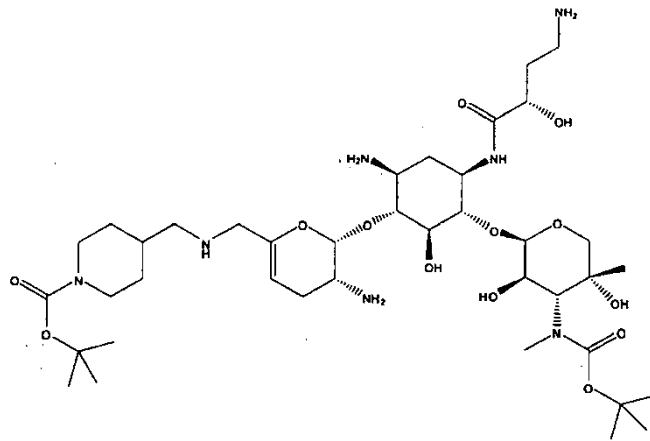
6'-(N-Boc-3-amino-propil)-1-(N-Boc-3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-3"-Boc sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** y purificación por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la 6'-(3-aminopropil)-1-(3-amino-2(R)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada: MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 593,4, encontrado 593,3,  $[M+Na]^+$  614,3; 92,8 % de pureza por CLND.

10

**Ejemplo 12****6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****15 6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3"-Boc sisomicina**

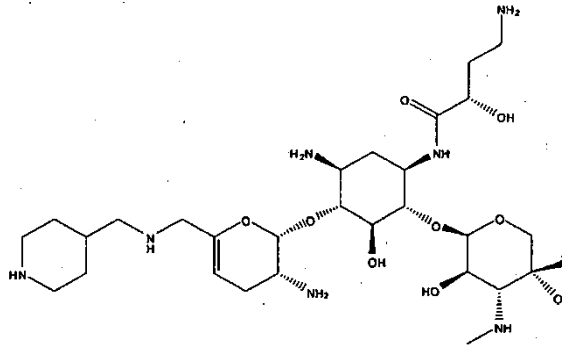
El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3"-Boc-sisomicina (0,17 mmol) con N-Boc-piperidin-4-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-(metil-N-Boc-piperidin-4-il)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3"-Boc sisomicina correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.





**6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina**

5 6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,17 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir 6'-(metil-N-Boc-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 846,5, encontrado 846,4.

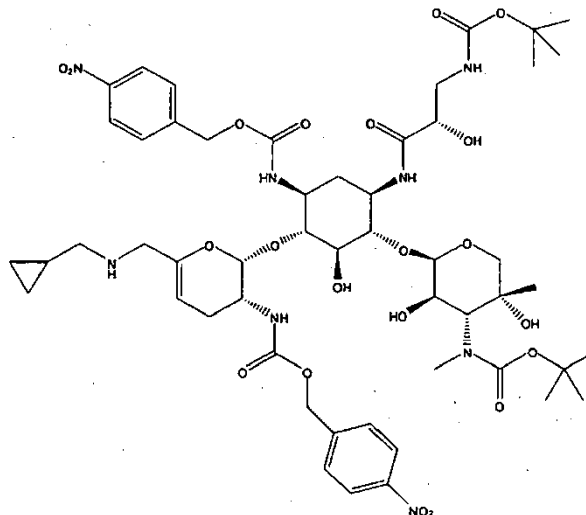


**6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,17 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la 6'-(metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 646,4, encontrado 646,3, [M+Na]<sup>+</sup> 668,4; 97,8 % de pureza por CLND.

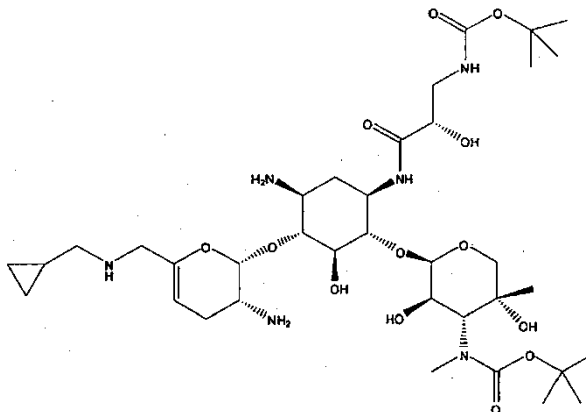
**Ejemplo 13**

**6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

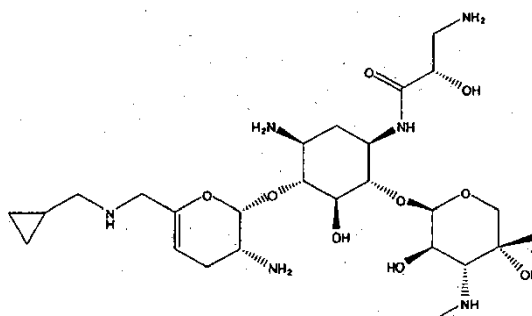


**6'-(Metil-ciclopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina**

5 El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,078 mmol) con ciclopropanocarboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-(metil-ciclopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1147,5, encontrado 1147,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(Metil-ciclopropil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina**

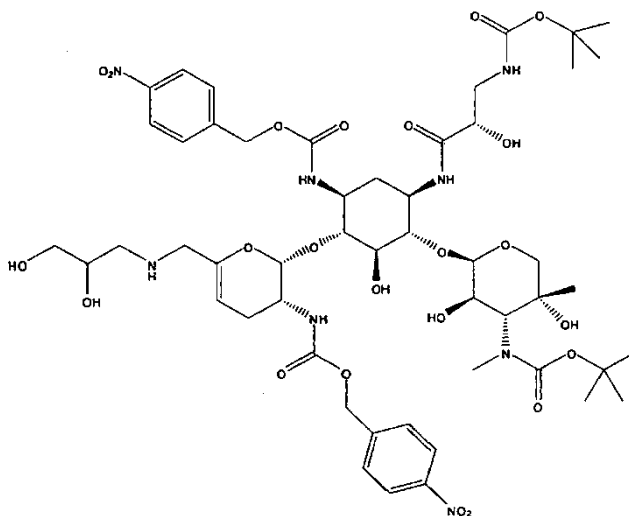
10 6'-(Metil-ciclopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para producir 6'-(metil-ciclopropil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 789,4, encontrado 789,4, [M+Na]<sup>+</sup> 811,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

15 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la 6'-(metil-ciclopropil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (0,0008 g, 0,0014 mmol, 1,8 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 589,3, encontrado 589,3, [M+Na]<sup>+</sup> 611,4; 98,9 % de pureza por CLND.

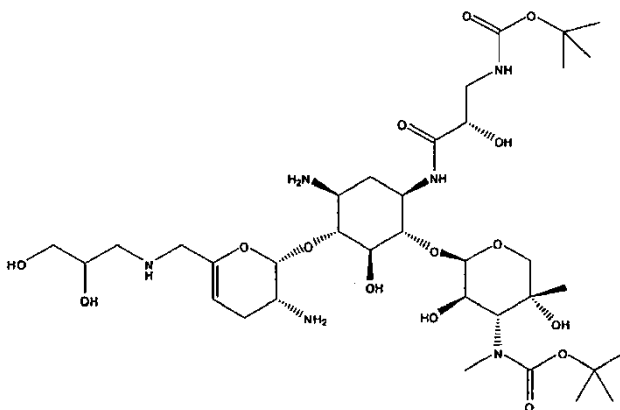
## Ejemplo 14

## 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



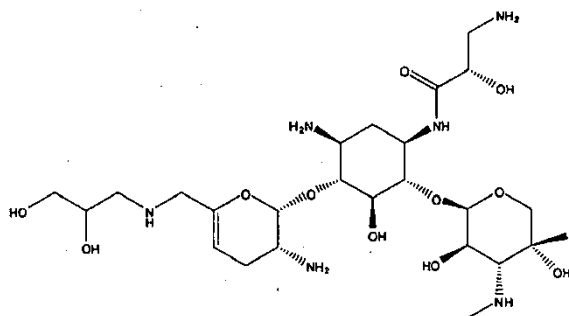
## 6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

- 5 El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,078 mmol) con dímero de gliceraldehído y AcOH (0,005 ml) siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-(2-hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina correspondiente (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1167,5, encontrado 1167,3, [M+Na]<sup>+</sup> 1189,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



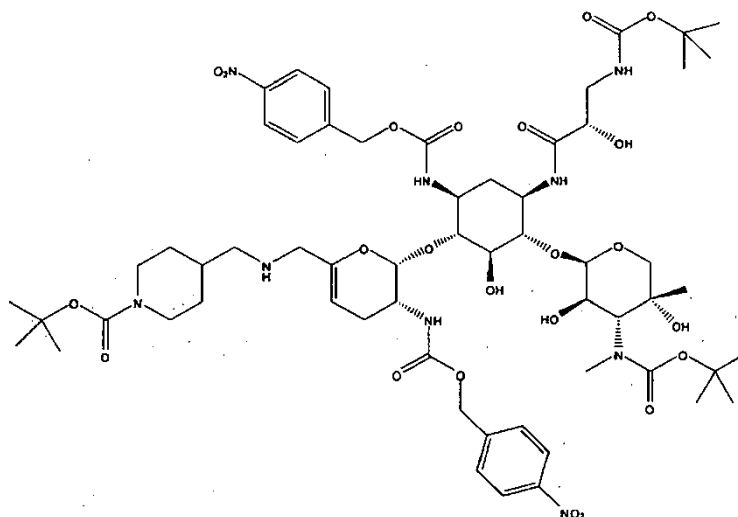
## 10 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 809,4, encontrado 809,3, [M+Na]<sup>+</sup> 831,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

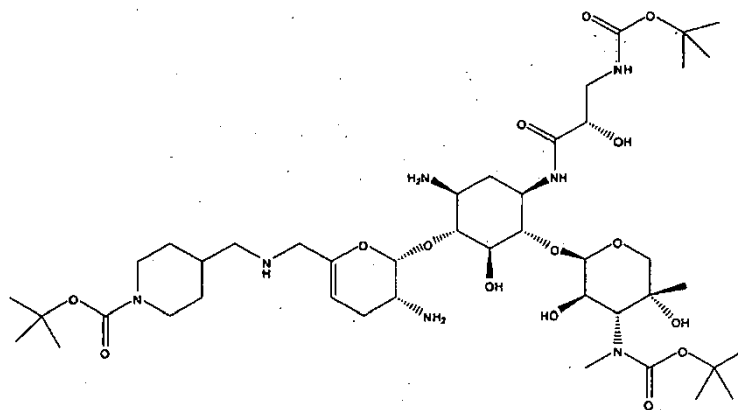


**6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(S)hidroxi-propionil)-sisomicina**

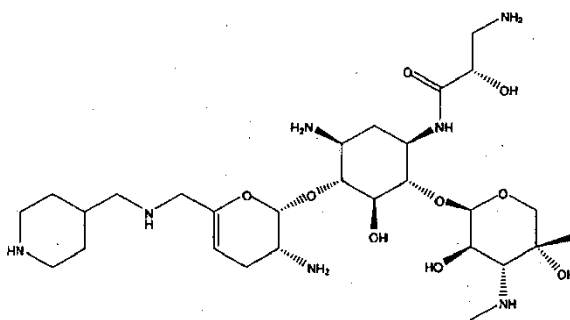
5 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (0,00137 g, 0,0022 mmol, 2,8 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 609,3, encontrado 609,3, [M+Na]<sup>+</sup> 631,4; 97,9 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 15****6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**10 **6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina**

El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,082 mmol) con N-Boc-piperidin-4-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B**, seguido de purificación por el **Método 2-Columna A** de RP HPLC dio la 6'-(metil-N-Boc-piperidin-4-il)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina correspondiente (0,021 g, 0,017 mmol, 20,7 %): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1290,6, encontrado 1290,3, [M+Na]<sup>+</sup> 1312,5).

**6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina**

20 6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,021 g, 0,017 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 6'-(metil-N-Boc-piperidin-4-il)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 932,5, encontrado 932,4, [M+Na]<sup>+</sup> 954,5), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

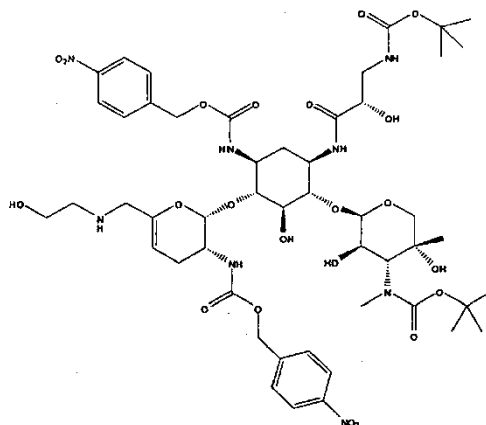


### 6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

5 6'-(Metil-N-Boc-piperidin-4-il)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,017 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la 6'-(metil-piperidin-4-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina deseada (0,003 g, 0,0047 mmol, 27,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 632,4, encontrado 632,3, [M+Na]<sup>+</sup> 654,4; 96,9 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 16

### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

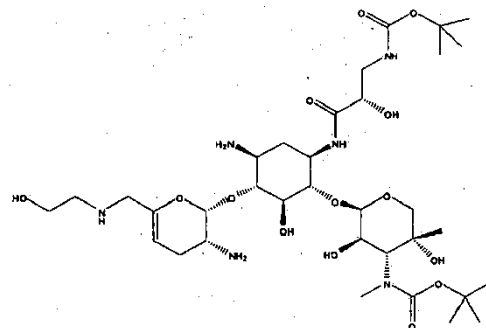


10

### 6'-(2-Hidroxi-etil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

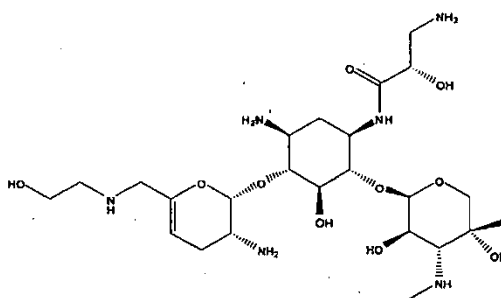
El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,5 g, 0,41 mmol) con dímero de glicolaldehído y AcOH (0,005 ml) siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio 6'-(2-hidroxi-etil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+Na]<sup>+</sup> calc. 1159,5, encontrado 1159,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional

15



### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

20 La mezcla en bruto de 6'-(2-hidroxi-etil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 779,4, encontrado 779,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

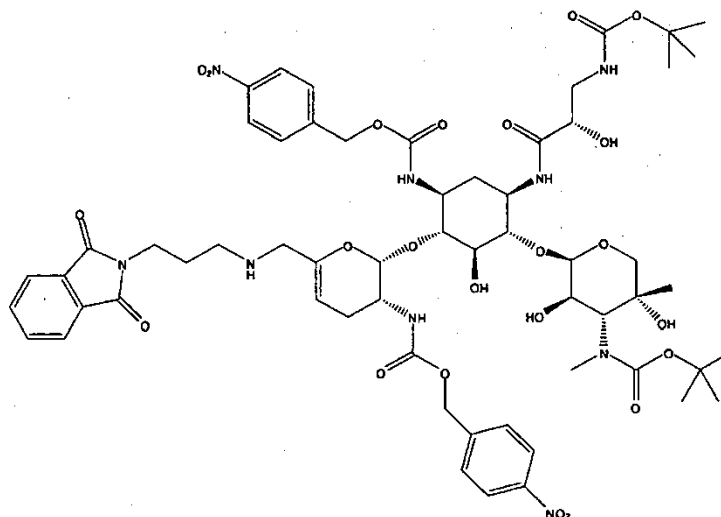


#### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

5 La mezcla en bruto de 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir :6'-(2-hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,0142 g, 0,0245 mmol, 5,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 579,3, encontrado 579,2, [M+Na]<sup>+</sup> 601,3; 94,5 % de pureza por CLND.

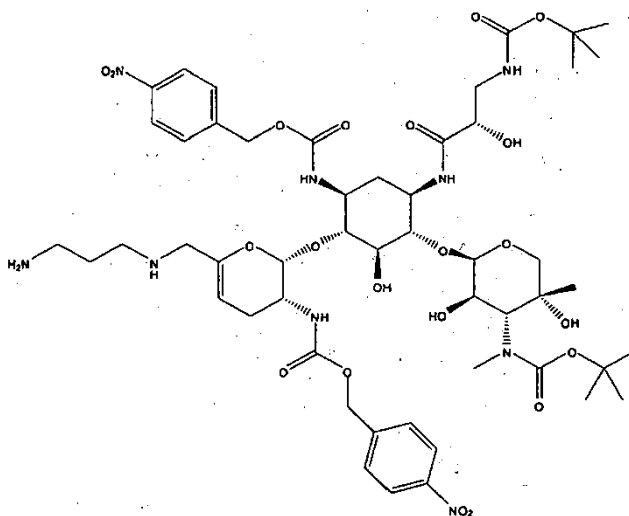
#### Ejemplo 17

#### 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina



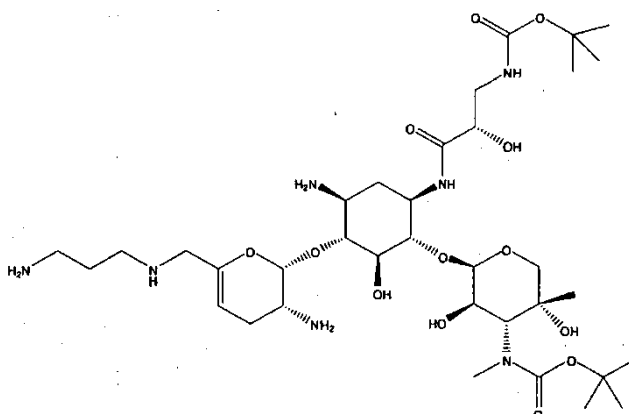
#### 10 6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

15 A una solución de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,176 g, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron 3-ftalimido-propionaldehído (0,06 g, 0,29 mmol) y Tamices Moleculares de 3 Å (15-20), y la reacción se agitó durante 2 horas. Después, se añadió una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (0,018 g, 0,29 mmol) en MeOH (4 ml) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con ETOAc (5 ml) y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (3 ml) y salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir 6'-(N-ftalimido-3-aminopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1280,5, encontrado 1280,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



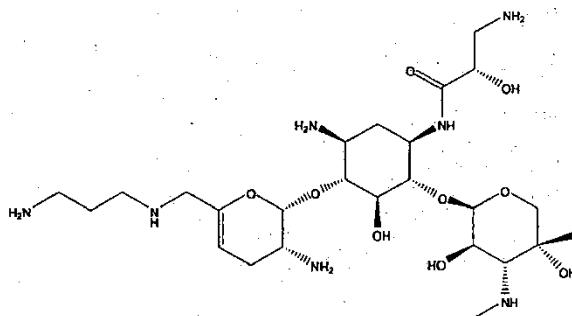
### 6'-(3-Amino-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina

- 5 6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,15 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para la retirada de ftalimido para producir 6'-(3-amino-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1150,5, encontrado 1150,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



### 6'-(3-Amino-propil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

- 10 6'-(3-Amino-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,15 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 6'-(3-amino-propil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 792,5, encontrado 792,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



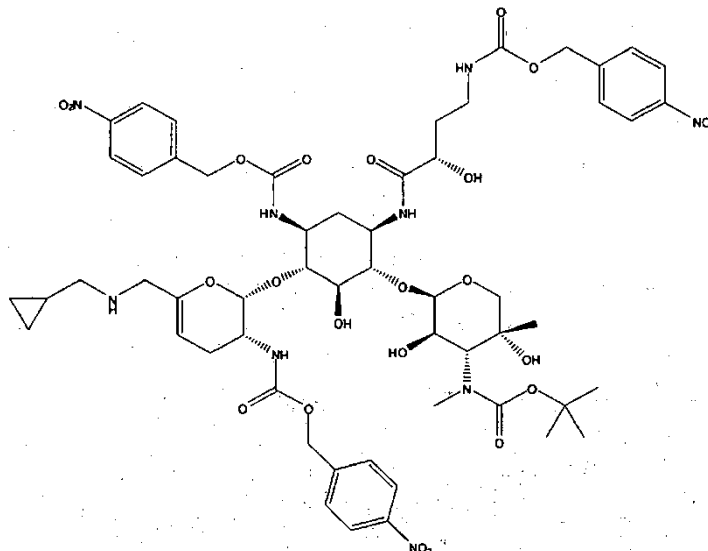
### 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

- 15 6'-(3-Amino-propil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,15 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la 6'-(3-amino-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (0,0021 g, 0,0034 mmol, 2,3 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 592,4, encontrado 592,2, [M+Na]<sup>+</sup> 614,3; 91,6 % de pureza por

CLND.

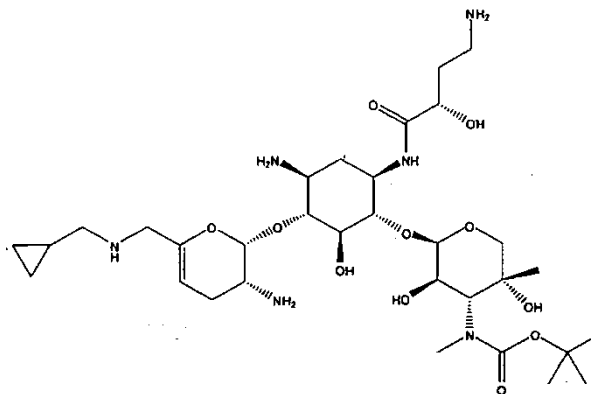
## Ejemplo 18

## 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



## 5 6'-(Metil-ciclopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina

El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,084 mmol) con ciclopropanocarboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-(metil-ciclopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1240,5, encontrado 1240,4, [M+Na]<sup>+</sup> 1262,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



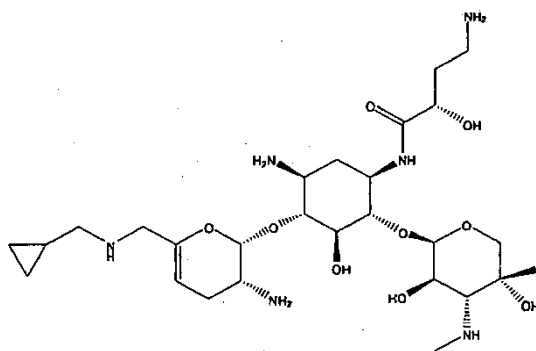
10

## 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina

6'-(Metil-ciclopropil)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,084 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir 6'-(metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 703,4, encontrado 703,3, [M+Na]<sup>+</sup> 725,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15



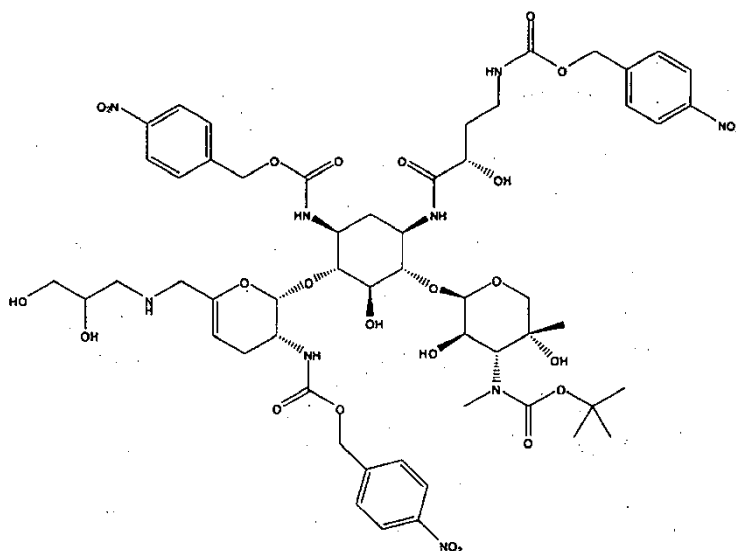


#### 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 Se trató 6'-(metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,084 mmol) con ácido trifluoroacético ac. al 90 % (0,5 ml) durante 25 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de H<sub>2</sub>O (5 ml) y la capa acuosa se liofilizó para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** para producir la 6'-(metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 603,4, encontrado 603,2, [M+Na]<sup>+</sup> 625,4; 98,3 % de pureza por CLND).

#### Ejemplo 19

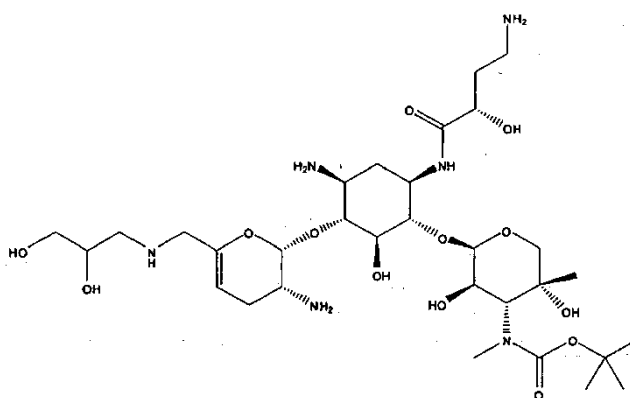
#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



10

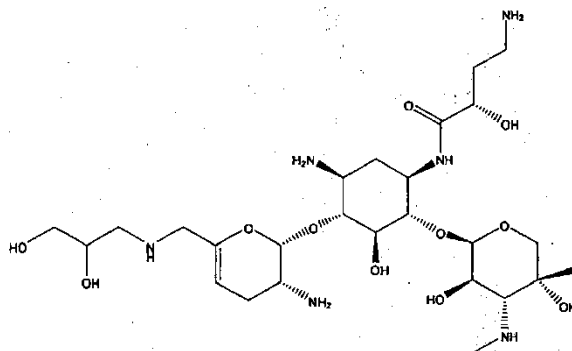
#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-'amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina

15 A una solución en agitación de sal del ácido trifluoroacético de 2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,110 g, 0,085 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (0,019 ml, 0,11 mmol), seguido de dímero de gliceraldehído (0,032 g, 0,17 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, se añadió una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (0,070 g, 1,11 mmol) y AcOH (0,145 ml) en MeOH (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo con H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir la 6'-(2-hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1260,5, encontrado 1260,3.



#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina

5 6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3-diPNZ-1-(N-PNZ-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,085 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 2-Columna A** para producir 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,009 g, 0,011 mmol, 13,4 % de rendimiento). MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 723,4, encontrado 723,3.

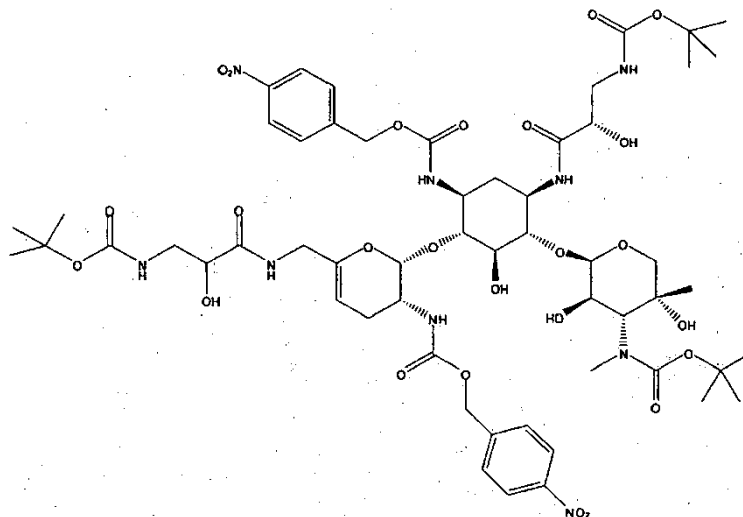


#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

10 Se trató 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-3''-Boc-sisomicina (0,009 g, 0,011 mmol) con ácido trifluoroacético ac. al 90 % (0,5 ml) durante 25 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de H<sub>2</sub>O (5 ml) y la capa acuosa se liofilizó para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** para producir la 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 623,3, encontrado 623,3, [M+Na]<sup>+</sup> 645,4; CLND: 96,6 % de pureza.

#### Ejemplo 20

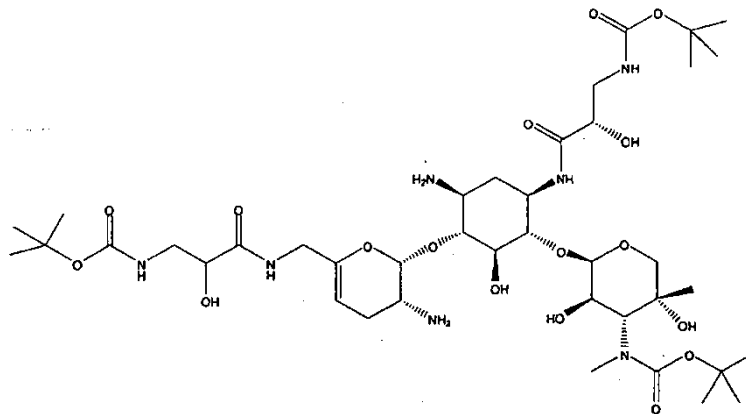
15 6'-(3-Amino-2-hidroxi-propionil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



**6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina**

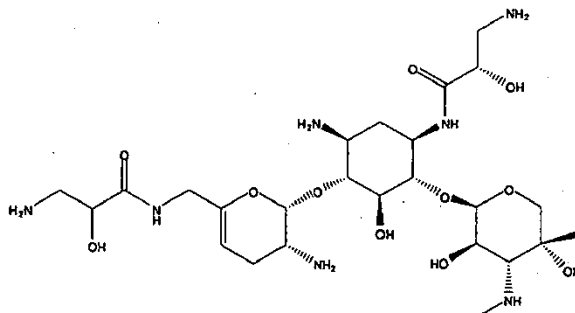
El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,078 mmol) con ácido N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propiónico siguiendo el **Procedimiento 4-Método A** dio la 6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina correspondiente (MS *m/e* [M+Na]<sup>+</sup> calc. 1302,5, encontrado 1302,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

**6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina**

6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 922,5, encontrado 922,3, [M+Na]<sup>+</sup> 944,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

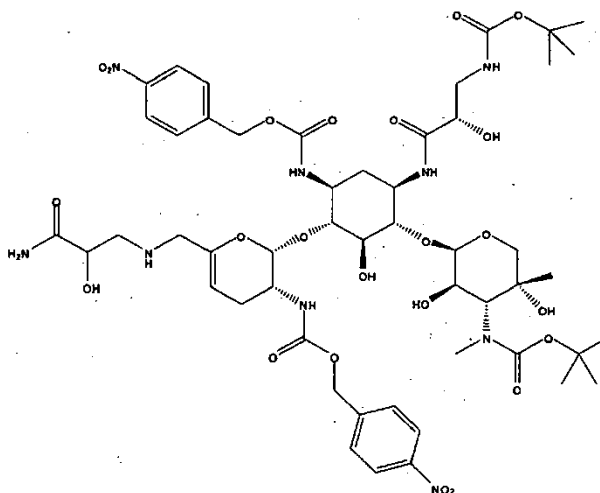
**6'-(3-Amino-2-hidroxi-propionil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la 6'-(3-amino-2-hidroxi-propionil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (0,0076 g, 0,012 mmol, 15,4 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 622,3, encontrado 622,3, [M+Na]<sup>+</sup> 644,4; 99,5 % de pureza por CLND.

15

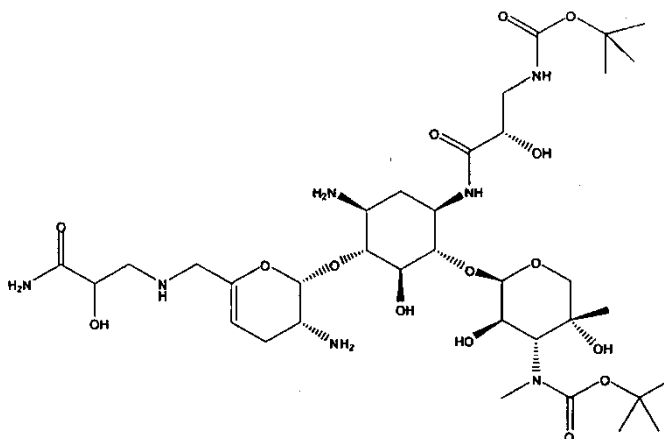
## Ejemplo 21

## 6'-(2-Hidroxi-3-propionamida)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



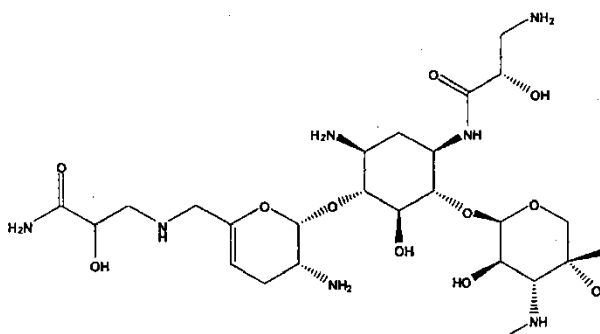
## 6'-(2-Hidroxi-3-propionamida)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

- 5 El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,15 mmol) con glicidamida siguiendo el **Procedimiento 5** dio 6'-(2-hidroxi-3-propionamida)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 1180,5, encontrado 1180,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



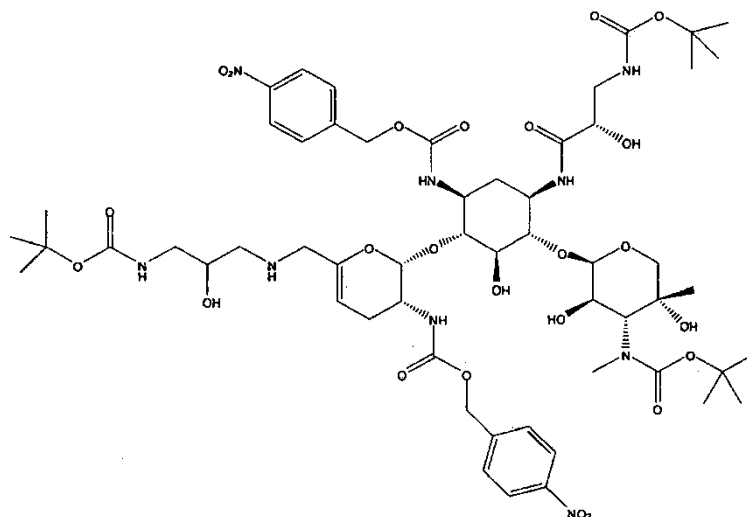
## 10 6'-(2-Hidroxi-3-propionamida)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina

La mezcla en bruto de 6'-(2-hidroxi-3-propionamida)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 6'-(2-hidroxi-3-propionamida)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 822,4, encontrado 822,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

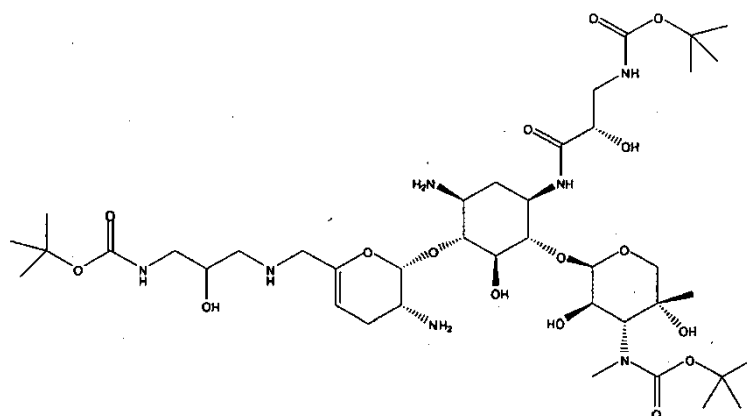


**6'-(2-Hidroxi-3-propionamida)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

La mezcla en bruto de 6'-(2-hidroxi-3-propionamida)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc, seguido de purificación por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir: 6'-(2-hidroxi-3-propionamida)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0093 g, 0,015 mmol, 10 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 622,3, encontrado 622,2, [M+Na]<sup>+</sup> 644,3; 96,2 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 22****6'-(3-Amino-2-hidroxi-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina****10 6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina**

El tratamiento de 2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,15 mmol) con N-Boc-oxiran-2-il-metanamina siguiendo el **Procedimiento 5** dio la 6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina correspondiente (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1266,6, encontrado 1266,7), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

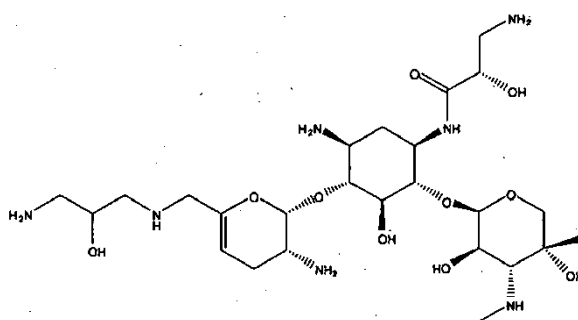


15

**6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina**

6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propil)-2',3-diPNZ-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,15 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 908,5, encontrado 908,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

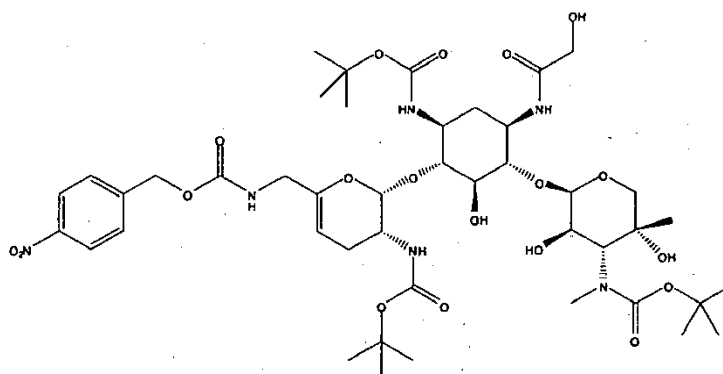


#### 6'-(3-Amino-2-hidroxi-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

5 6'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propil)-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-3''-Boc-sisomicina (0,15 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc, seguido de purificación por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(3-amino-2-hidroxi-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0044 g, 0,0072 mmol, 4,8 % de rendimiento):MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 608,3, encontrado 608,2, [M+Na]<sup>+</sup> 630,3; 91 % de pureza por CLND.

#### Ejemplo 23

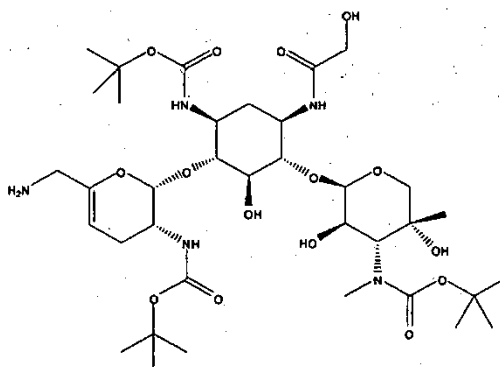
#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina



10

#### 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

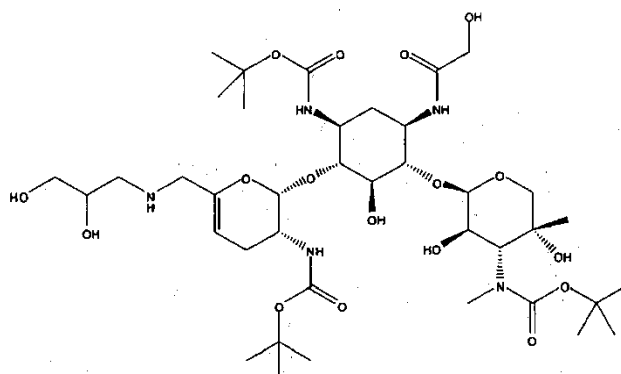
El tratamiento de 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-sisomicina (0,075 g, 0,081 mmol) con ácido glicólico siguiendo el **Procedimiento 4-Método B** dio la 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 985,5, encontrado 985,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



15

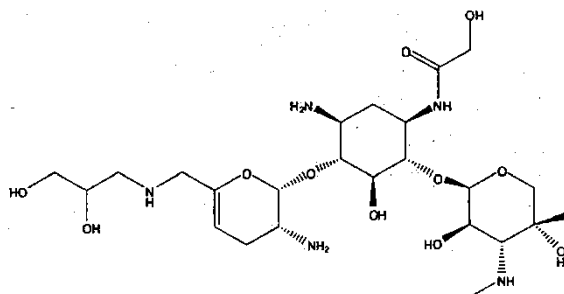
#### 2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 806,4, encontrado 806,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con DL-gliceraldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-hidroxi-propanol)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 880,5, encontrado 880,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

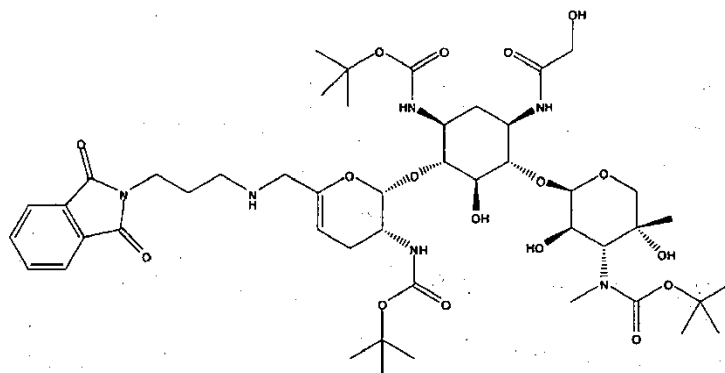


#### 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

6'-(2-hidroxi-propanol)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0058 g, 0,010 mmol, 12,3 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 580,3, encontrado 580,6; 89,3 % de pureza por CLND.

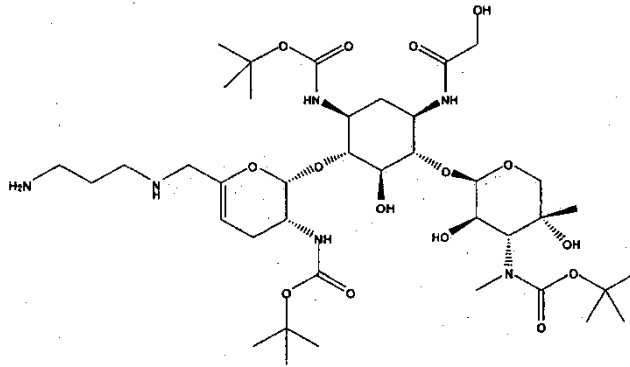
#### Ejemplo 24

#### 6'-(3-Amino-propil)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina



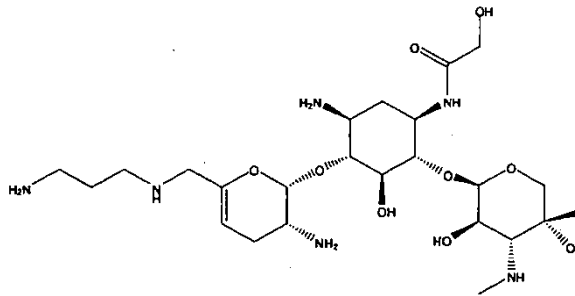
#### 15 6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-ftalimido-propionaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 993,5, encontrado 993,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



#### 6'-(3-Amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

5 6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para desprotección de ftalamido para producir 6'-(3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 863,5, encontrado 864,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

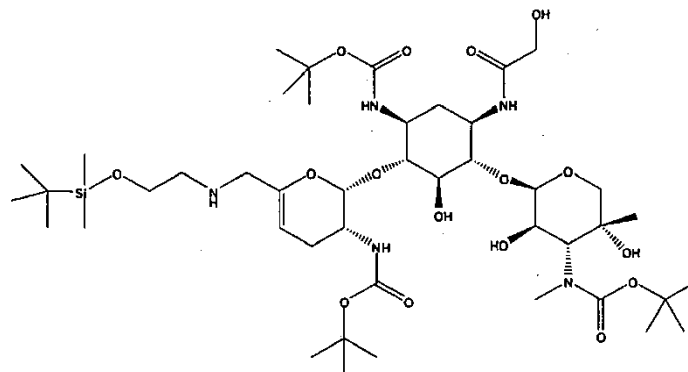


#### 6'-(3-Amino-propil)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

10 6'-(3-Amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(3-amino-propil)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0035 g, 0,0062 mmol, 7,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 563,3, encontrado 563,2; 88,9 % de pureza por CLND.

#### Ejemplo 25

#### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

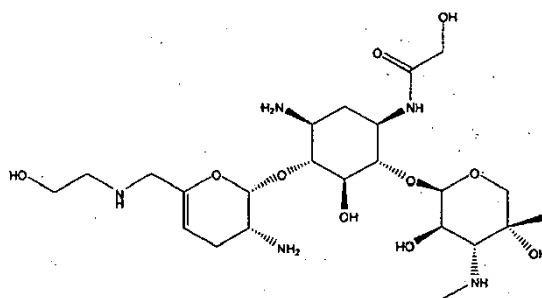


15

#### 6'-(2-terc-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

20 2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con *terc*-butil-dimetilsililoxi-acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-terc-butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 964,6, encontrado 964,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional



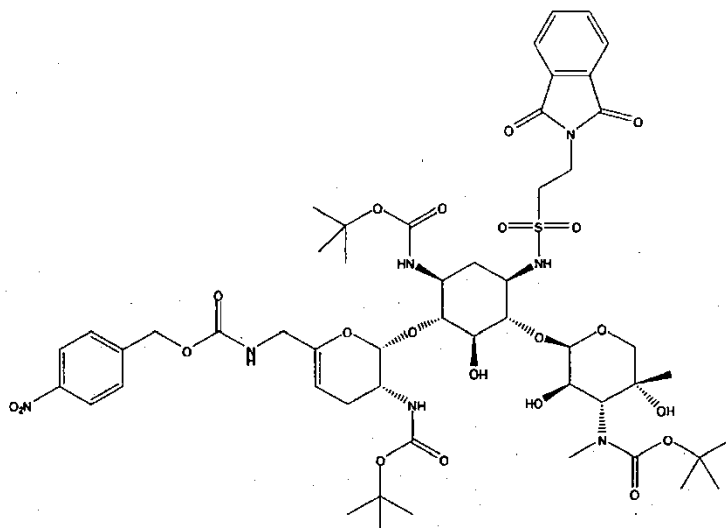


#### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina

5 6'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0152 g, 0,028 mmol, 34,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 550,3, encontrado 550,5; 90,7 % de pureza por CLND.

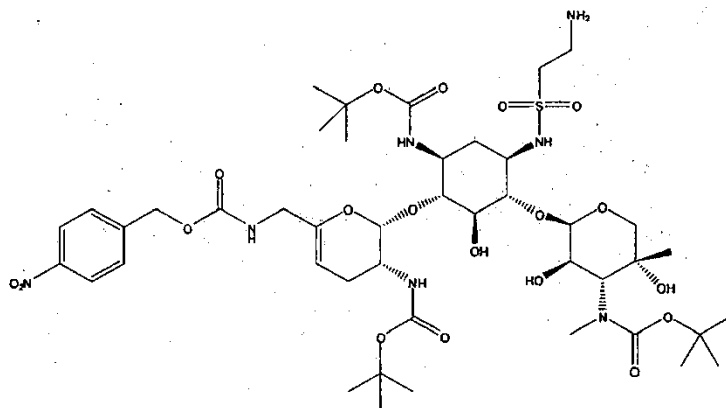
#### Ejemplo 26

#### 6'-(3-Amino-propil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina



#### 10 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-ftalimido-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina

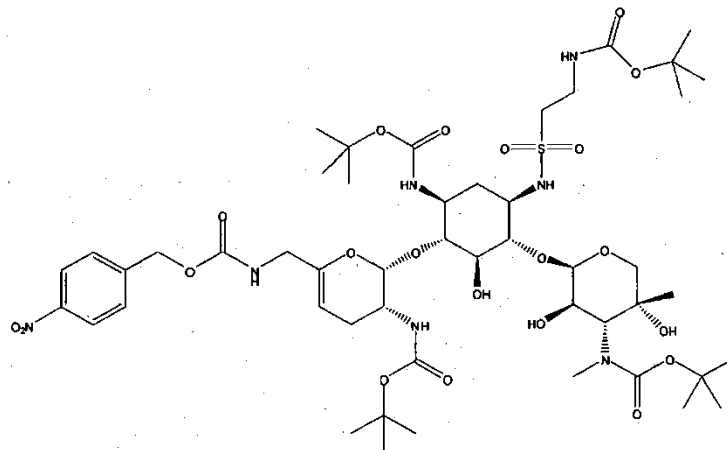
El tratamiento de 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-sisomicina (0,075 g, 0,081 mmol) con cloruro de N-ftalimido-etanosulfonilo siguiendo el **Procedimiento 12** dio la 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-ftalimido-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1164,5, encontrado 1164,6), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



15

**6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina**

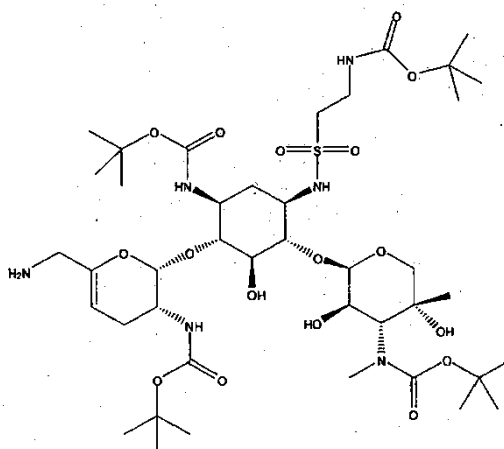
6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-ftalimido-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para la desprotección de ftalimido para producir 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1034,5, encontrado 1035,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



5

**6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina**

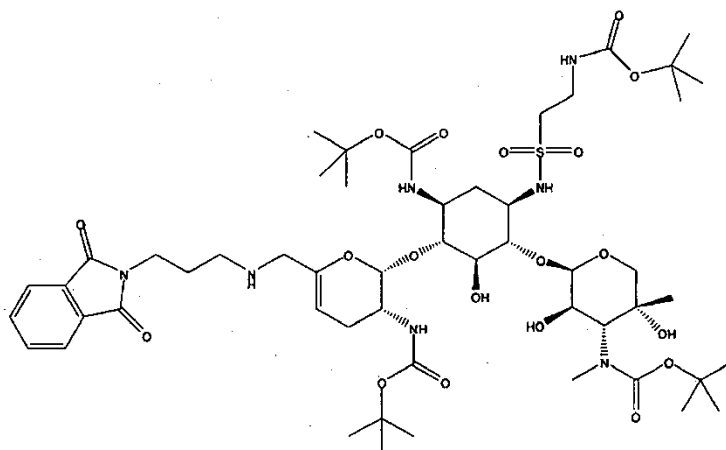
6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 13** para protección de N-Boc para producir 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1134,5, encontrado 1135,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



10

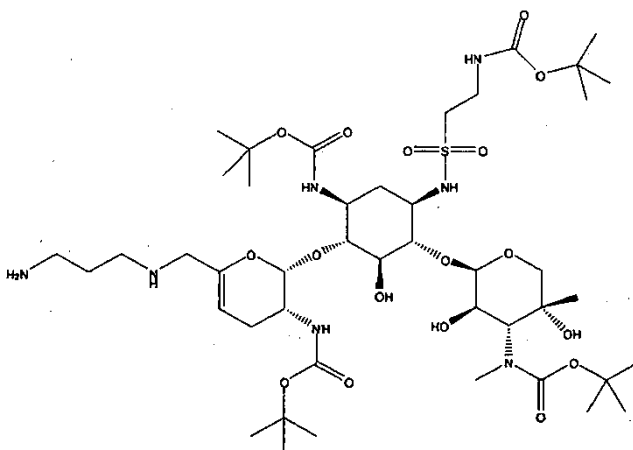
**2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina**

6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 955,5, encontrado 956,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



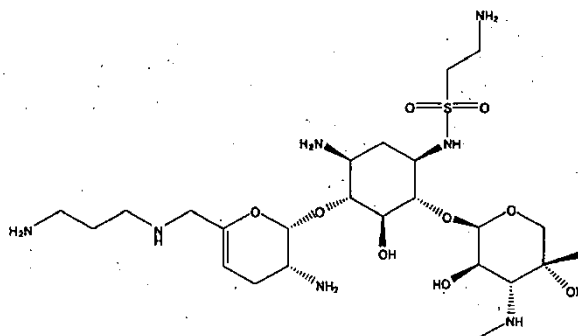
**6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina**

- 5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-ftalimido-propionaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1142,6, encontrado 1143,5), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(3-Amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina**

- 10 6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para desprotección de fthalimido para producir 6'-(3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1012,5, encontrado 1012,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

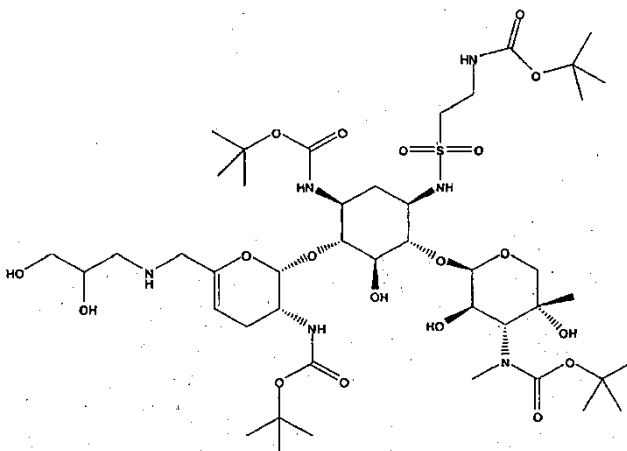


**6'-(3-Amino-propil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina**

- 15 6'-(3-Amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(3-amino-propil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,0029 g, 0,0047 mmol, 5,8 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 612,3, encontrado 612,4; 84,7 % de pureza por CLND.

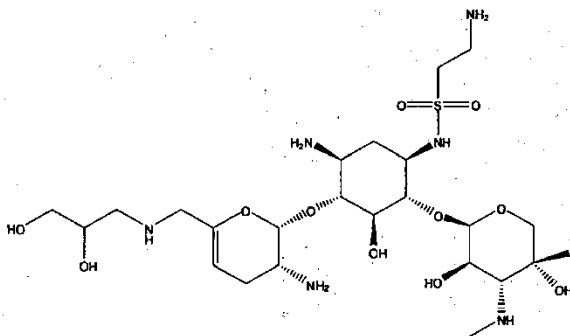
## Ejemplo 27

## 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina



## 6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina

- 5 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081) se trató con DL-gliceraldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-hidroxi-propanol)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1029,5, encontrado 1030,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



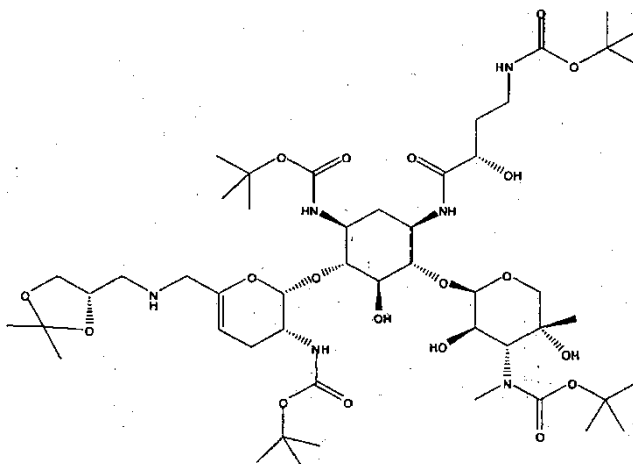
## 10 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina

6'-(2-Hidroxi-propanol)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-propanol)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,0031 g, 0,0049 mmol, 6,0 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 629,3, encontrado 629,2; 88,2 % de pureza por CLND.

15

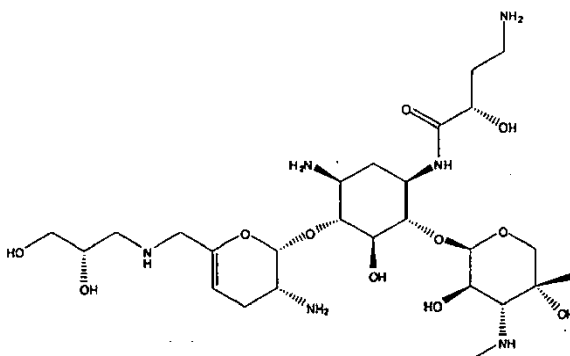
## Ejemplo 28

## 6'-(2(S)-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



## 6'-(Metil-(S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

- 5 El tratamiento de 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,078 mmol) con (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-(metil-(S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina correspondiente (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1063,6, encontrado 1063,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

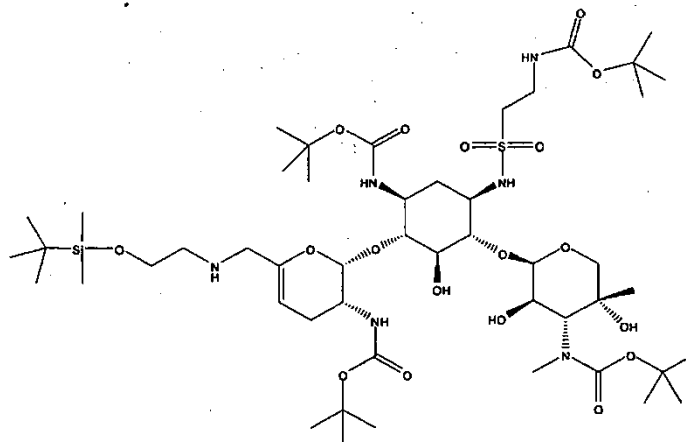


## 10 6'-(2(S)-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

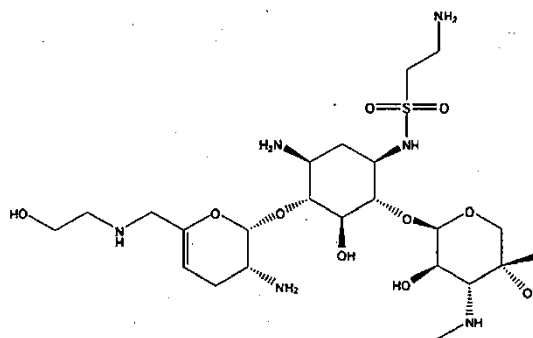
6'-(2(S)-Hidroxi-propanol)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,078 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir la 6'-(2(S)-hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 623,3, encontrado 623,4, [M+Na]<sup>+</sup> 645,3; 97,9 % de pureza por CLND.

## Ejemplo 29

## 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina

6'-(2-*tert*-Butildimetilsiloxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina

- 5 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081) se trató con *tert*-butildimetilsiloxi acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-*tert*-butildimetilsiloxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1113,6, encontrado 1114,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

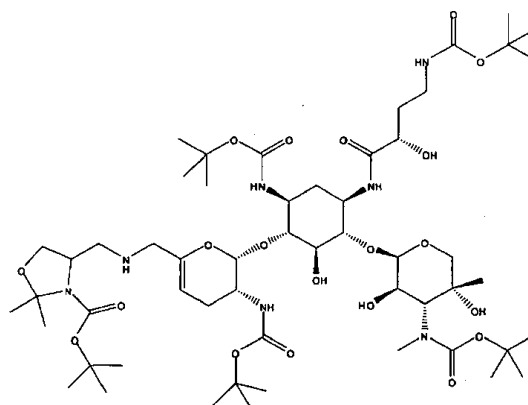


## 10 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina

6'-(2-*tert*-Butildimetilsiloxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina (0,0019 g, 0,0032 mmol, 3,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 599,3, encontrado 599,2; 90,5 % de pureza por CLND.

## 15 Ejemplo 30

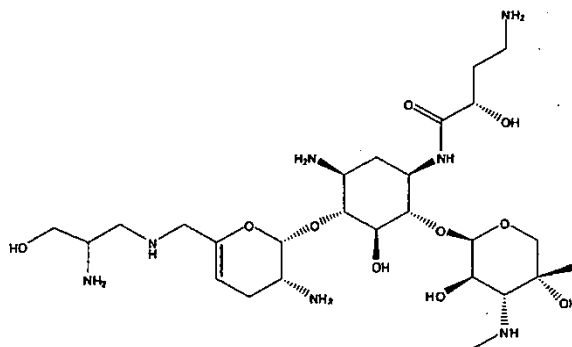
## 6'-(2-Amino-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



**6'-(N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-metil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

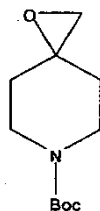
2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,079 mmol) se trató con N-Boc-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-metil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1162,7, encontrado 1163,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

**6'-(2-Amino-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

6'-(N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-metil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-amino-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0082 g, 0,013 mmol, 16,4 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 622,4, encontrado 622,6; 75,5 % de pureza por CLND.

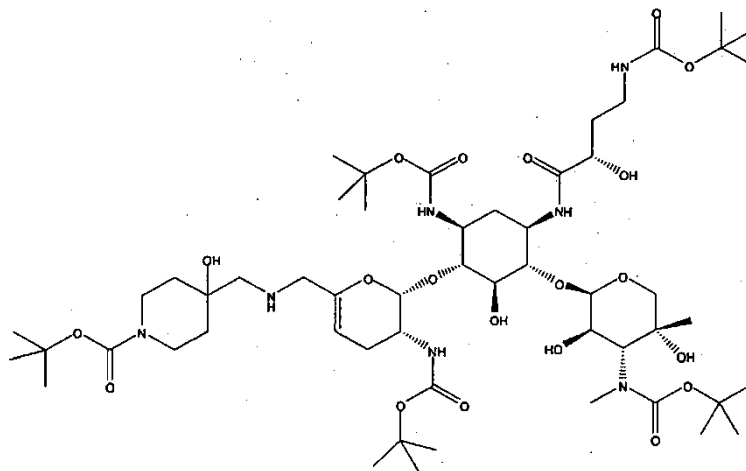
10

**Ejemplo 31****6'-(4-Hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

15

**N-Boc-1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano**

4-Metileno-piperidina (0,222 g, 1,12 mmol) se sometió al **Procedimiento 14** para formar el N-Boc-1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano deseado (0,215 g, 1,01 mmol, 90,2 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,29-3,61 (m, 6 H), 1,56-1,70 (m, 2 H), 1,30-1,54 (m, 11 H).

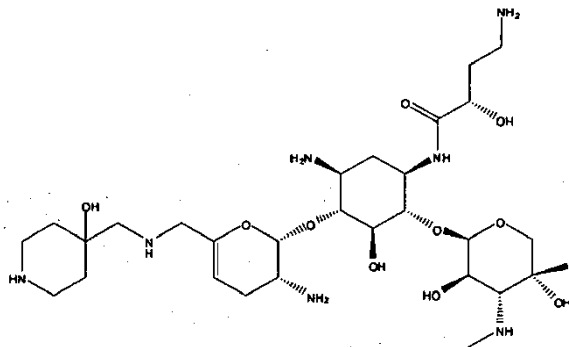


20

**6'-(4-Hidroxi-N-Boc-piperidin-4-il)-metil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

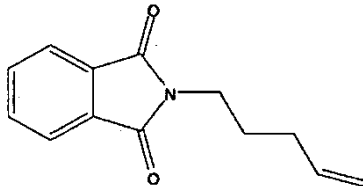
2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,079 mmol) se trató con N-Boc-1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano siguiendo el **Procedimiento 5** para producir la 6'-(4-hidroxi-N-Boc-piperidin-4-il)-metil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1162,7, encontrado 1163,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

**6'-(4-Hidroxi-piperidin-4-il)-metil-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

6'-(4-hidroxi-N-Boc-piperidin-4-il)-metil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0023 g, 0,0035 mmol, 4,4 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 662,4, encontrado 662,8; 94,5 % de pureza por CLND.

10

**Ejemplo 32****6'-(2-Hidroxi-5-amino-pentil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

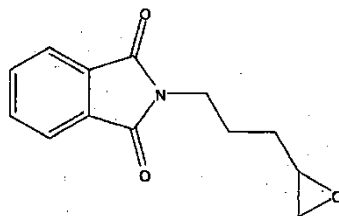
15

**2-(Pent-4-enil)-isoindolin-1,3-diona**

A una solución en agitación de 5-bromo-penteno (6,0 g, 0,040 mol) en DMF (30 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,7 g, 0,034 mol) y ftalimida potásica (6,21 g, 0,033 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. al 5 % (2 x 20 ml) y salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente dieron un aceite, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo al 0-35 %) para producir la 2-(pent-4-enil)-isoindolin-1,3-diona deseada en forma de un sólido (6,36 g, 0,029 mmol, 72,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 216,1, encontrado 216,1; RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79-7,95 (m, 4 H), 5,70-5,91 (m, 1 H), 4,90-5,11 (m, 2 H), 3,58 (t, 2 H), 1,98-2,10 (m, 2 H), 1,59-1,78 (m, 2 H).

20

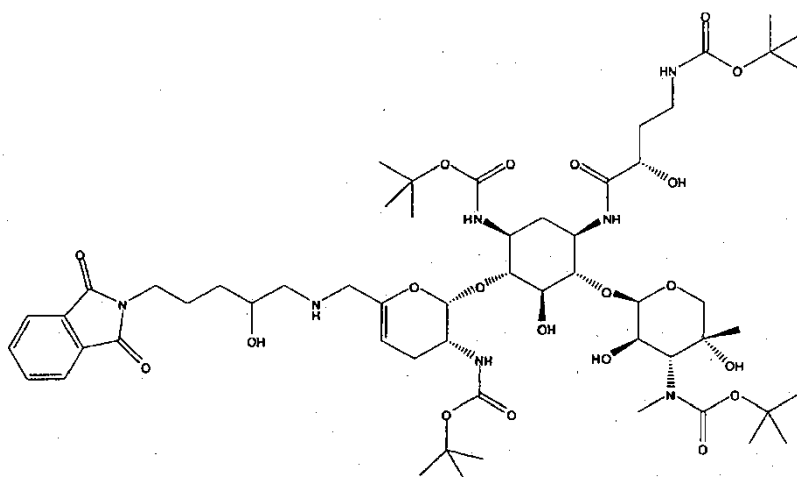
25

**2-(3-(Oxiran-2-il)-propil)-isoindolin-1,3-diona**

2-(Pent-4-enil)-isoindolin-1,3-diona (6,36 g, 0,029 mmol) se sometió al **Procedimiento 14** para la formación de epóxido para producir 2-(3-(oxiran-2-il)-propil)-isoindolin-1,3-diona (5,8 g, 0,025 mmol, 86,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 232,1, encontrado 232,1; <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,75-7,90 (m, 4 H, Ar), 3,52 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,87-2,96 (m, 1 H, CH), 2,70 (t, 1 H), 2,30-2,45 (m, 1 H), 1,36-1,80 (m, 4 H).

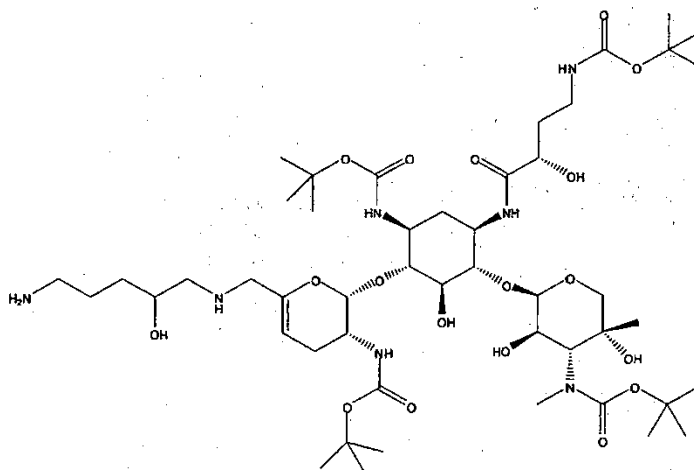
30





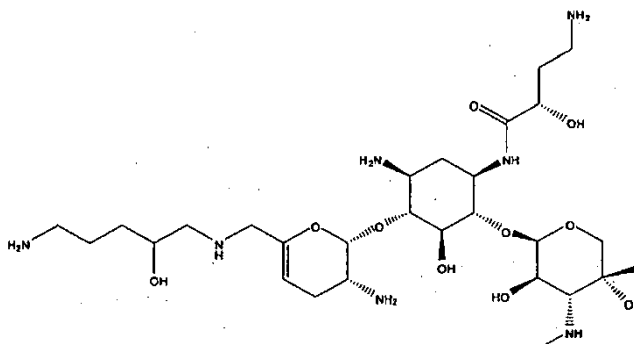
**6'-(N-Ftalimido-2-hidroxi-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,079 mmol) se trató con 2-(3-(oxiran-2-il)propil)-isoindolin-1,3-diona siguiendo el **Procedimiento 5** para producir la 6'-(N-ftalimido-2-hidroxi-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1180,6, encontrado 1181,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(2-Hidroxi-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(5)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

6'-(N-Ftalimido-2-hidroxi-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para la retirada de ftalimido para producir 6'-(2-hidroxi-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1050,6, encontrado 1051,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



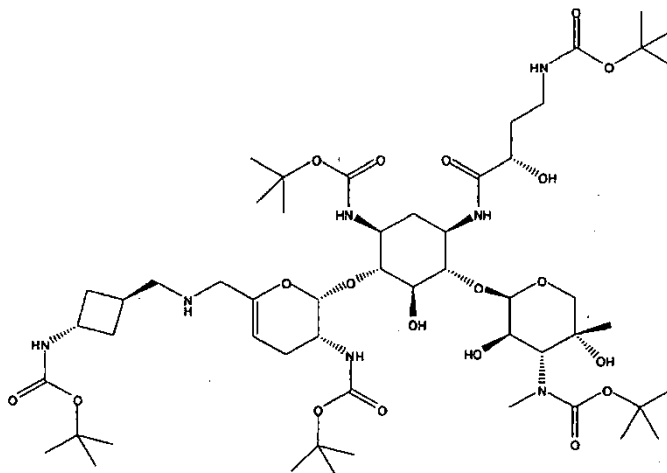
**6'-(2-Hidroxi-5-amino-pentil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

6'-(2-Hidroxi-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el

**Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-5-amino-pentil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0024 g, 0,0037 mmol, 4,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 650,4, encontrado 650,8; 95,3 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 33

#### 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

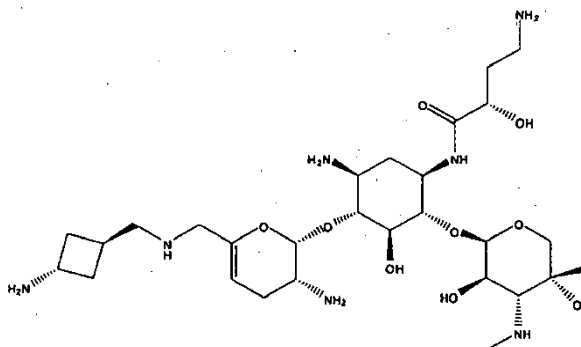


5

#### 6'-(Metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (1,0 g, 1,05 mmol se trató con *trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** para dar la 6'-(metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1132,6, encontrado 1133,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10



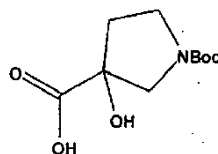
#### 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

6'-(Metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (1,05 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-(metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,110 g, 0,174 mmol, 16,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 632,4, encontrado 632,8; 96,1 % de pureza por CLND.

15

### Ejemplo 34

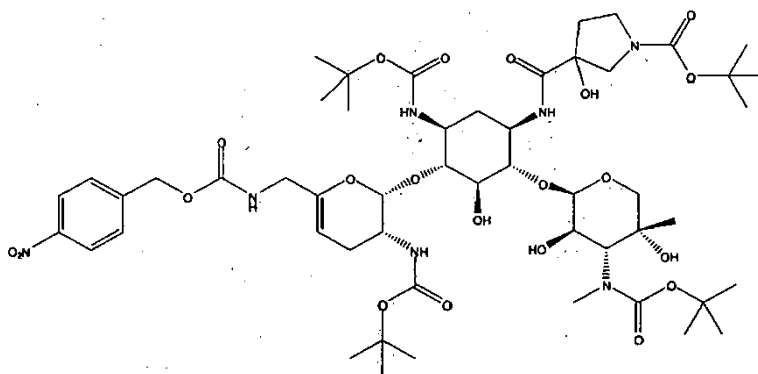
#### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina



20

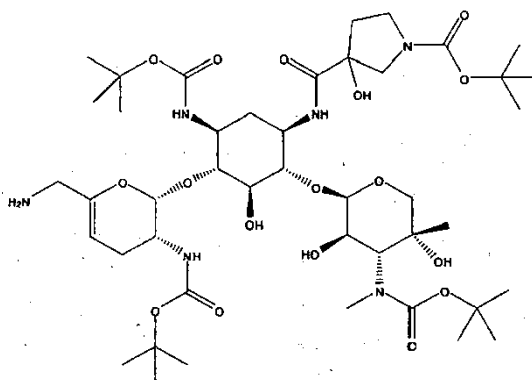
#### Ácido N-Boc-3-hidroxipirrolidin-3-carboxílico

N-Boc-3-pirrolidona (0,010 mmol) se sometió al **Procedimiento 15** para producir el ácido N-Boc-3-hidroxipirrolidin-3-carboxílico deseado.



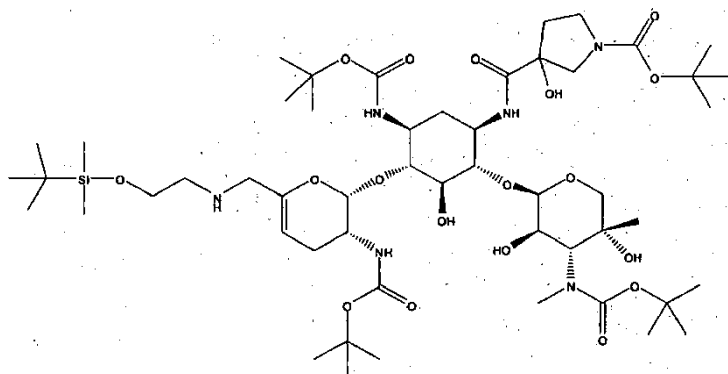
#### 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina

5 El tratamiento de 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-sisomicina (0,075 g, 0,081 mmol) con ácido N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-carboxílico siguiendo el **Procedimiento 4-Método B** dio la 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1140,6, encontrado 1141,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



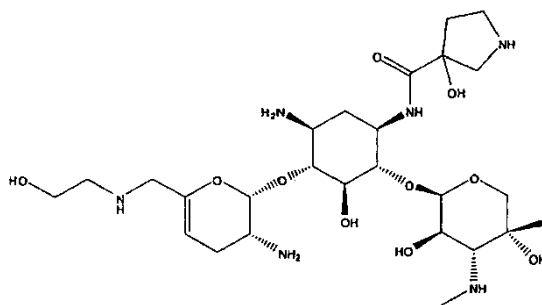
#### 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina

10 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina. (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 961,5, encontrado 961,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



#### 6'-(2-terc-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina

15 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con *tert*-butildimetilsililoxi acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-terc-butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1119,6, encontrado 1119,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

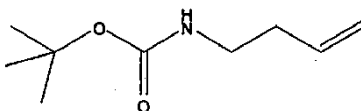


### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina

5 6'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,008 g, 0,013 mmol, 16,0 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 605,3, encontrado 605,8; 92,2 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 35

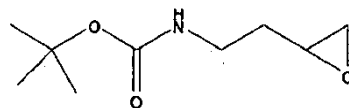
### 6'-(2-Hidroxi-4-amino-butil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina



10

### N-Boc-1-amino-but-3-eno

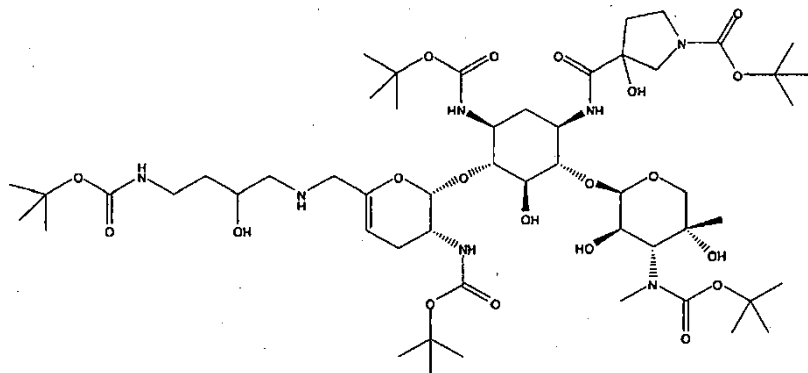
3-Buten-1-amina (4,93 g, 0,069 mol) se sometió al **Procedimiento 13** para protección de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo al 0-30 %) para producir N-Boc-1-amino-but-3-eno (6,47 g, 0,038 mol, 55,1 % de rendimiento).



15

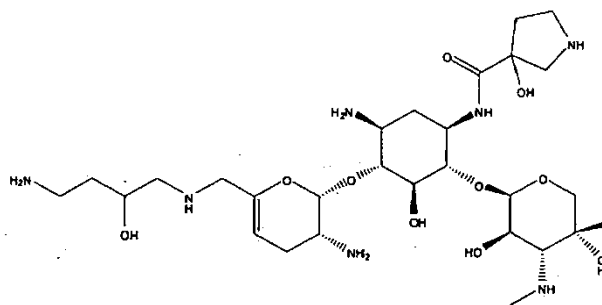
### Carbamato de N-Boc-2-(oxiran-2-il)-etilo

20 N-Boc-1-amino-but-3-eno (6,47 g, 0,038 mol) se sometió al **Procedimiento 14** para formación de epóxido para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo al 0-45 %) para producir carbamato de N-Boc-2-(oxiran-2-il)-etilo (6,0 g, 0,032 mol, 84,2 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,98-3,09 (m, 2 H), 2,83-2,92 (m, 1 H), 2,65 (t, 1 H), 2,42 (dd, 1 H), 1,44-1,66 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).



### 6'-(N-Boc-2-hidroxi-4-amino-butil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina

25 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con carbamato de N-Boc-2-(oxiran-2-il)-etilo siguiendo el **Procedimiento 5** para producir la 6'-(N-Boc-2-hidroxi-4-amino-butil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1148,6, encontrado 1149,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

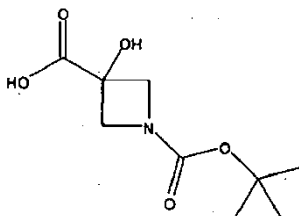


**6'-(2-Hidroxi-4-amino-butil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina**

5 6'-(N-Boc-2-hidroxi-4-amino-butil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-4-amino-butil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,0015 g, 0,0023 mmol, 2,8 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 648,4, encontrado 648,4; 87,1 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 36**

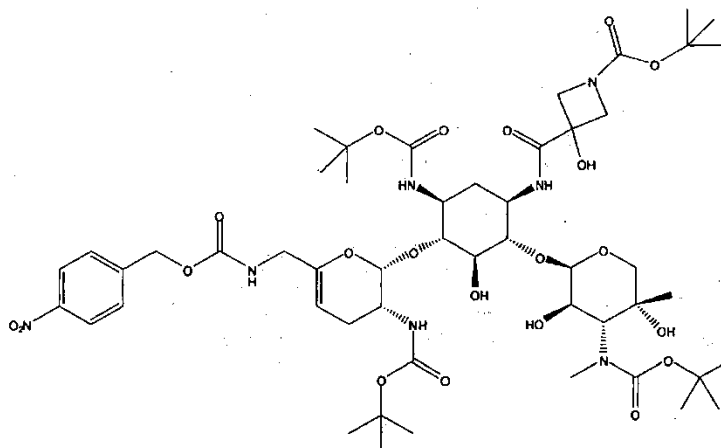
**6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-azetidin-3-il-acetil)-sisomicina**



10

**Ácido N-Boc-3-hidroxi-azetidin-3-carboxílico**

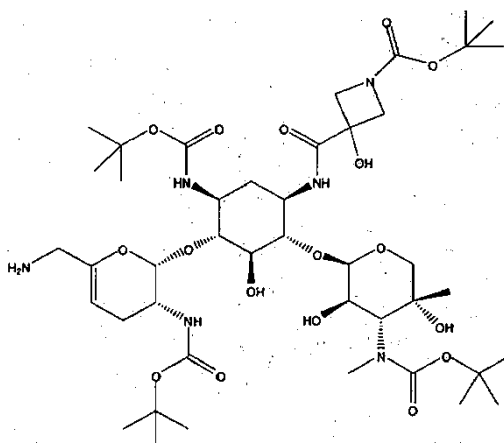
N-Boc-3-azetidiona (21,9 g, 0,128 mol) se sometió al **Procedimiento 15** para producir el ácido N-Boc-3-hidroxi-azetidin-3-carboxílico deseado (18,7 g, 0,086 mol, 67,0 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 218,1, encontrado 218,2.



15

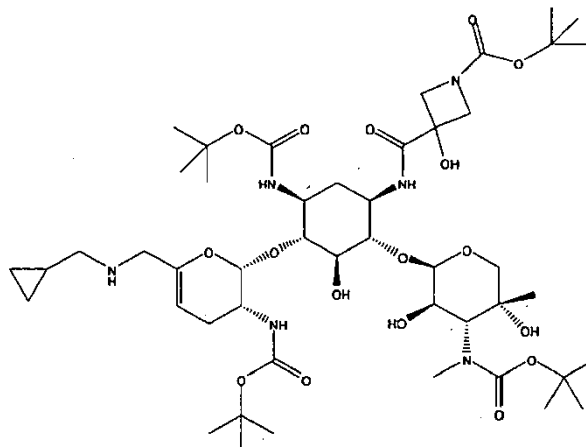
**6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidin-3-il-acetil)-sisomicina**

El tratamiento de 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-sisomicina (0,075 g, 0,081 mmol) con ácido N-Boc-3-hidroxi-azetidin-3-carboxílico siguiendo el **Procedimiento 4-Método B** dio la 6'-PNZ-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidin-3-il-acetil)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



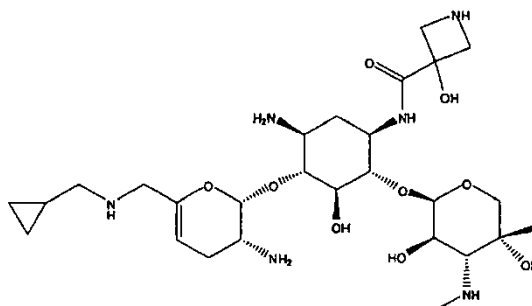
### 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina

5 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 947,5, encontrado 948,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



### 6'-(Metil-ciclopropil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina

10 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con ciclopropano carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-ciclopropil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1001,6, encontrado 1101,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

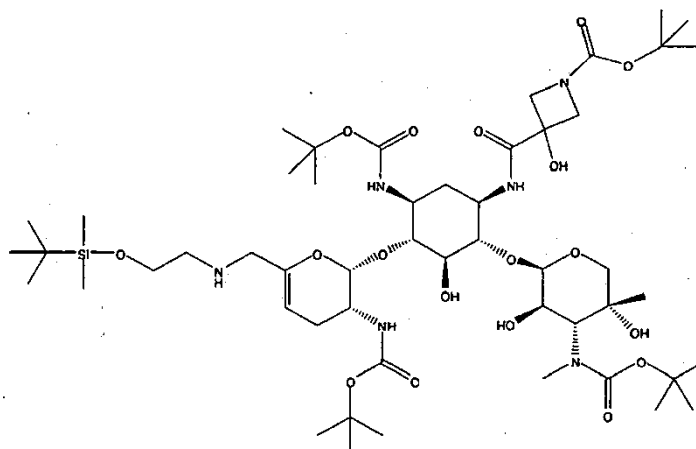


### 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina

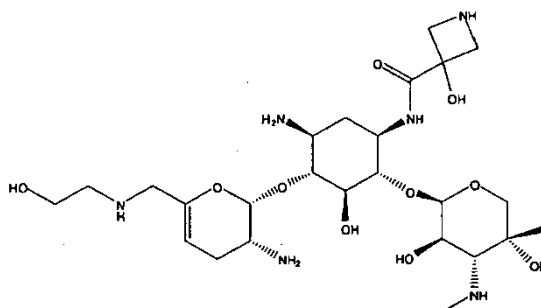
15 6'-(Metil-ciclopropil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,0041 g, 0,0068 mmol, 8,4 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 601,3, encontrado 601,6; 88,2 % de pureza por CLND.

## Ejemplo 37

## 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina

6'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina

- 5 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con *tert*-butildimetilsililoxi acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1105,6, encontrado 1106,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



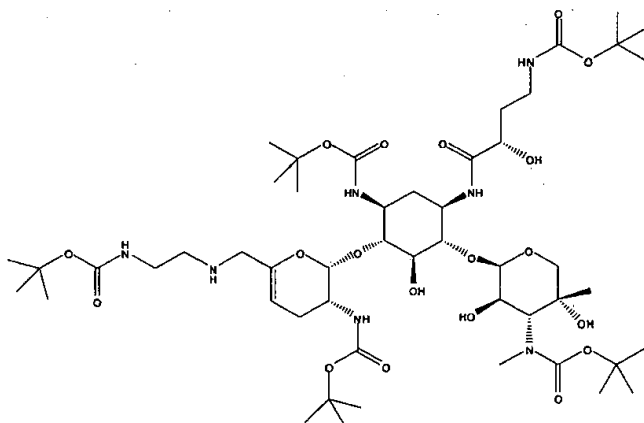
## 10 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina

6'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,0039 g, 0,0066 mmol, 8,1 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 591,3, encontrado 591,4; 94,7 % de pureza por CLND.

15

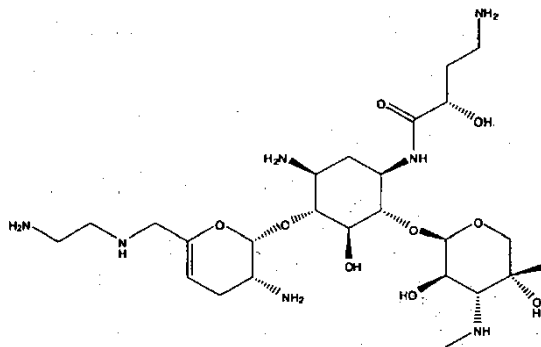
## Ejemplo 38

## 6'-(2-Amino-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

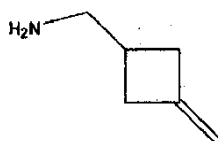


**6'-(N-Boc-2-amino-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

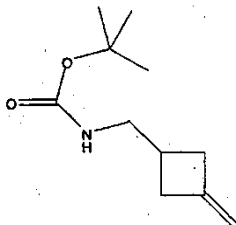
2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,079 mmol) se trató con N-Boc-2-amino acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para dar la 6'-(N-Boc-2-amino-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1092,6, encontrado 1093,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(2-Amino-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

6'-(N-Boc-2-amino-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-amino-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0048 g, 0,0081 mmol, 10,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 592,4, encontrado 592,6; 77,1 % de pureza por CLND.

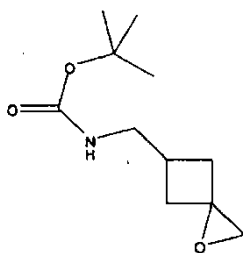
**Ejemplo 39****6'-(Metil-(1-hidroxi-3-metilamino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****3-Metilen-1-metilamino-ciclobutano**

A una solución en agitación de 3-metilen-1-ciano-ciclobutano (2,5 g, 0,026 mol) en THF (35 ml) a 0 °C se le añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> 2 M (22 ml, 0,044 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (10 ml), y THF (10 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad para producir un residuo, que se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 5 % (2 x 20 ml) y salmuera. (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir el 3-metilen-1-metilamino-ciclobutano deseado en forma de un aceite, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**3-Metilen-1-N-Boc-metilamino-ciclobutano**

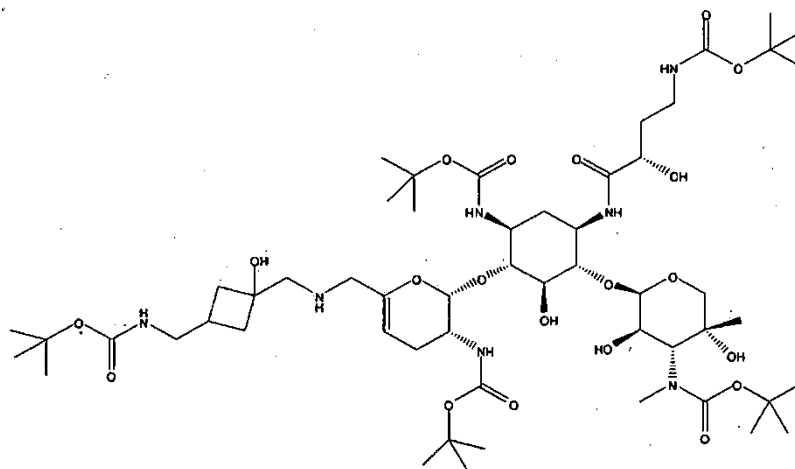
A una solución en agitación de 3-metilen-1-metilamino-ciclobutano (2,52 g, 0,026 mol) en NaOH 1 N (15 ml) y THF (15 ml) se le añadió Boc<sub>2</sub>O (6,7 g, 0,030 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El THF se evaporó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> 5 % (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo al 0 %-60 %) para producir el 3-metilen-1-N-Boc-metilamino-ciclobutano deseado (1,9 g, 0,0096 mol, 36,9 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,88 (s a, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 2,95-3,05 (m, 2 H), 2,56-2,71 (m, 2 H), 2,21-2,40 (m, 3 H), 1,20 (s, 9 H).





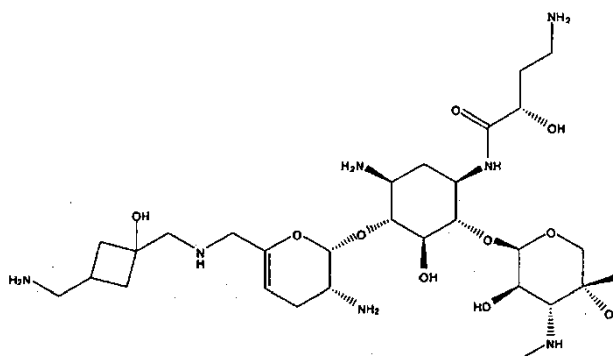
### N-Boc-1-oxaespиро[2,3]hexan-5-il-metanamina

3-Metilen-1-N-Boc-metilamino-ciclobutano (1,9 g, 0,0096 mol) se sometió al **Procedimiento 14** para formación de epóxido para producir N-Boc-1-oxaespиро[2,3]hexan-5-il-metanamina (1,34 g, 6,27 mol, 65,3 % de rendimiento):  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,99-3,10 (m, 2 H), 2,60-2,66 (m, 2 H), 1,99-2,47 (m, 5 H), 1,40 (s, 9 H).



### 6'-(Metil-(1-hidroxi-N-Boc-3-metilamino-ciclobutil)-2',3,3'-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

2',3,3'-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,079 mmol) se trató con N-Boc-1-oxaespиро[2,3]hexan-5-il-metanamina siguiendo el **Procedimiento 5** para dar la 6'-(metil-(1-hidroxi-N-Boc-3-metilamino-ciclobutil)-2',3,3'-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calc. 1162,7, encontrado 1163,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



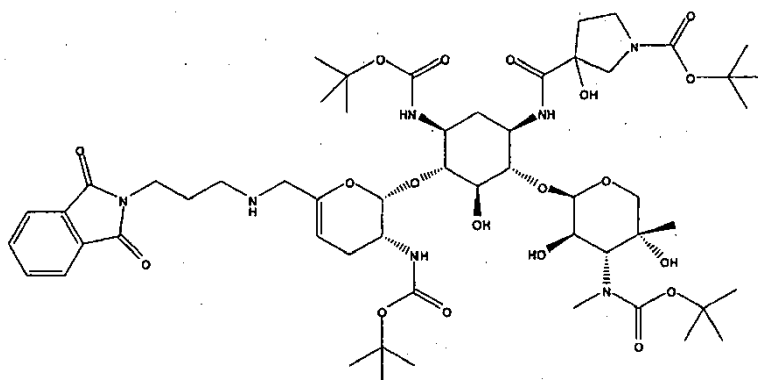
### 6'-(Metil-(1-hidroxi-3-metilamino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

6'-(Metil-(1-hidroxi-N-Boc-3-metilamino-ciclobutil)-2',3,3'-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(metil-(1-hidroxi-3-metilamino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0037 g, 0,0056 mmol, 7,1 % de rendimiento): MS  $m/e$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calc. 662,4, encontrado 662,0; 82,5 % de pureza por CLND.

20

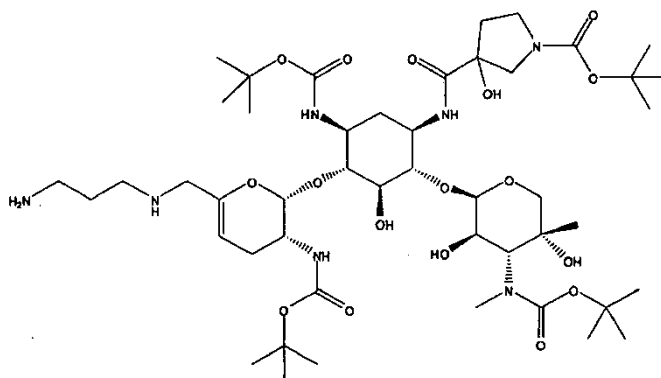
## Ejemplo 40

## 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina



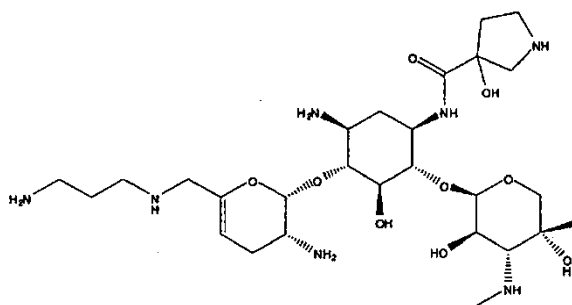
## 6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina

- 5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-ftalimido propionaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1148,6, encontrado 1148,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



## 10 6'-(3-Amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina

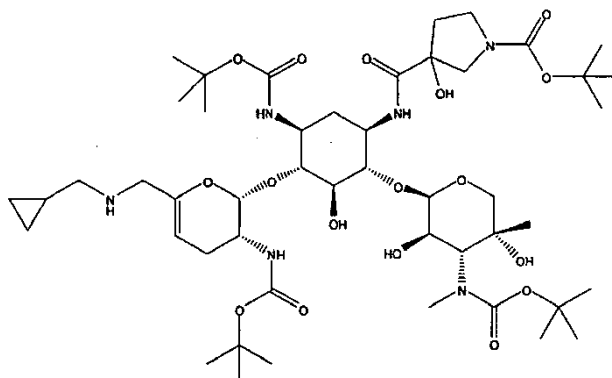
6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para desprotección de ftalimido para producir 6'-(3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



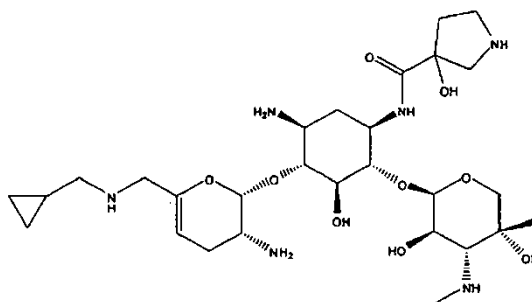
## 15 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina

6'-(3-Amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(3-amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,0023 g, 0,0037 mmol, 4,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 618,4, encontrado 618,8; 93,1 % de pureza por CLND.

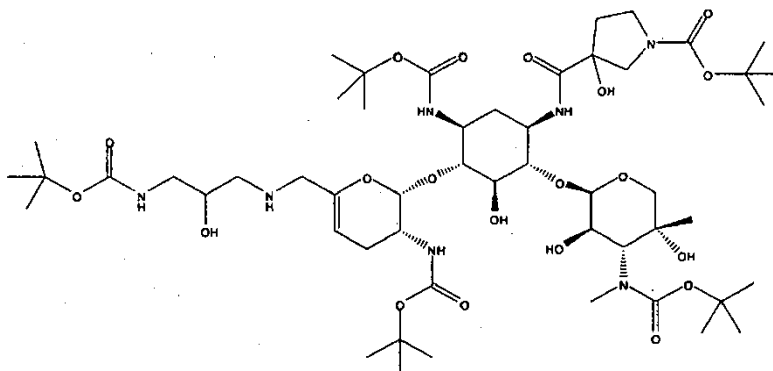
## Ejemplo 41

**6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina****6'-(Metil-ciclopropil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina**

- 5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con ciclopropano carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-ciclopropil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1015,6, encontrado 1015,6), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

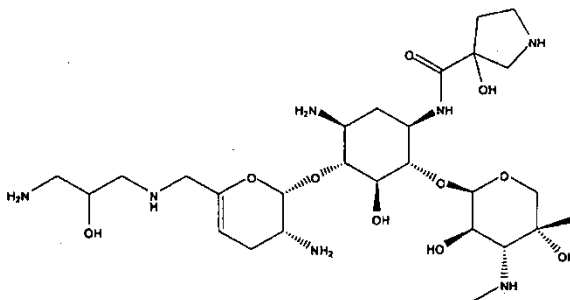
10 **6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina**

6'-(metil-ciclopropil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,0021 g, 0,0034 mmol, 4,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 615,4, encontrado 615,2; 96,5 % de pureza por CLND.

15 **Ejemplo 42****6'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina****6'-(N-Boc-2-hidroxi-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina**

- 20 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-Boc-oxiran-2-il-metanamina siguiendo el **Procedimiento 5** para producir la 6'-(N-Boc-2-hidroxi-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1134,6, encontrado 1134,9), que se

llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

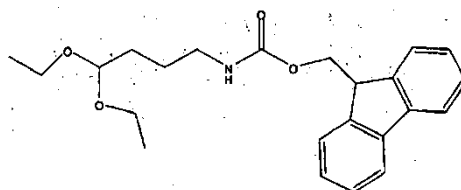


#### 6'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina

- 5 6'-(N-Boc-2-hidroxi-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-3-amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,003 g, 0,0047 mmol, 5,8 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 634,4, encontrado 634,4; 95,1 % de pureza por CLND.

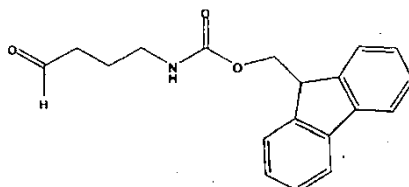
#### Ejemplo 43

- 10 6'-(4-Amino-butiril)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



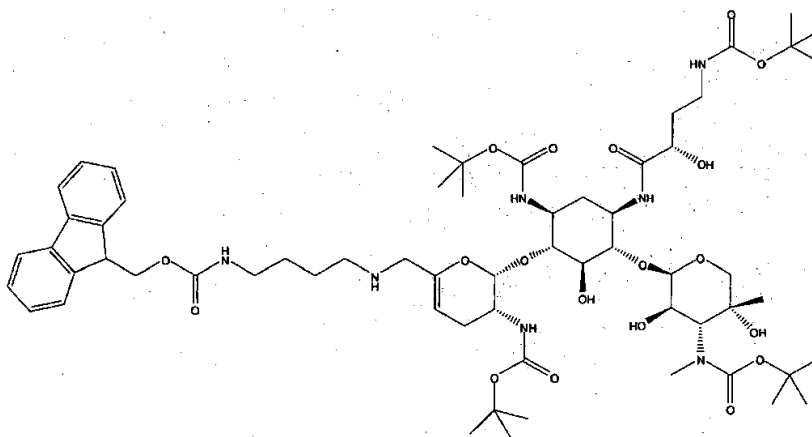
#### N-Fmoc-4-amino-butiraldehído dietil acetal

- 15 4-Amino-butiraldehído dietil acetal (8,0 g, 0,050 mol) se sometió a protección de Fmoc siguiendo el **Procedimiento 16** para dar el N-Fmoc-4-amino-butiraldehído dietil acetal deseado (22,08 g, MS *m/e* [M+Na]<sup>+</sup> calc. 406,2, encontrado 406,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



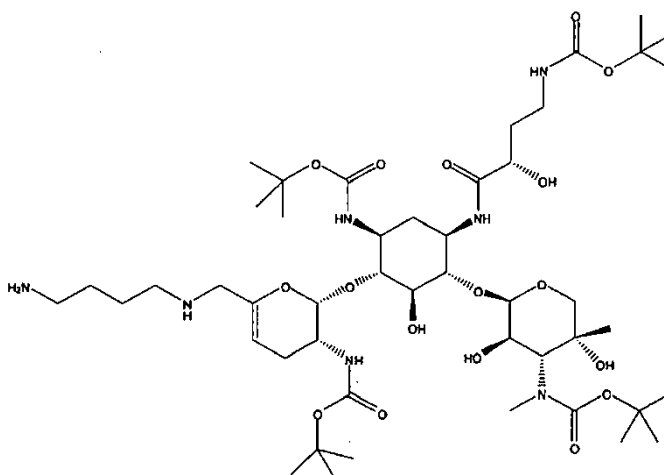
#### N-Fmoc-4-amino-butiraldehído

- 20 A una solución en agitación de N-Fmoc-4-amino-butiraldehído dietil acetal (0,050 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió HCl ac. (100 ml, 1:1 v/v, H<sub>2</sub>O:HCl conc.) y el progreso de la reacción se controló por MS. Después de que se completara, el disolvente orgánico se retiró por evaporación rotatoria y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir el N-Fmoc-4-amino-butiraldehído deseado (15,35 g, 0,049 mol, 90,0 % de rendimiento), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional: MS *m/e* [M+Na]<sup>+</sup> calc. 332,1, encontrado 332,0.



**6'-(N-Fmoc-4-amino-butyl)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

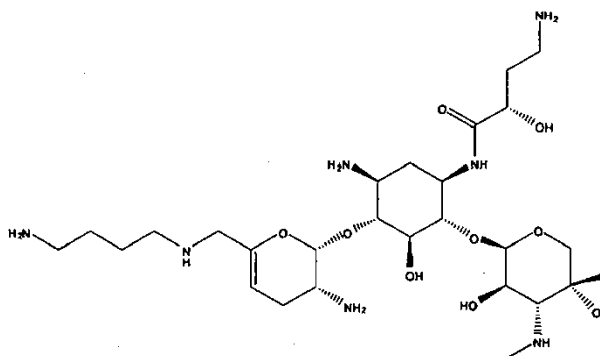
5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,079 mmol) se trató con N-Fmoc-4-amino-butiraldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para dar la 6'-(N-Fmoc-4-amino-butyl)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1242,7, encontrado 1242,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(4-Amino-butyl)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

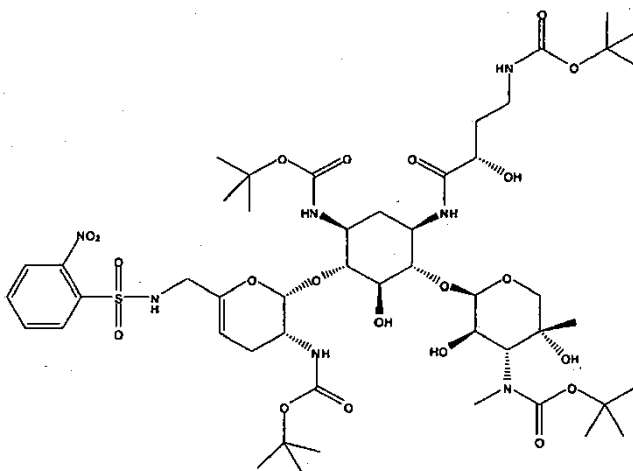
10 A una solución en agitación de 6'-(N-Fmoc-4-amino-butyl)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió piperidina (0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir 6'-(4-amino-butyl)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1020,6, encontrado 1020,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

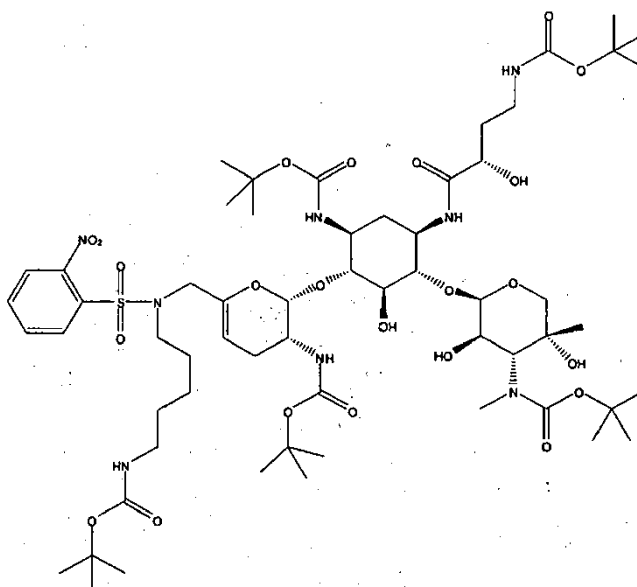


**6'-(4-Amino-butiril)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

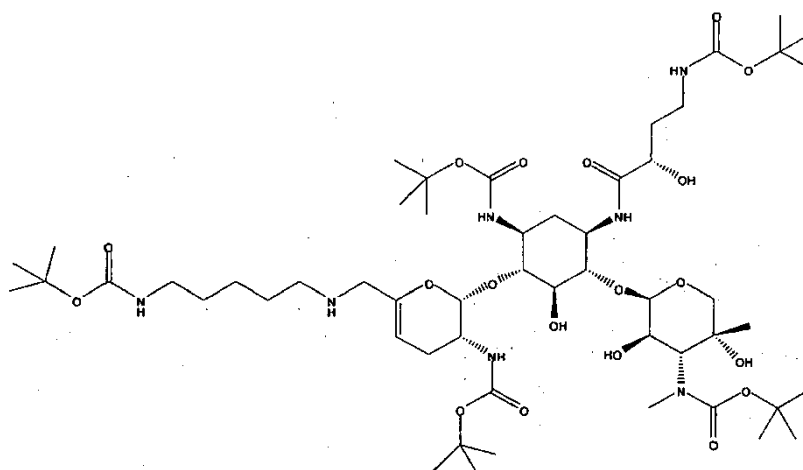
- 5 6'-(4-amino-butiril)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(4-amino-butiril)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,010 g, 0,016 mmol, 20,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 620,4, encontrado 620,8; 93,4 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 44****6'-(5-Amino-pentil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****6'-Nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

- 10 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 8** para nosilación para dar la 6'-nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1134,5, encontrado 1134,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

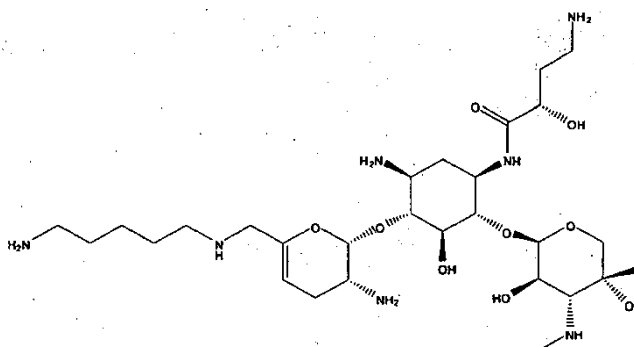
**6'-Nosil-6'-(N-Boc-5-amino-pentil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

- 15 6'-Nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se trató con N-Boc-5-amino-pentanol siguiendo el **Procedimiento 17** para producir 6'-nosil-6'-(N-Boc-5-amino-pentil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1319,6, encontrado 1319,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(N-Boc-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(1S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-Nosil-6'-(N-Boc-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 9** para la retirada de nosilo para producir 6'-(N-Boc-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1134,7, encontrado 1135,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

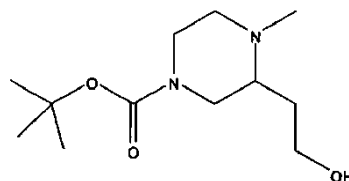


**6'-(5-Amino-pentil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 6'-(N-Boc-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(5-amino-pentil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,009 g, 0,014 mmol, 17,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 634,4, encontrado 634,6; 82,6 % de pureza por CLND.

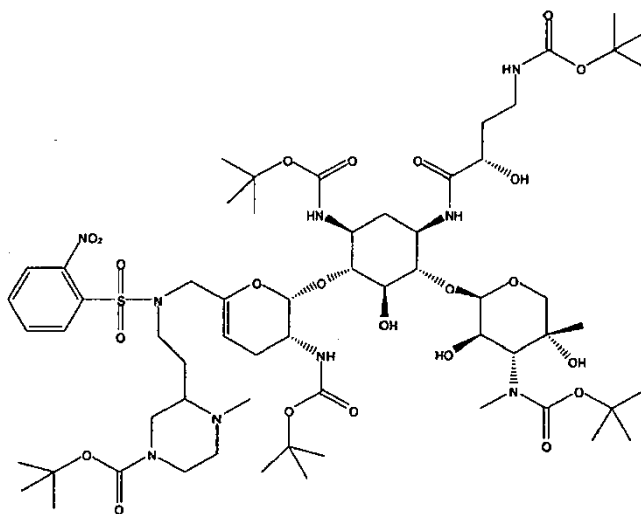
**Ejemplo 45**

**6'-(Etil-2-(1-metilpiperazin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**



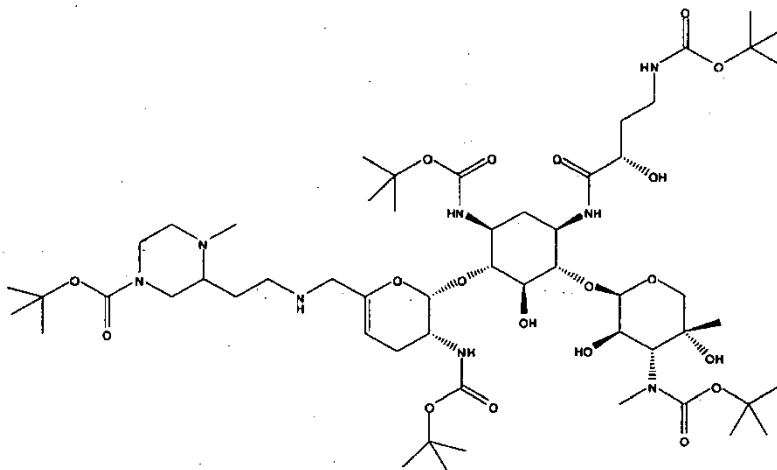
**2-(4-Boc-1-metilpiperazin-2-il)-etanol**

15 2-(1-Metilpiperazin-2-il)-etanol (0,5 g, 3,47 mmol) se sometió a protección de Boc siguiendo el **Procedimiento 13** para producir 2-(4-Boc-1-metilpiperazin-2-il)-etanol (0,75 g, 3,08 mmol, 88,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 245,2, encontrado 245,1.



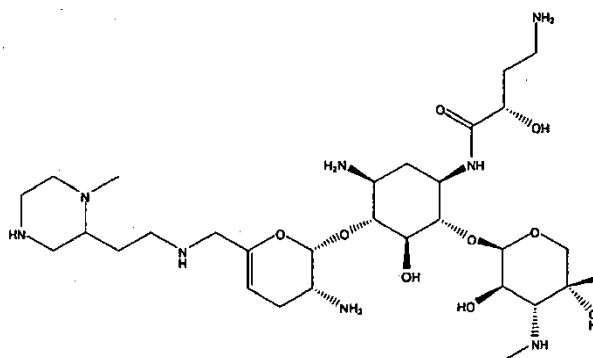
**6'-(Etil-2-(4-Boc-1-metilpiperazin-2-il)-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-Nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se trató con 2-(4-Boc-1-metilpiperazin-2-il)-etanol siguiendo el **Procedimiento 17** para producir 6'-nosil-6'-(etil-2-(4-Boc-1-metilpiperazin-2-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-Amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1360,7, encontrado 1360,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(Etil-2-(4-Boc-1-metilpiperazin-2-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

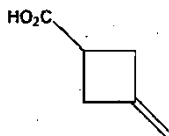
10 6'-Nosil-6'-(etil-2-(4-Boc-1-metilpiperazin-2-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 9** para la retirada de nosilo para producir 6'-(etil-2-(4-Boc-1-metilpiperazin-2-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1175,7, encontrado 1176,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



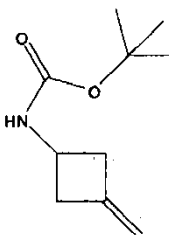


**6'-(Etil-2-(1-metilpiperazin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

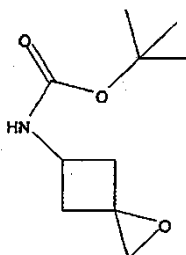
6'-(Etil-2-(4-Boc-1-metilpiperazin-2-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(etil-2-(1-metilpiperazin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,010 g, 0,015 mmol, 18,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 675,4, encontrado 675,4; 93,0 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 46****6'-(Metil-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****10 Ácido 3-metileno-ciclobutanocarboxílico**

A una solución en agitación de KOH (70,0 g, 1,25 mol) en EtOH/H<sub>2</sub>O (500 ml, 1:1 v/v) se le añadió 3-metilenociclobutano carbonitrilo (25,0 g, 0,26 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y, después de que se completara, la mezcla se enfrió y se acidificó a pH 3-4 con HCl. El etanol se evaporó y la capa acuosa restante se extrajo con Et<sub>2</sub>O (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir ácido 3-metileno-ciclobutanocarboxílico, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional: <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,75 (s a, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 2,85-3,26 (m, 5 H).

**N-Boc-3-Metileno-ciclobutanamina**

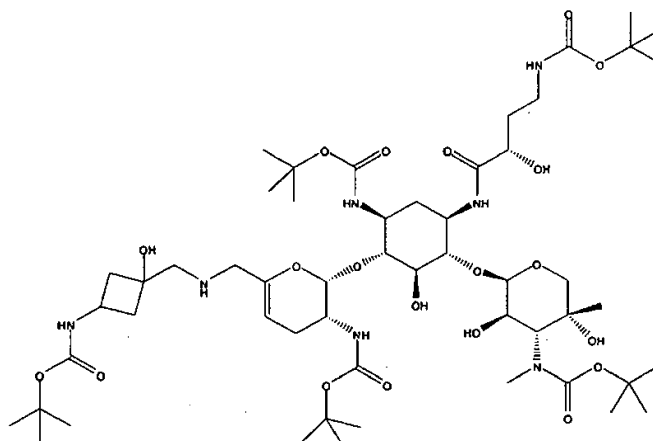
A una solución en agitación de ácido 3-metileno-ciclobutanocarboxílico (1,0 g, 8,9 mmol) en THF (90 ml) se le añadió NaN<sub>3</sub> (2,0 g, 31,1 mmol), seguido de bromuro de tetrabutil amonio (0,48 g, 1,5 mmol) y Zn(OTf)<sub>2</sub> (0,1 g, 0,3 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después, se añadió Boc<sub>2</sub>O (2,1 g, 9,8 mmol) todo de una vez y la reacción se calentó a 45 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con NaNO<sub>2</sub> ac. al 10 % (180 ml). El THF se evaporó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (180 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. al 5 % (2 x 20 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo: 0-90 %) para producir la N-Boc-3-metileno-ciclobutanamina deseada (0,57 g, 3,1 mmol, 34,9 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,83 (s, 2 H), 4,79 (s a, 1 H), 4,05-4,23 (m, 1 H), 2,92-3,11 (m, 2 H), 2,50-2,65 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H).



30

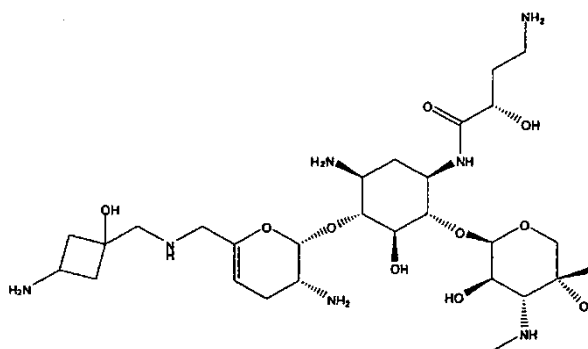
**N-Boc-1-oxaspiro[2,3]hexan-5-amina**

N-Boc-3-metileno-ciclobutanamina (1,65 g, 9,0 mmol) se sometió al **Procedimiento 14** para formación de epóxido para producir N-Boc-1-oxaspiro[2,3]hexan-5-amina (1,46 g, 7,33 mmol, 81,5 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,79 (s a, 1 H), 4,13-4,31 (m, 1 H), 2,66-2,83 (m, 4 H), 2,31-2,47 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H).



**6'-(Metil-(1-hidroxi-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se trató con N-Boc-1-oxaespиро[2,3]hexan-5-amina siguiendo el **Procedimiento 5** para producir 6'-(metil-(1-hidroxi-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1148,6, encontrado 1148,6), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

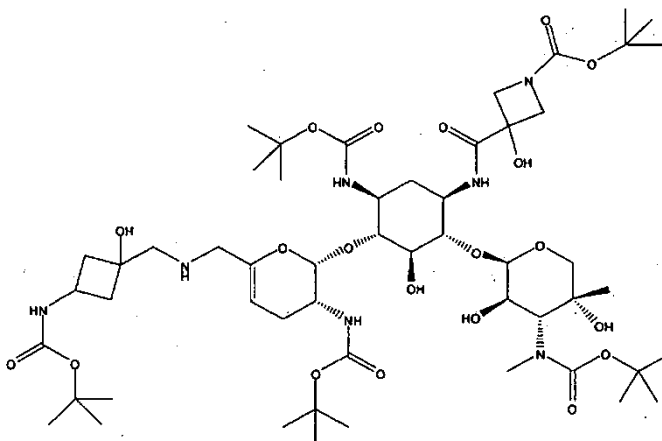


**6'-(Metil-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 6'-(Metil-(1-hidroxi-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(metil-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0098 g, 0,015 mmol, 18,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 648,4, encontrado 648,4; 82,0 % de pureza por CLND.

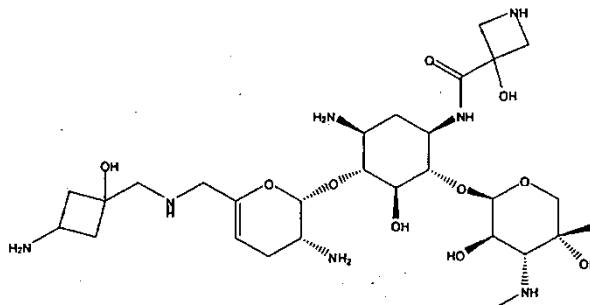
**Ejemplo 47**

15 **6'-(Metil-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

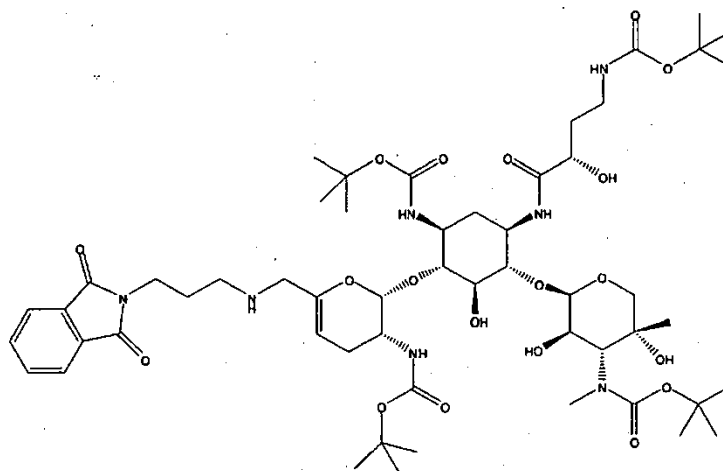


**6'-(Metil-(1-hidroxi-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

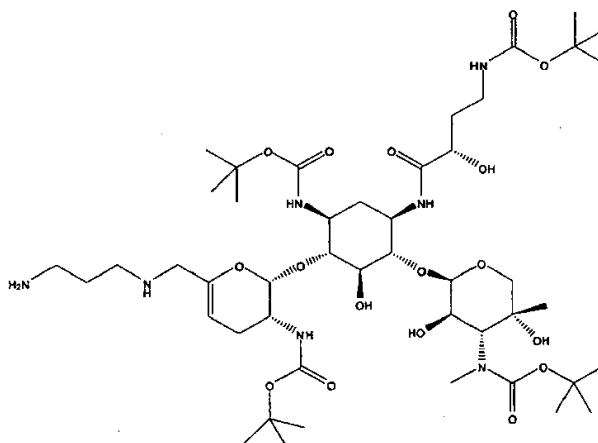
2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-Boc-1-oxaespíro[2,3]hexan-5-amina siguiendo el **Procedimiento 5** para producir 6'-(metil-(1-hidroxi-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1146,6, encontrado 1147,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(Metil-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

6'-(Metil-(1-hidroxi-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(metil-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,0089 g, 0,014 mmol, 17,3 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 646,4, encontrado 646,6; 95,7 % de pureza por CLND.

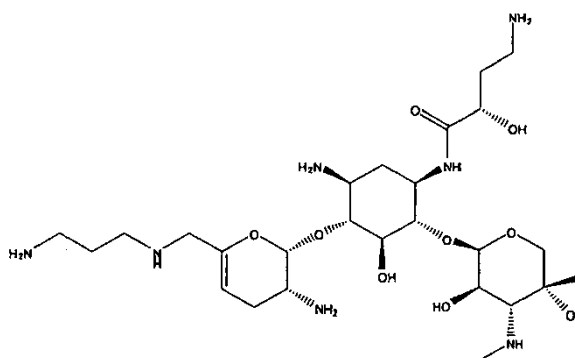
**Ejemplo 48****6'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se trató con N-ftalimido propionaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1136,6, encontrado 1136,7), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(3-Amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para desprotección de ftalimido para producir 6'-(3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1006,6, encontrado 1007,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

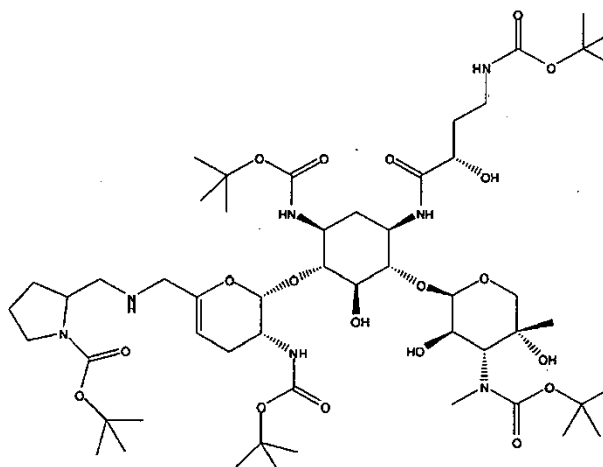


**6'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 6'-(3-Amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(3-amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,010 g, 0,016 mmol, 20,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 606,4, encontrado 606,4; 95,8 % de pureza por CLND.

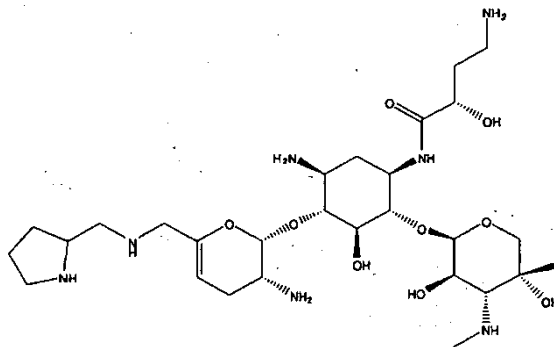
**Ejemplo 49**

**6'-(Metil-pirrolidin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

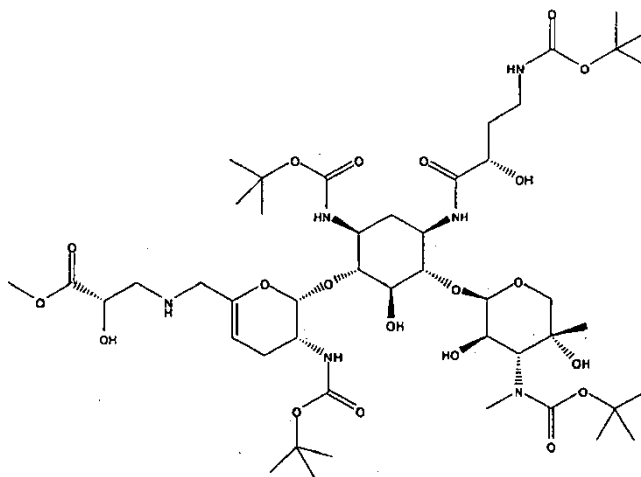


**6'-(Metil-N-Boc-pirrolidin-2-il)-2',3,3"-triBoc-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

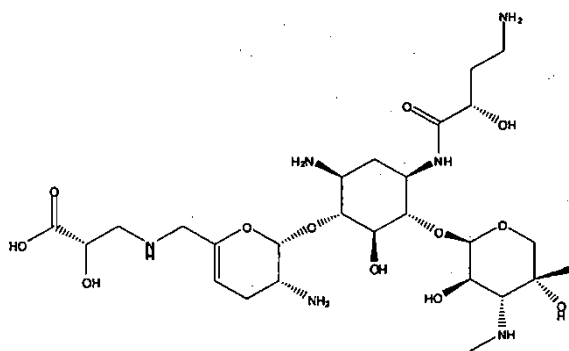
5 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se trató con N-Boc-DL-prolinal siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-N-Boc-pirrolidin-2-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1132,6, encontrado 1133,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(Metil-pirrolidin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 6'-(Metil-N-Boc-pirrolidin-2-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(metil-pirrolidin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,010 g, 0,016 mmol, 20,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 632,4, encontrado 632,8; 90,9 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 50****6'-(2(S)-Hidroxi-3-propanoic)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****15 6'-(2(S)-Hidroxi-3-metil-propanoato)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se trató con metil-2-(*R*)-glicidato siguiendo el **Procedimiento 5** para producir la 6'-(2(S)-hidroxi-3-metil-propanoato)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1051,6, encontrado 1052,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

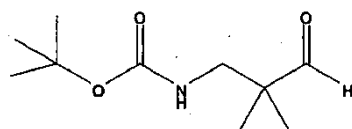


### 6'-(2(S)-Hidroxi-3-propanoic)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 6'-(2(S)-Hidroxi-3-metil-propanoato)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,079 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc e hidrólisis de éster para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2(S)-hidroxi-3-propanoic)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0028 g, 0,0044 mmol, 5,6 % de rendimiento): MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 637,3, encontrado 637,6; 89,8 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 51

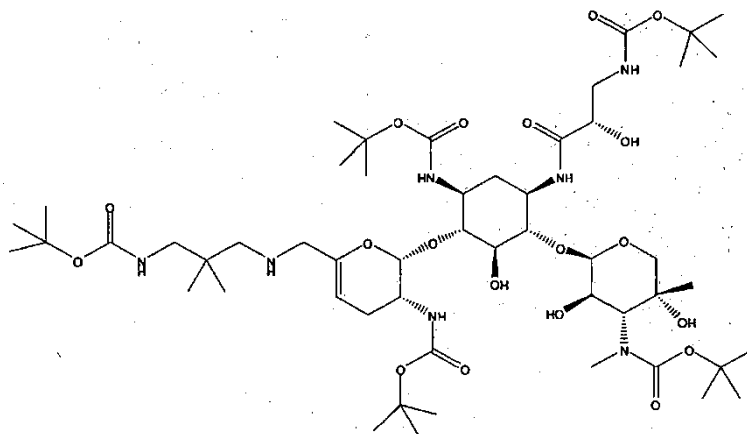
### 6'-(2,2-Dimetil-3-amino-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



10

### N-Boc-2,2-dimetil-3-amino-propionaldehído

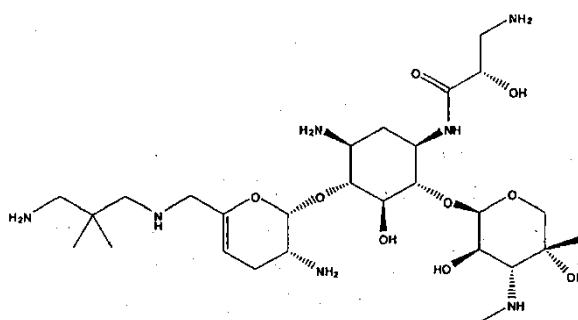
N-Boc-2,2-dimetil propanol (0,415 g, 2,04 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para producir N-Boc-2,2-dimetil-3-amino-propionaldehído (0,39 g, 1,94 mmol, 95,1 % de rendimiento):  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,42 (s, 1 H), 4,80 (s a, 1 H), 3,11 (d, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,06 (s, 6 H).



15

### 6'-(N-Boc-2,2-dimetil-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

20 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con N-Boc-2,2-dimetil-3-amino-propionaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-Boc-2,2-dimetil-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

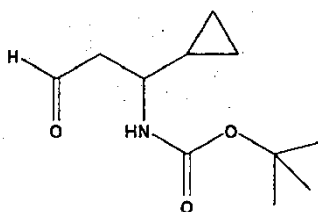


**6'-(2,2-Dimetil-3-amino-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

5 6'-(N-Boc-2,2-dimetil-3-amino-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2,2-dimetil-3-amino-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0057 g, 0,0092 mmol), 11,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 620,4, encontrado 620,8; 97,4 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 52**

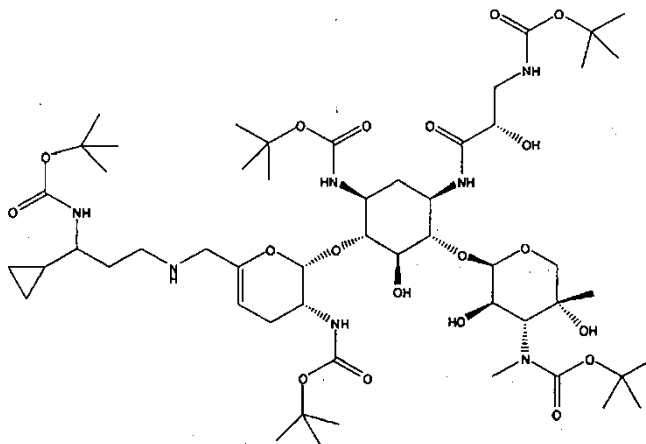
**6'-(3-Amino-3-ciclopropil-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**



10

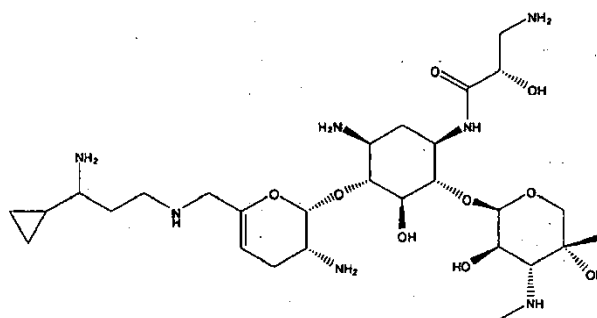
**N-Boc-3-amino-3-ciclopropil propionaldehído**

N-Boc-3-amino-propanol (0,130 g, 0,60 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el N-Boc-3-amino-3-ciclopropil propionaldehído correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



15 **6'-(N-Boc-3-amino-3-ciclopropil-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con N-Boc-3-amino-3-ciclopropil propionaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-Boc-3-amino-3-ciclopropil-propil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

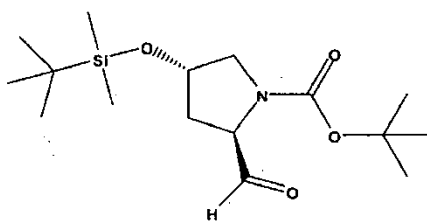


#### 6'-(3-Amino-3-ciclopropil-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

5 6'-(N-Boc-3-amino-3-ciclopropil-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(3-amino-3-ciclopropil-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0067 g, 0,010 mmol, 12,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 632,4, encontrado 632,8; 96,7 % de pureza por CLND.

#### Ejemplo 53

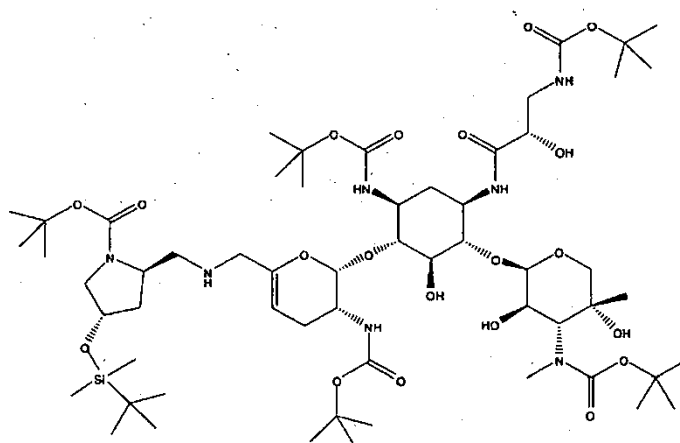
#### 6'-(Metil-4(S)-hidroxi-pirrolidin-2(R)-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



10

#### 4(S)-*tert*-Butildimetilsililoxi-N-Boc-pirrolidin-2(R)-carboxaldehído

4(S)-*tert*-Butildimetilsililoxi-N-Boc-pirrolidin-2(R)-metanol (0,50 g, 1,50 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el 4(S)-*tert*-butildimetilsililoxi-N-Boc-pirrolidin-2(R)-carboxaldehído correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

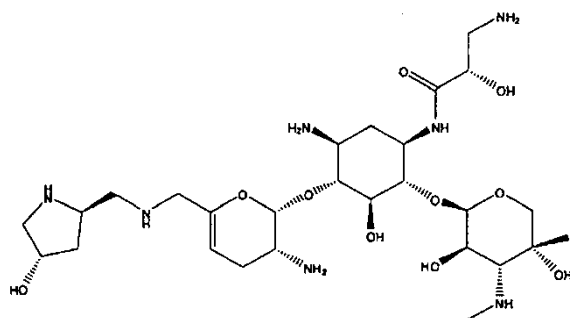


15

#### 6'-(Metil-N-Boc-4(S)-*tert*-butildimetilsililoxi-2(R)-pirrolidin-2(R)-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

20 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con 4(S)-*tert*-butildimetilsililoxi-N-Boc-pirrolidin-2(R)-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-N-Boc-4(S)-*tert*-butildimetilsililoxi-pirrolidin-2(R)-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1248,7, encontrado 1248,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



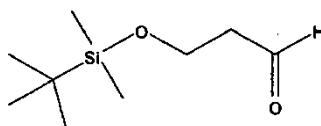


**6'-(Metil-4(S)-hidroxi-pirrolidin-2(R)-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

5 6'-(Metil-N-Boc-4(S)-*tert*-butildimetilsililoxi-pirrolidin-2(R)-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(metil-4(S)-hidroxi-pirrolidin-2(R)-il-metil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0022 g, 0,0035 mmol, 4,4 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 634,4, encontrado 634,6; 98,0 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 54**

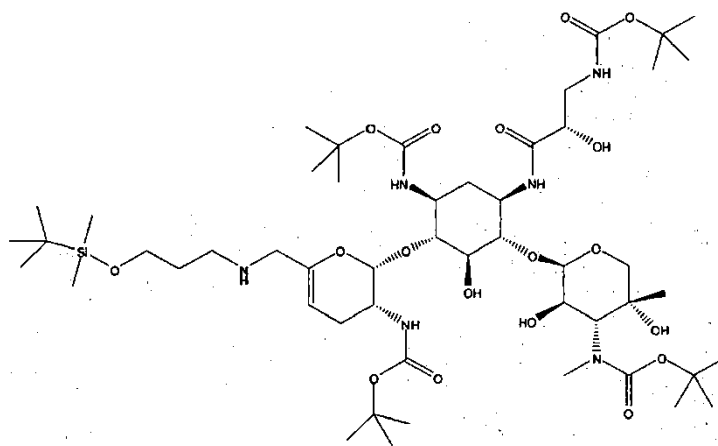
**6'-(3-Propanol)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**



10

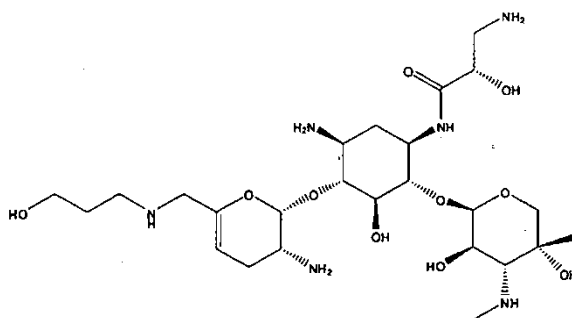
**3-*tert*-Butildimetilsililoxi-propanal**

3-*tert*-Butildimetilsililoxi-propanol (0,50 g, 2,62 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el 3-*tert*-butildimetilsililoxi-propanal correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



15 **6'-(3-*tert*-Butildimetilsililoxi-propanol)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con 3-*tert*-butildimetilsililoxi-propanal siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(3-*tert*-butildimetilsililoxi-propanol)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1107,6, encontrado 1107,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

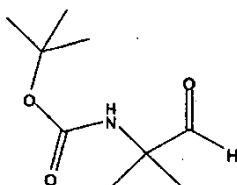


### 6'-(3-Propanol)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

5 6'-(3-*tert*-Butildimetilsililoxi-propanol)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina, (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(3-propanol)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,011 g, 0,018 mmol, 22,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 593,3, encontrado 593,8; 98,4 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 55

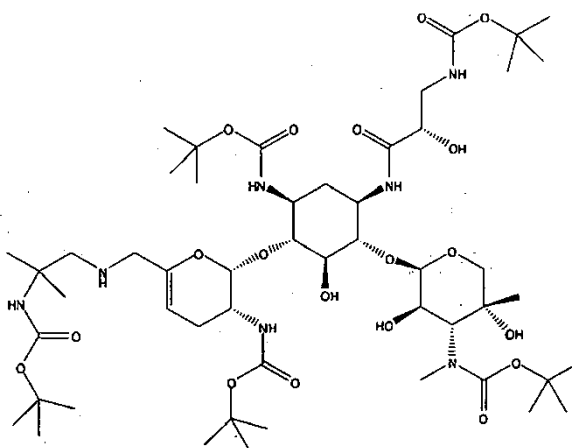
### 6'-(2-Metil-2-amino-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



10

### 2-Metil-N-Boc-2-amino-propanal

2-Metil-N-Boc-2-amino-propanal (0,83 g, 4,38 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el 2-metil-N-Boc-2-amino-propanal correspondiente (0,706 g, 3,77 mmol, 86,1 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,40 (s, 1 H), 1,57 (s, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 1,30 (s, 6 H).

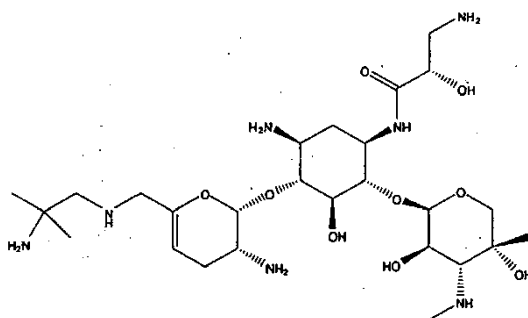


15

### 6'-(2-Metil-N-Boc-2-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con 2-metil-N-Boc-2-amino-propanal siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-metil-N-Boc-2-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1106,6, encontrado 1107,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

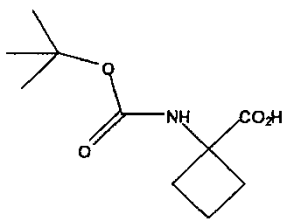


#### 6'-(2-Metil-2-amino-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

5 6'-(2-Metil-N-Boc-2-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-metil-2-amino-propil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,010 g, 0,016 mmol, 20,0 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 606,4, encontrado 606,4; 99,2 % de pureza por CLND.

#### Ejemplo 56

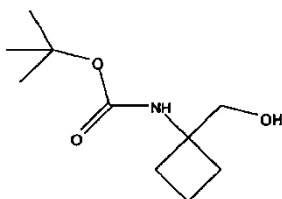
#### 6'-(Metil-1-amino-ciclobutil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



10

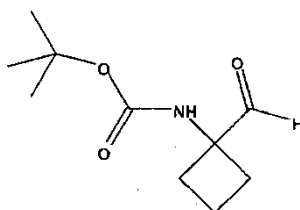
#### Ácido N-Boc-1-amino-ciclobutanocarboxílico

15 Se disolvió éster etílico del ácido 1-amino-ciclobutanocarboxílico (1,0 g, 6,28 mmol) en HCl 1 N (10 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad para producir un material en bruto que se sometió al **Procedimiento 13** para protección de Boc para producir el ácido N-Boc-1-amino-ciclobutanocarboxílico deseado.



#### N-Boc-1-amino-ciclobutil-metanol

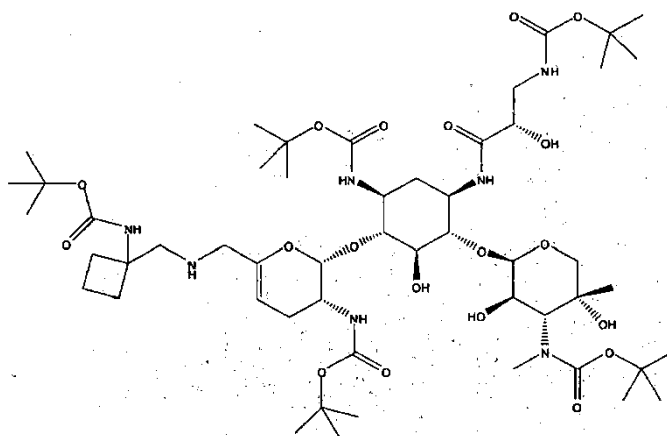
Ácido N-Boc-1-amino-ciclobutanocarboxílico (6,28 mmol) se sometió al **Procedimiento 19** para reducción en el N-Boc-1-Amino-ciclobutil-metanol correspondiente.



20

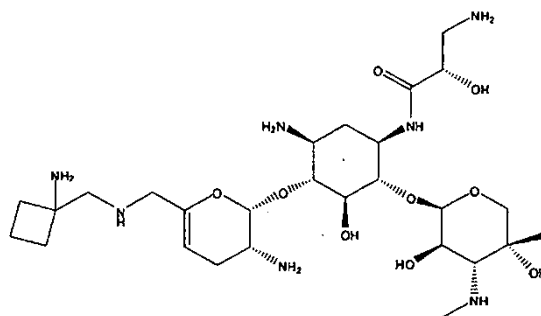
#### N-Boc-1-amino-ciclobutano carboxaldehído

N-Boc-1-amino-ciclobutil-metanol (0,25 g, 1,24 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para producir el N-Boc-1-amino-ciclobutano carboxaldehído correspondiente (0,24 g, 1,20 mmol, 96,8 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,0 (s, 1 H), 4,91 (s a, 1 H), 3,74 (s a, 2 H), 1,71-2,20 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H).



**6'-(N-Boc-metil-1-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

- 5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con N-Boc-1-amino-ciclobutano carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-Boc-metil-1-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1118,6, encontrado 1118,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

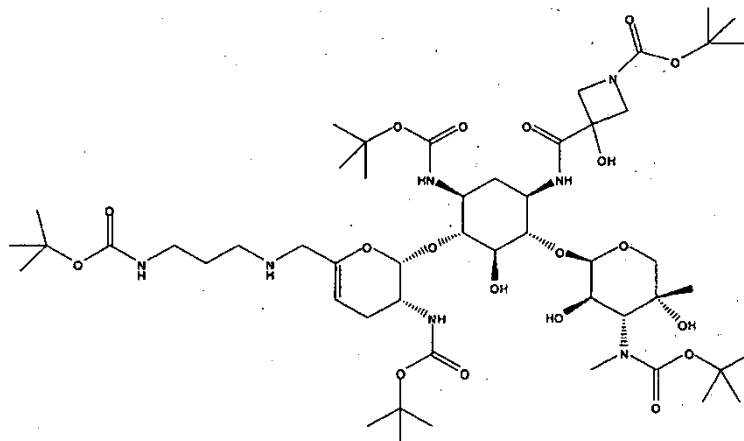


**6'-(Metil-1-amino-ciclobutil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

- 10 6'-(N-Boc-metil-1-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(metil-1-amino-ciclobutil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,002 g, 0,0032 mmol, 4,0 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 618,4, encontrado 619,0; 69,4 % de pureza por CLND.

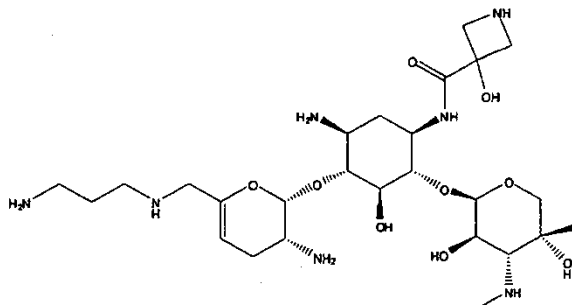
**Ejemplo 57**

- 15 **6'-(3-Amino-propil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

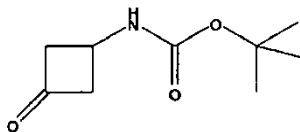


**6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Soc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

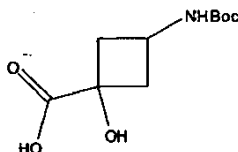
2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,49 g, 0,46 mmol) se trató con N-Boc-3-amino-propionaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** para producir la 6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1104,6, encontrado 1104,6), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(3-Amino-propil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

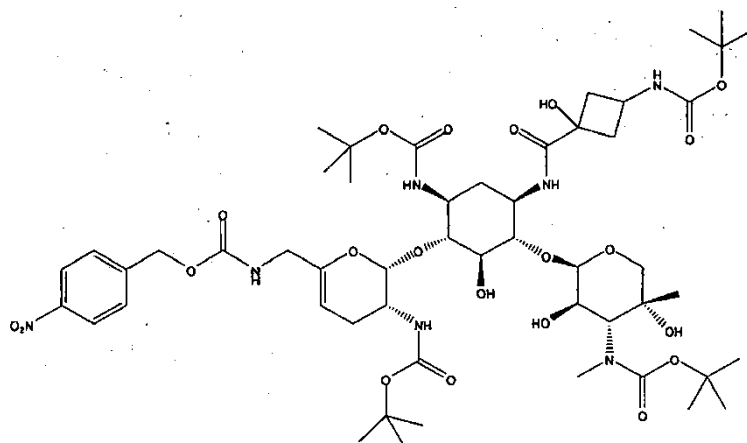
6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,46 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-(3-amino-propil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 604,4, encontrado 604,2; 92,4 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 58****6'-(3-Amino-propil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina****15 N-Boc-3-amino-ciclobutanona**

A una solución en agitación vigorosa de N-Boc-3-metileno-ciclobutanamina (9,8 g, 53,5 mmol) en DCM (160 ml) y H<sub>2</sub>O (160 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 g, 21,7 mmol), seguido de NaClO<sub>4</sub> (35 g, 163,5 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0,2 g, 0,72 mmol) y RuCl<sub>3</sub> (0,6 g, 7,6 mmol). Durante el transcurso de la reacción, la solución orgánica se volvió de color pardo oscuro y el catalizador se volvió de color negro, mientras que la capa acuosa superior se volvió de color blanco. La reacción se controló por TLC, y después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. Los filtrados se transfirieron a un embudo de decantación y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo al 0-60 %) para producir la N-Boc-3-amino-ciclobutanona deseada (7,13 g, 38,53 mmol, 72 % de rendimiento): RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,88 (s, 1 H), 4,13-4,29 (m, 1 H), 3,23-3,41 (m, 2 H), 2,9-3,05 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

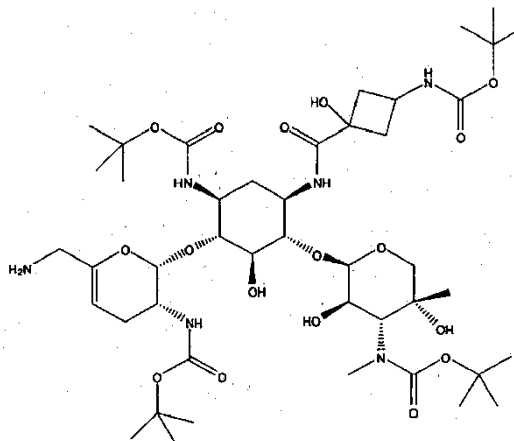
**Ácido N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-carboxílico**

N-Boc-3-amino-ciclobutanona (7,13 g, 38,53 mmol) se sometió al **Procedimiento 15** para producir el ácido N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-carboxílico deseado (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 232,1, encontrado 232,2).



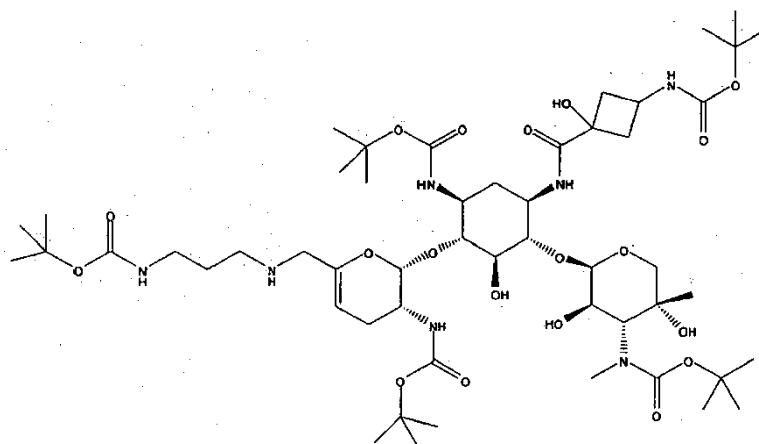
#### 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina

5 El tratamiento de 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-sisomicina (0,87 mmol) con ácido N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-carboxílico siguiendo el **Procedimiento 4-Método A** dio la 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



#### 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina

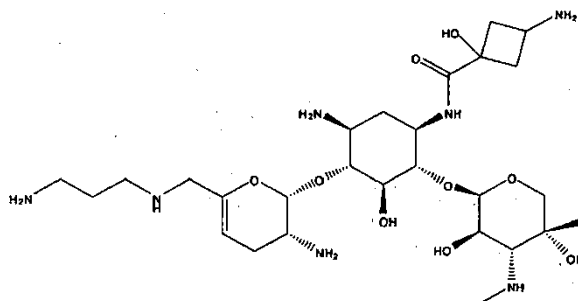
10 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (0,87 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 961,5, encontrado 961,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

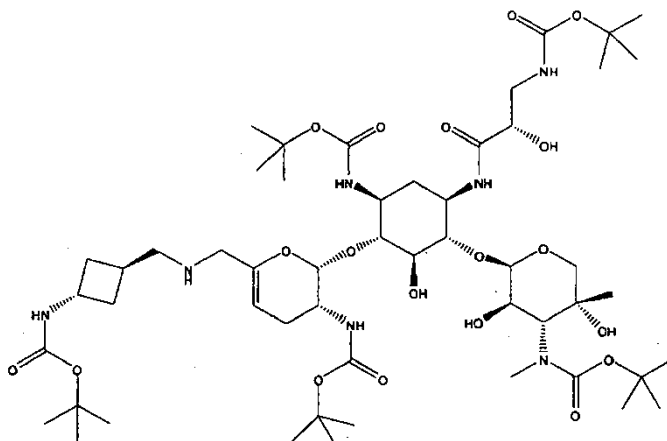
2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (0,87 mmol) se trató con N-Boc-3-amino-propionaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** para producir la 6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1118,6, encontrado 1118,6), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

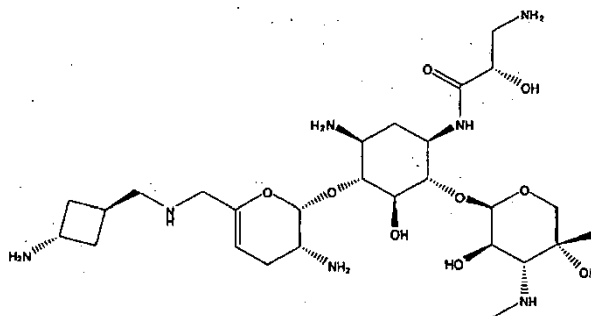
**6'-(3-Amino-propil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

6'-(N-Boc-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (0,87 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-(3-amino-propil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 618,4, encontrado 618,2; 84,2 % de pureza por CLND.

10

**Ejemplo 59****6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina****15 6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

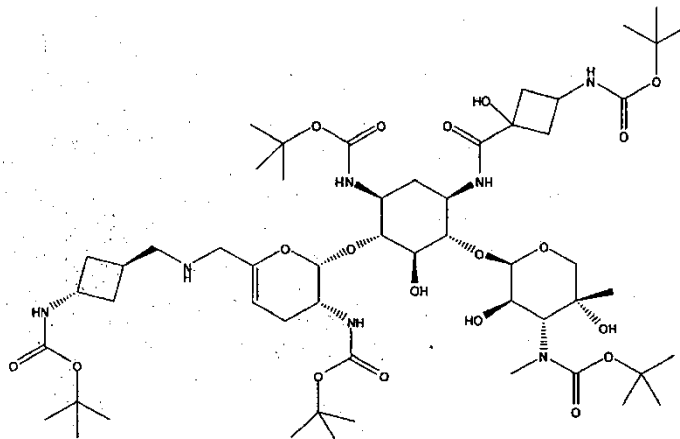
2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (1,0 g, 1,07 mmol) se trató con N-Boc-3-*trans*-amino-ciclobutil-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** para producir la 6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1118,6, encontrado 1118,5), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



20

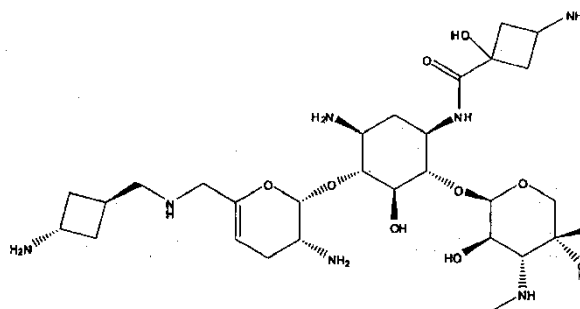
**6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

5 6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (1,07 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-(metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,033 g, 0,053 mmol, 4,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 618,4, encontrado 618,3, [M+Na]<sup>+</sup> 640,3; 96,5 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 60****6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

10 **6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

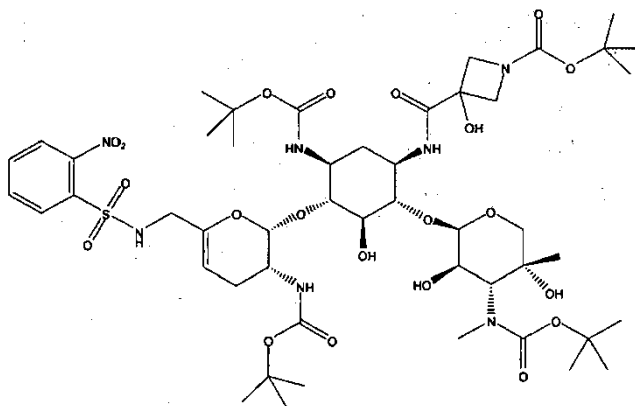
15 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (1,0 g, 1,042 mmol) se trató con N-Boc-3-*trans*-amino-ciclobutil-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** para producir la 6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1144,6, encontrado 1144,5), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

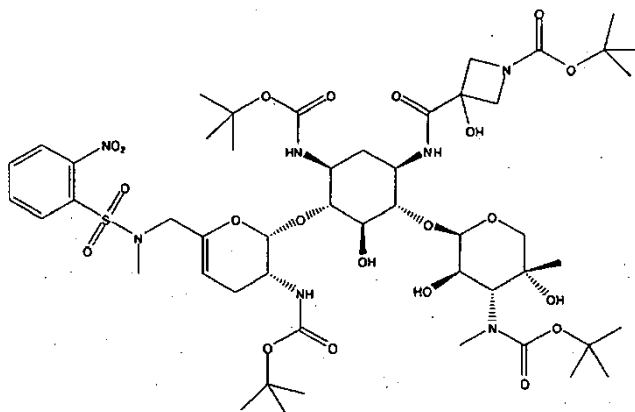
20 6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (1,042 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-(metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (0,033 g, 0,051 mmol, 4,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 644,4, encontrado 644,3; 94,5 % de pureza por CLND.



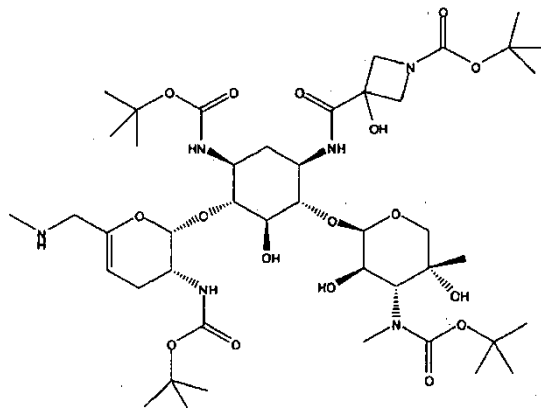
## Ejemplo 61

**6'-Metil-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina****6'-Nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

- 5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (1,0 g, 1,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 8** para nosilación para producir 6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 1132,5, encontrado 1132,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

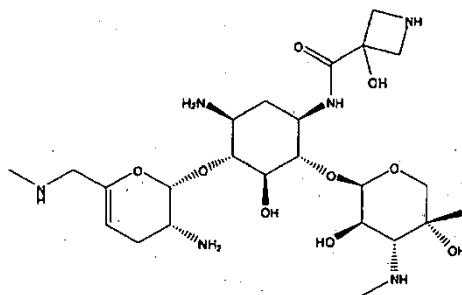
**6'-Metil-6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

- 10 6'-Nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (1,06 mmol) se trató con MeI siguiendo el **Procedimiento 11** para producir 6'-metil-6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 1146,5, encontrado 1147,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-Metil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

- 15 6'-Metil-6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (1,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 9** para desprotección de nosilo para producir 6'-metil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-

acetil)-sisomicina (MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 961,5, encontrado 961,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

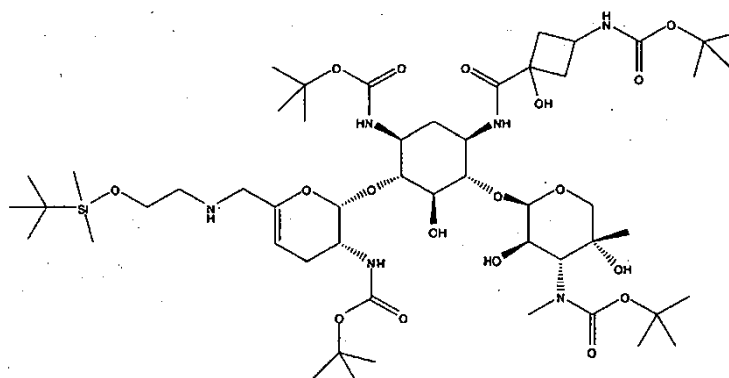


#### 6'-Metil-1-(3-hidroxi-azetid-3-il-acetil)-sisomicina

- 5 6'-Metil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetid-3-il-acetil)-sisomicina (1,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-metil-1-(3-hidroxi-azetid-3-il-acetil)-sisomicina (0,247 g, 0,441 mmol, 41,6 % de rendimiento): MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 561,3, encontrado 561,2; 96,7 % de pureza por CLND.

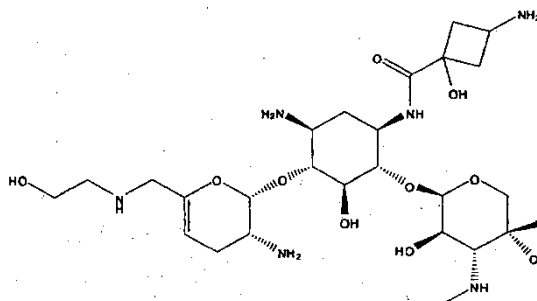
#### Ejemplo 62

- 10 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina



#### 6'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina

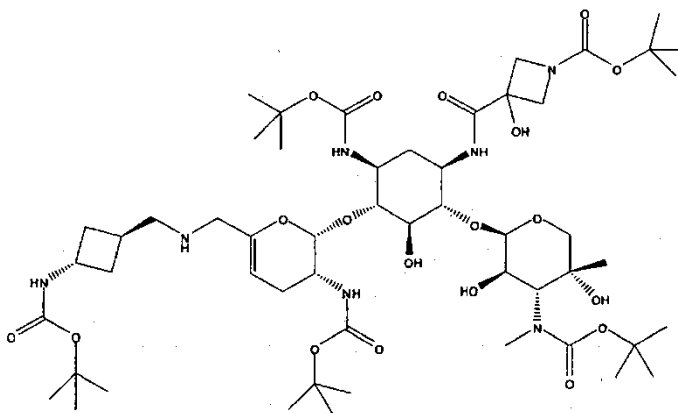
- 15 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (0,65 g, 0,67 mmol) se trató con *tert*-butildimetilsililoxi acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina deseada (MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 1119,6, encontrado 1119,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



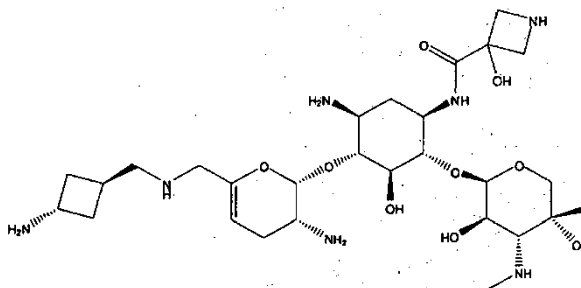
#### 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina

- 20 6'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (0,67 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (0,067 g, 0,111 mmol, 16,6 % de rendimiento): MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 605,3, encontrado 605,6; 97,5 % de pureza por CLND.

## Ejemplo 63

**6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina****6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

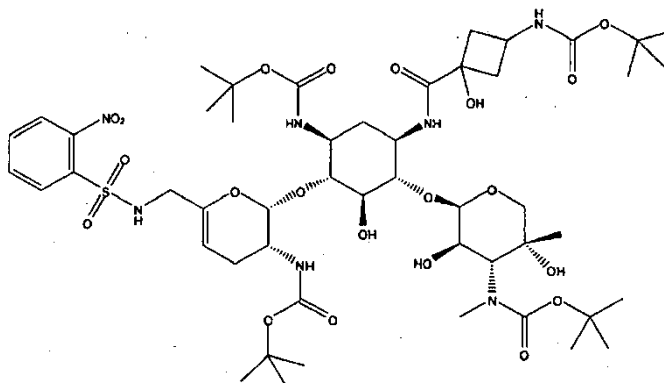
- 5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (1,0 g, 1,06 mmol) se trató con N-Boc-3-*trans*-amino-ciclobutil-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** para producir la 6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1130,6, encontrado 1130,5), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina**

6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (1,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-(metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-azetidín-3-il-acetil)-sisomicina (0,018 g, 0,029 mmol, 2,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 630,4, encontrado 630,3; 75,6 % de pureza por CLND.

15

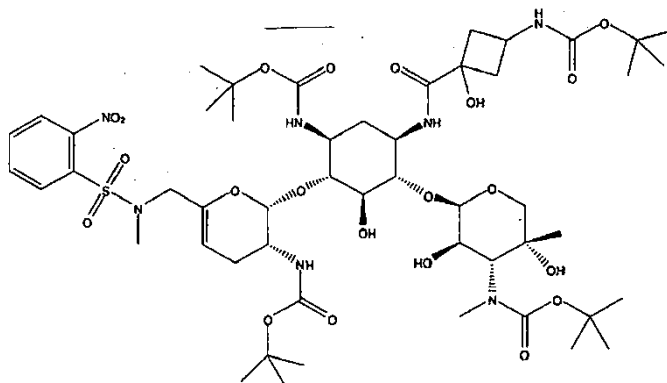
## Ejemplo 64

**6'-Metil-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

**6'-Nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

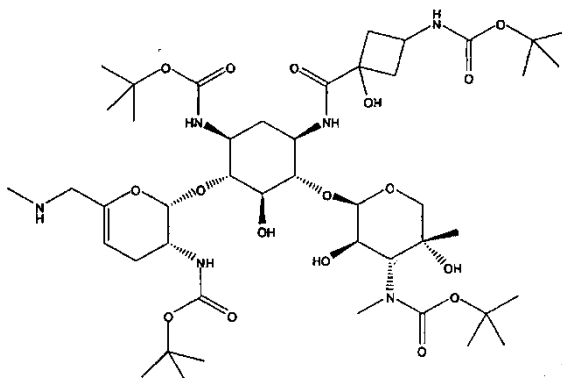
2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (1,0 g, 1,04 mmol) se sometió al **Procedimiento 8** para nosilación para producir 6'-nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1146,5, encontrado 1147,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

**6'-Metil-6'-nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

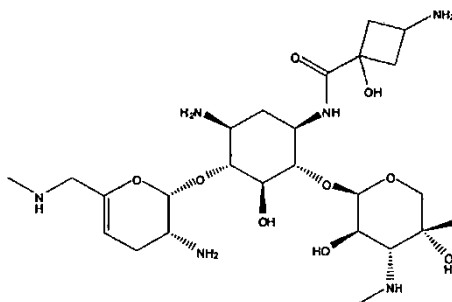
6'-Nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (1,04 mmol) se trató con MeI siguiendo el **Procedimiento 11** para producir 6'-metil-6'-nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1160,5, encontrado 1161,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

**6'-Metil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

6'-Metil-6'-nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (1,04 mmol) se sometió al **Procedimiento 9** para desprotección de nosilo para producir 6'-metil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 975,5, encontrado 975,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

**6'-Metil-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina**

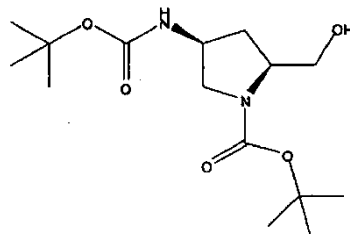
6'-Metil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (1,04 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-metil-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina (0,098 g,

20

0,170 mmol, 16,3 % de rendimiento): MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 575,3, encontrado 575,3; 98,5 % de pureza por CLND.

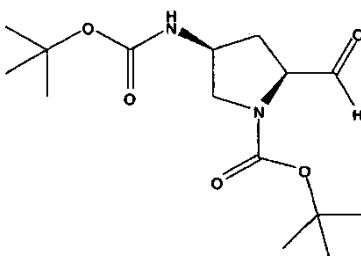
### Ejemplo 65

#### 6'-(Metil-4(S)-amino-pirrolidin-2(S)-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



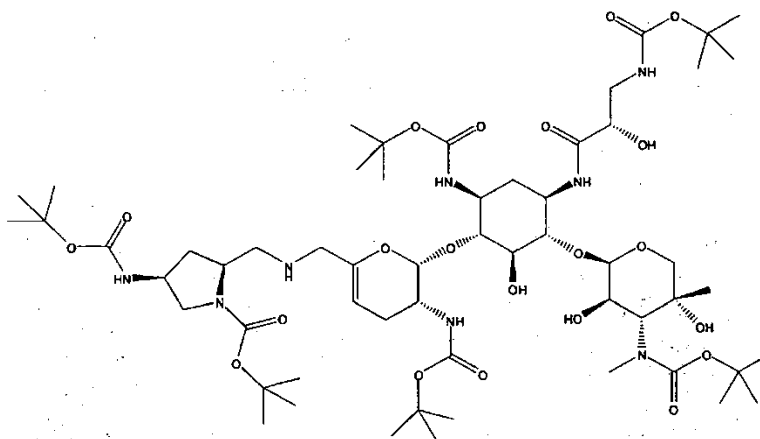
#### 5 N,N-diBoc-4(S)-amino-2(S)-metanol-pirrolidina

Ácido N,N-diBoc-4(S)-amino-pirrolidina-2(S)-carboxílico (1,03 g, 3,12 mmol) se sometió al **Procedimiento 19** para producir la N, N-diBoc-4(S)-amino-2(S)-metanol pirrolidina correspondiente (0,605 g, 1,91 mmol, 61,2 % de rendimiento), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



#### 10 N,N-diBoc-4(S)-amino-pirrolidina-2(S)-carbaldehído

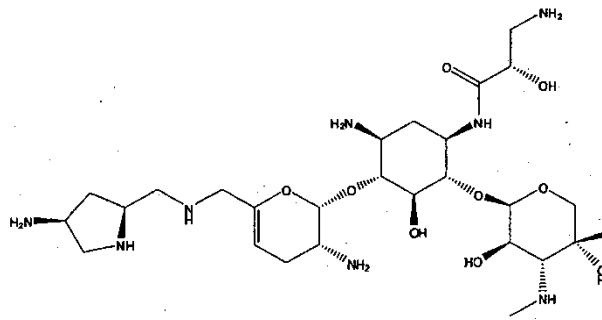
N,N-diBoc-4(S)-amino-2(S)-metanol pirrolidina (0,486 g, 1,53 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el N, N-diBoc-4(S)-amino-pirrolidina-2(S)-carbaldehído correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



#### 15 6'-(Metil-N,N-diBoc-4(S)-amino-pirrolidin-2(S)-il)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con N,N-diBoc-4(S)-amino-pirrolidina-2(S)-carbaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-N,N-diBoc-4(S)-amino-pirrolidin-2(S)-il)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS  $m/e$   $[M+H]^+$  calc. 1233,7, encontrado 1234,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

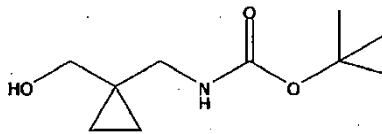


**6'-(Metil-4(S)-amino-pirrolidin-2(5)-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

5 6'-(Metil-N, N-diBoc-4(S)-amino-pirrolidin-2(S)-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(metil-4(S)-amino-pirrolidin-2(S)-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0006 g, 0,0009 mmol, 1,1 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 633,4, encontrado 633,4; 81,7 % de pureza por CLND.

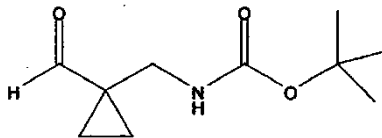
**Ejemplo 66**

**6'-(Metil-1-aminometil-ciclopropil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**



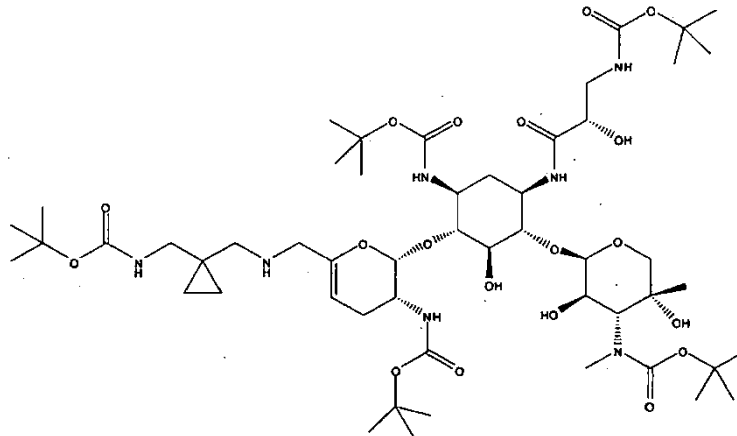
**N-Boc-1-aminometil-ciclopropil-metanol**

10 N-Boc-1-aminometil-ciclopropano ácido carboxílico (1,0 g, 4,64 mmol) se sometió al **Procedimiento 19** para producir el N-Boc-1-aminometil-ciclopropil-metanol correspondiente (0,99 g, MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 202,1, encontrado 202,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**N-Boc-1-aminometil-ciclopropano carboxaldehído**

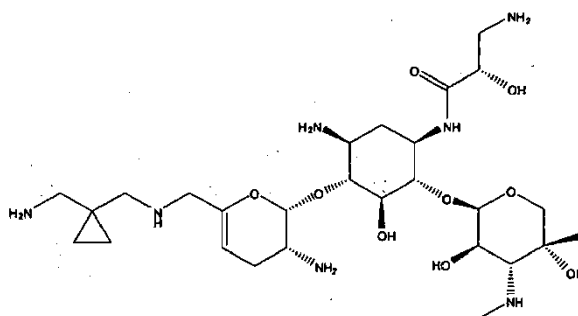
15 N-Boc-1-aminometil-ciclopropil-metanol (0,87 g, 4,32 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el N-Boc-1-aminometil-ciclopropano carboxaldehído correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(Metil-N-Boc-1-aminometil-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

20 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con N-Boc-1-aminometil-ciclopropano carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-N-Boc-1-

aminometil-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1118,6, enc. 1118,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

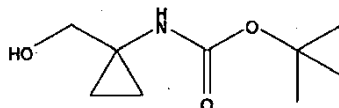


#### 6'-(Metil-1-aminometil-ciclopropil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

- 5 6'-(Metil-N-Boc-1-aminometil-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(metil-1-aminometil-ciclopropil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0033 g, 0,0053 mmol, 6,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 618,4, encontrado 618,4; 94,5 % de pureza por CLND.

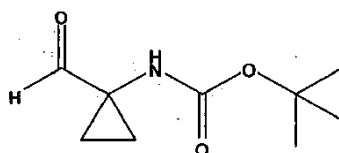
#### 10 Ejemplo 67

#### 6'-(Metil-1-Amino-ciclopropil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



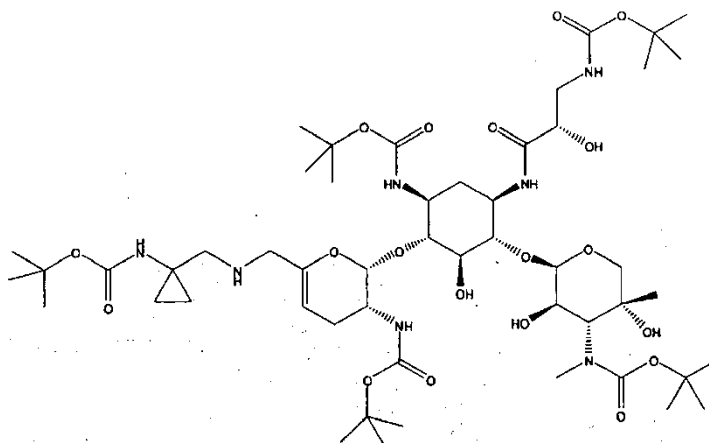
#### N-Boc-1-amino-ciclopropil-metanol

- 15 Ácido N-Boc-1-amino-ciclopropanocarboxílico (0,25 g, 1,24 mmol) se sometió al **Procedimiento 19** para producir el N-Boc-1-amino-ciclopropil-metanol correspondiente (0,051 g, 0,27 mmol, 21,8 % de rendimiento), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



#### N-Boc-1-amino-ciclopropano carboxaldehído

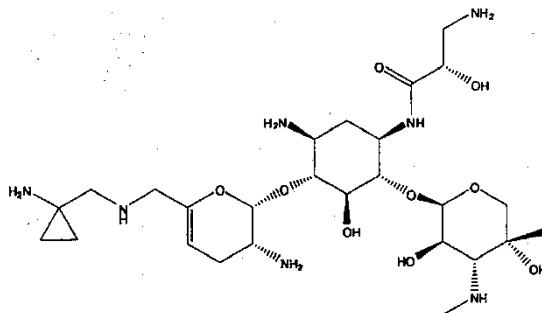
- 20 N-Boc-1-amino-ciclopropil-metanol (0,051 g, 0,27 mmol) se sometió al **procedimiento 18** para la oxidación en el correspondiente N-Boc-1-amino-ciclopropano carboxaldehído, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(Metil-N-Boc-1-amino-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

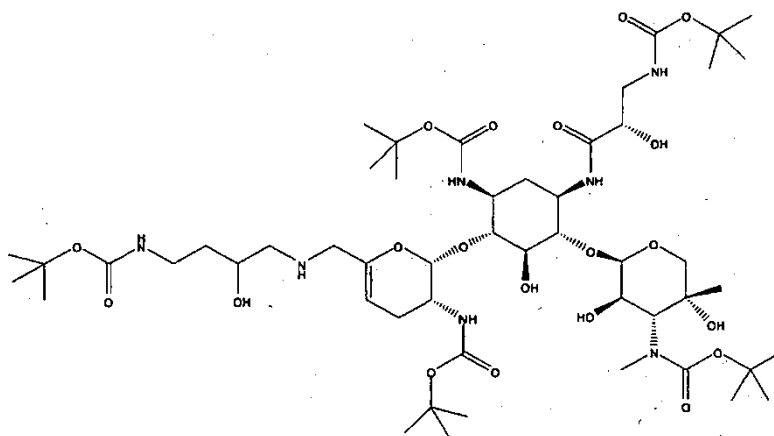
2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con N-Boc-1-amino-ciclopropano carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-N-Boc-1-amino-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1104,6, encontrado 1105,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

**6'-(Metil-1-amino-ciclopropil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

6'-(Metil-N-Boc-1-amino-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(metil-1-amino-ciclopropil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0042 g, 0,0069 mmol, 8,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 604,4, encontrado 604,6; 95,4 % de pureza por CLND.

10

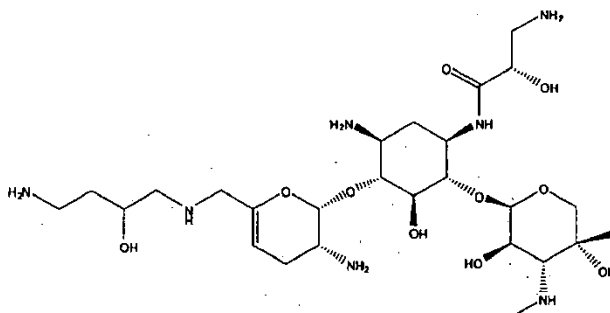
**Ejemplo 68****6'-(2-Hidroxi-4-amino-butil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

15

**6'-(N-Boc-2-hidroxi-4-amino-butil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con N-Boc-2-(oxiran-2-il)-etil carbamato siguiendo el **Procedimiento 5** para producir la 6'-(N-Boc-2-hidroxi-4-amino-butil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1122,6, encontrado 1122,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

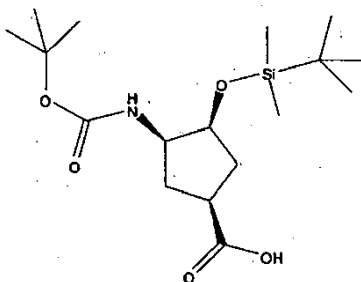
20



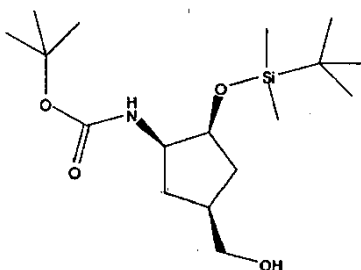


**6'-(2-Hidroxi-4-amino-butil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

5 6'-(N-Boc-2-hidroxi-4-amino-butil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-4-amino-butil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0024 g, 0,0038 mmol, 4,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 622,4, encontrado 622,6; 93,2 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 69****6'-(Metil-1(R)-amino-2(S)-hidroxi-ciclopent-4(S)-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**10 **Ácido N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-ciclopentano-4(S)-carboxílico**

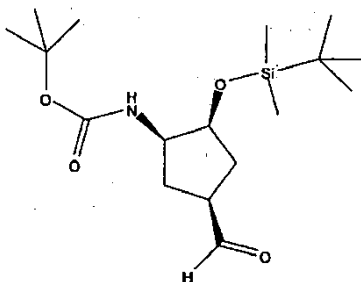
15 A una solución en agitación de éster metílico del ácido N-Boc-1(R)-amino-2(S)-hidroxi-ciclopentano-4(S)-carboxílico (0,622 g, 2,40 mmol) en DCM (1,9 ml) se le añadieron imidazol (0,164 g, 2,41 mmol), DMAP (0,047 g, 0,35 mmol) y TBSCl (0,363 g, 2,40 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, seguido de calentamiento a t 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H<sub>2</sub>O (3 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad para producir un residuo, que se disolvió en isopropanol (6 ml) y NaOH 1 M (2,9 ml), y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó lentamente a pH 3 con HCl 1 M (3 ml). Después de añadir cloroformo (18 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad para producir el ácido deseado (0,75 g, 2,09 mmol, 87,1 % de rendimiento).



20

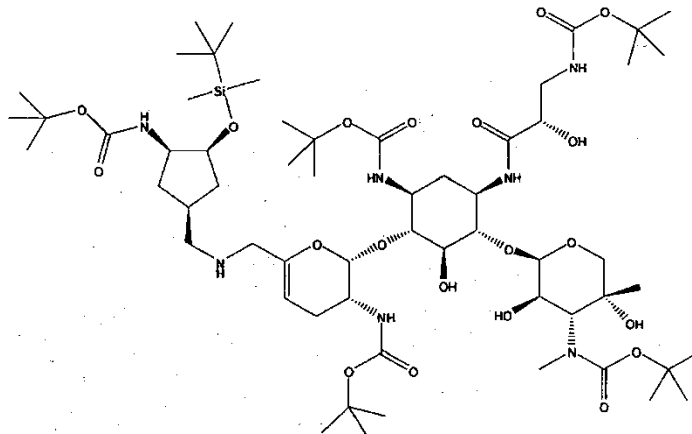
**N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-4(S)-hidroximetil-ciclopentano**

25 Ácido N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-ciclopentano-4(S)-carboxílico (0,53 g, 1,47 mmol) se sometió al **Procedimiento 19** para reducción en el N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-4(S)-hidroximetil-ciclopentano correspondiente (0,44 g, 1,27 mmol, 86,4 % de rendimiento): <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,69-4,79 (m, 1 H), 4,08-4,13 (m, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,52-3,61 (m, 2 H), 2,16-2,30 (m, 2 H), 1,96-2,14 (m, 2 H), 1,48-1,53 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 0,09 (s, 6 H).



**N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-ciclopentano-4(S)-carboxaldehído**

N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-4(S)-hidroximetil-ciclopentano (0,44 g, 1,27 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-ciclopentano-4(S)-carboxaldehído correspondiente (0,42 g, 1,22 mmol, 96,1 % de rendimiento).

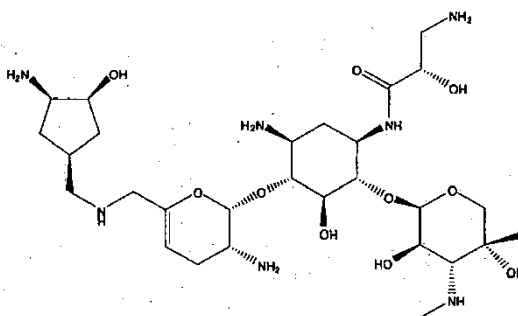


5

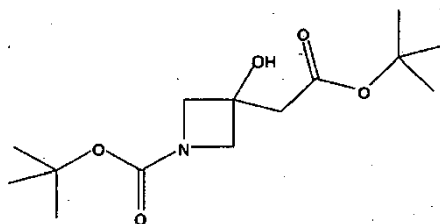
**6'-(Metil-N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-ciclopent-4(S)-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-ciclopentano-4(S)-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-ciclopent-4(S)-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1262,7, encontrado 1263,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

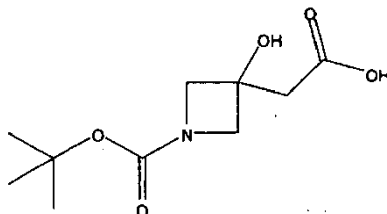
**6'-(Metil-1(R)-amino-2(S)-hidroxi-ciclopent-4(S)-il)-1-(3-amino-2(5)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

6'-(Metil-N-Boc-1(R)-amino-2(S)-terc-butildimetilsililoxi-ciclopent-4(S)-il)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** de RP HPLC para producir 6'-(metil-1(R)-amino-2(S)-hidroxi-ciclopent-4(S)-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0039 g, 0,0060 mmol, 7,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 648,4, encontrado 648,4; 91,6 % de pureza por CLND.

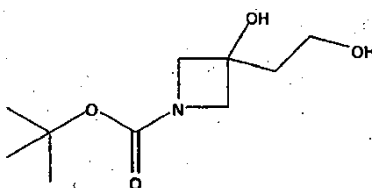
20 **Ejemplo 70****6'-(Etil-2-(3-hidroxi-azetidín-3-il))-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

**2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il)acetato de *tert*-butilo**

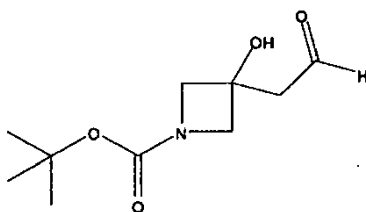
- 5 A una solución en agitación de N-Boc-3-azetidínona (0,45 g, 2,64 mmol) en THF (5 ml) se le añadió lentamente una solución 0,5 M de cloruro de 2-*tert*-butoxi-2-oxoetil-cinc en Et<sub>2</sub>O (10 ml, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. Después, la reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (10 ml) y la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. al 5 % (2 x 10 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir 2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il)-acetato de *tert*-butilo (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 288,2, encontrado 287,7).

**Ácido 2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il)-acético**

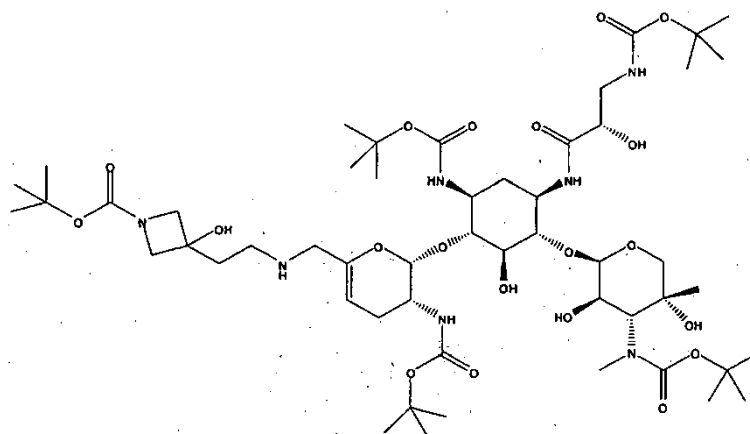
- 10 A una solución en agitación de 2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il)-acetato de *tert*-butilo (0,86 g, 2,99 mmol) en dioxano (18 ml) se le añadió HCl 3 M (5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se basificó con NaOH 2 M (8 ml), seguido de la adición de BOC<sub>2</sub>O (1,0 g, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró hasta la mitad de su volumen total en el evaporador rotatorio. Después, se añadieron isopropanol (3 ml) y cloroformo (12 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó lentamente a pH 3 con HCl 1 M. Después, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad para producir ácido 2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il)-acético (0,65 g, 2,81 mmol, 94,0 % de rendimiento).
- 15

**N-Boc-3-(2-hidroxi-etil)-azetidín-3-ol**

- 20 Ácido 2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il)-acético (0,44 g, 1,90 mmol) se sometió al **Procedimiento 19** para reducción para producir el N-Boc-3-(2-hidroxi-etil)-azetidín-3-ol correspondiente (0,29 g, 1,33 mmol, 70,0 % de rendimiento).

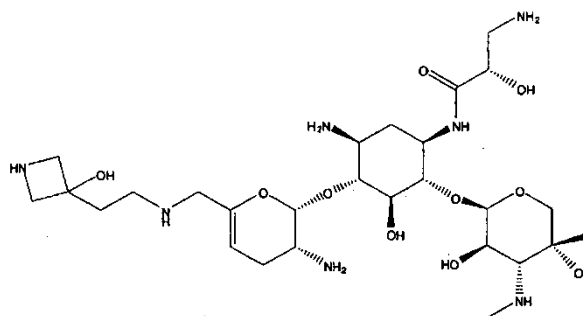
**2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il)acetaldehído**

- 25 N-Boc-3-(2-hidroxi-etil)-azetidín-3-ol (0,29 g, 1,33 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el 2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il)-acetaldehído correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-(Etil-2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il))-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

- 5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con 2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il)-acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(etil-2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il))-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1134,6, encontrado 1135,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

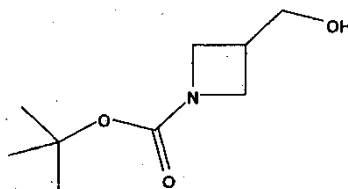


**6'-(Etil-2-(3-hidroxi-azetidín-3-il))-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

- 10 6'-(Etil-2-(N-Boc-3-hidroxi-azetidín-3-il))-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(etil-2-(3-hidroxi-azetidín-3-il))-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0098 g, 0,015 mmol, 18,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 634,4, encontrado 634,8; 92,4 % de pureza por CLND.

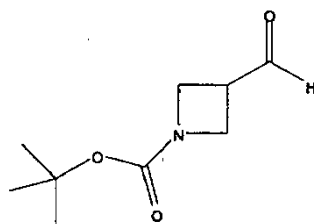
**Ejemplo 71**

- 15 **6'-Metilciclopropil-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**



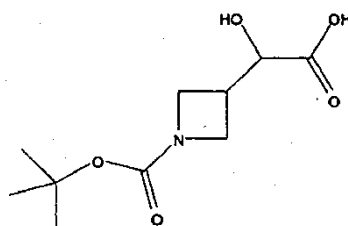
**N-Boc-3-hidroxiacetilazetidina**

Ácido N-Boc-azetidín-3-carboxílico (1,94 g, 9,64 mmol) se sometió al **Procedimiento 19** para reducción en la N-Boc-3-hidroxiacetilazetidina correspondiente, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



#### N-Boc-azetidin-3-carboxaldehído

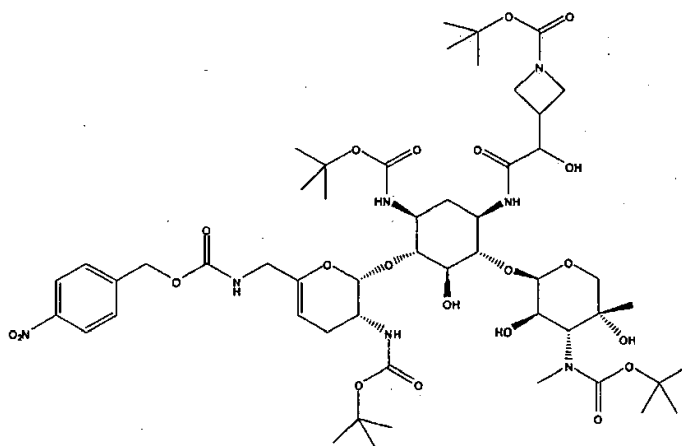
N-Boc-3-hidroximetil-azetidina (9,64 mmol) se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el N-Boc-azetidin-3-carboxaldehído deseado, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



5

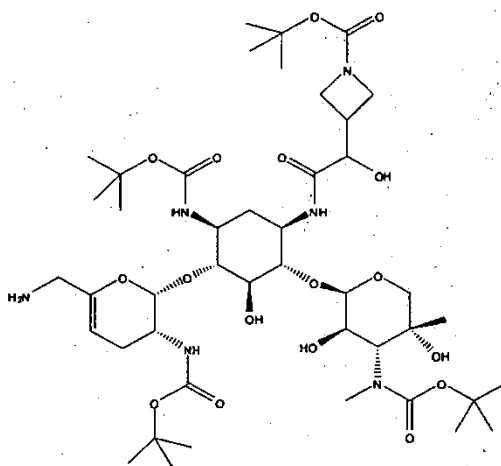
#### Ácido 2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acético

N-Boc-azetidin-3-carboxaldehído (1,60 g, 8,64 mmol) se sometió al **Procedimiento 15** para producir el ácido 2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acético deseado (MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 232,1, encontrado 231,8).



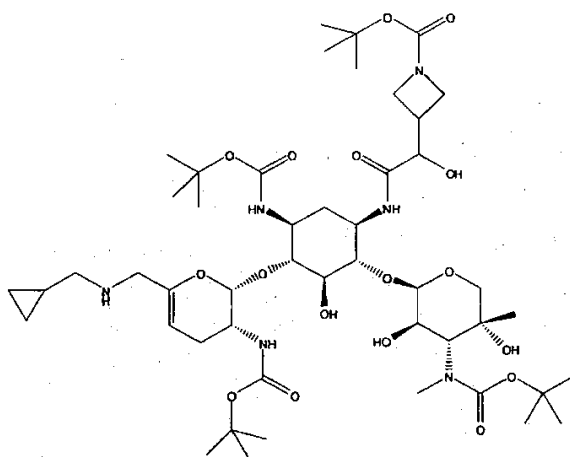
#### 10 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina

El tratamiento de 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-sisomicina (0,075 g, 0,081 mmol) con ácido 2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acético siguiendo el **Procedimiento 4-Método B** dio la 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 1140,5, encontrado 1140,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



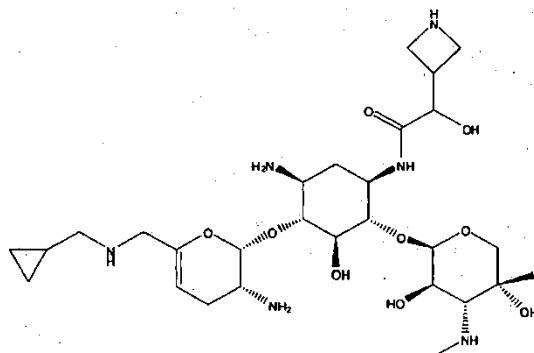
**2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

5 6'-PNZ-2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 961,5, encontrado 962,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**6'-Metilciclopropil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-2-azetidín-3-il-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

10 2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con ciclopropano carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-metilciclopropil-2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1015,6, encontrado 1015,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



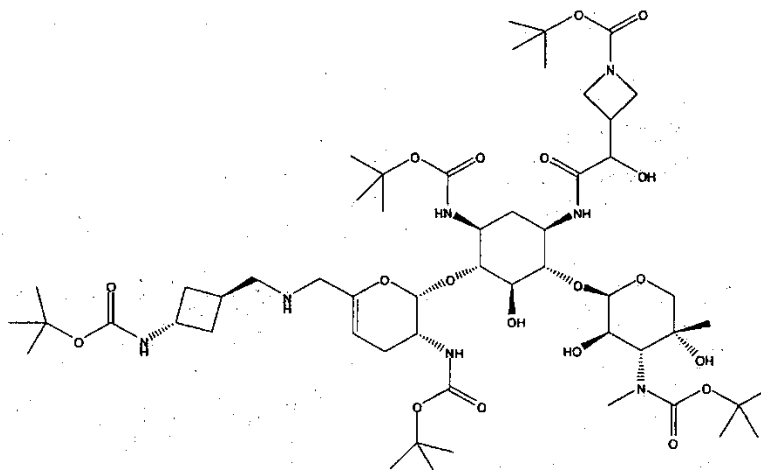
**6'-Metilciclopropil-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

15 6'-Metilciclopropil-2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el

**Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-metilciclopropil-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0033 g, 0,0054 mmol, 6,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 615,4, encontrado 615,5; 77,4 % de pureza por CLND.

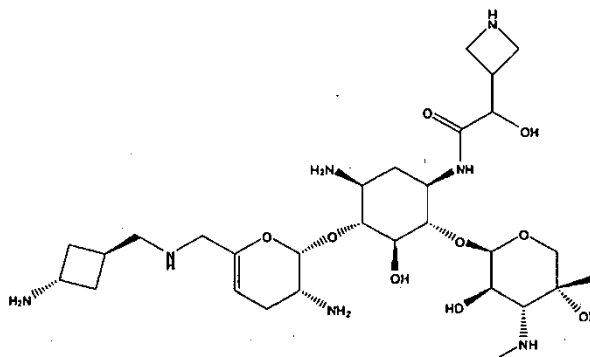
### Ejemplo 72

#### 5 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina



#### 6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina

2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-Boc-*trans*-3-amino-ciclobutil-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** para dar la 6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1144,6, encontrado 1145,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

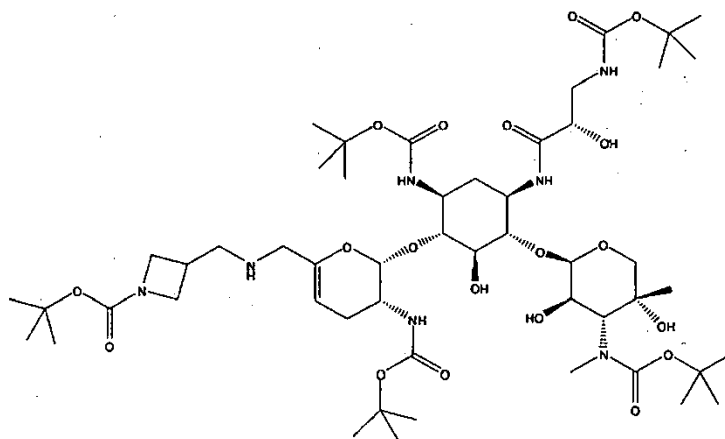


#### 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina

6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3''-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0053 g, 0,0082 mmol, 10,1 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 644,4, encontrado 644,4; 86,0 % de pureza por CLND.

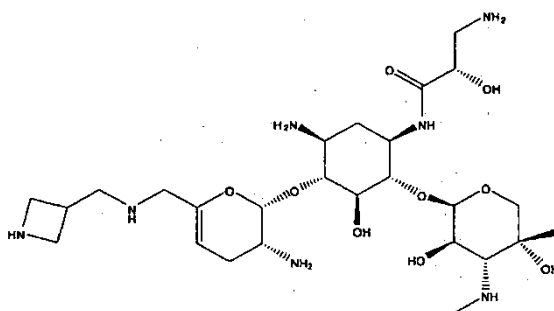
## Ejemplo 73

## 6'-(Metil-azetidín-3-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina



## 6'-(Metil-N-Boc-azetidín-3-il)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

- 5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,9 g, 0,96 mmol) se trató con N-Boc-azetidín-3-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-N-Boc-azetidín-3-il)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1104,6, encontrado 1105,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

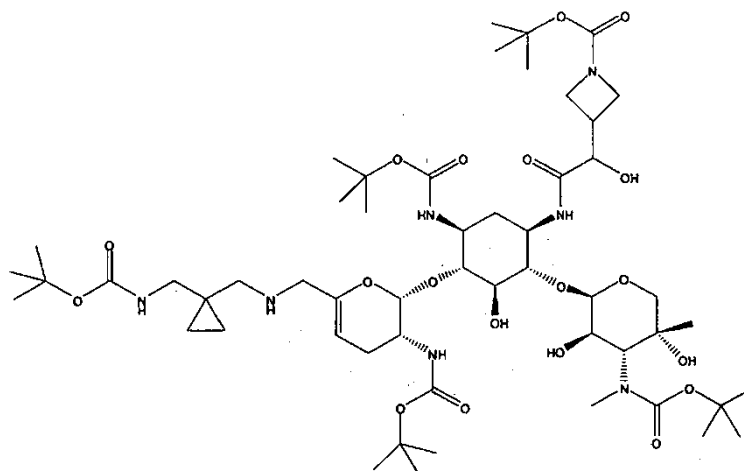


## 10 6'-(Metil-azetidín-3-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina

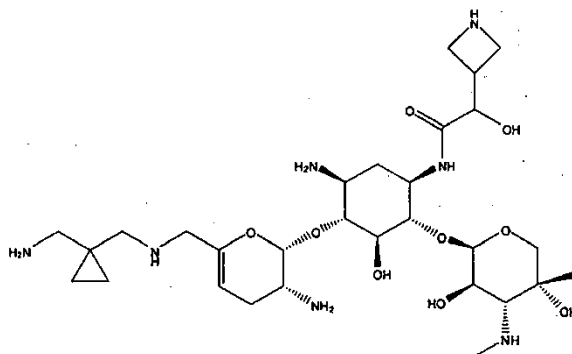
- 15 6'-(Metil-N-Boc-azetidín-3-il)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,96 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 6'-(metil-azetidín-3-il)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0082 g, 0,014 mmol, 1,46 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 604,4, encontrado 604,6; 86,3 % de pureza por CLND.



## Ejemplo 74

**6'-(Metil-1-aminometil-ciclopropil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina****6'-(Metil-N-Boc-1-aminometil-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

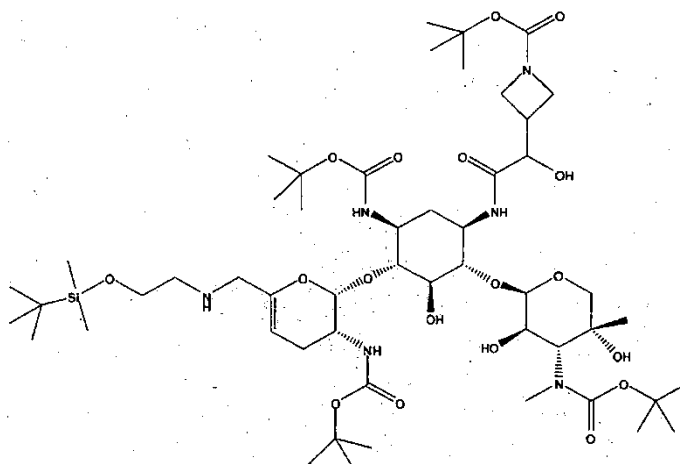
- 5 2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-Boc-1-aminometil-ciclopropano carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-N-Boc-1-aminometil-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1144,6, encontrado 1144,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(Metil-1-aminometil-ciclopropil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

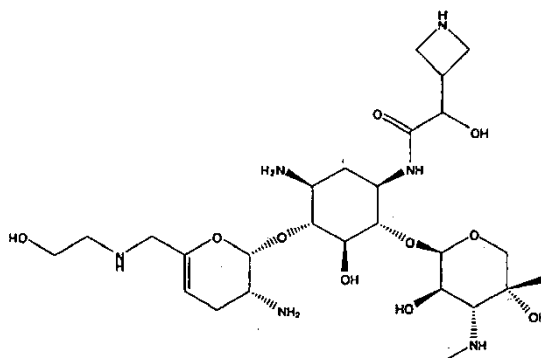
- 10 6'-(Metil-N-Boc-1-aminometil-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(metil-1-aminometil-ciclopropil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0005 g, 0,0008 mmol, 0,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 644,4, encontrado 644,6; 79,8 % de pureza por CLND.
- 15

## Ejemplo 75

## 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina

6'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(*N*-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina

- 5 2',3,3"-triBoc-1-(2-(*N*-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con *tert*-butildimetilsililoxi acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(*N*-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1119,6, encontrado 1119,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

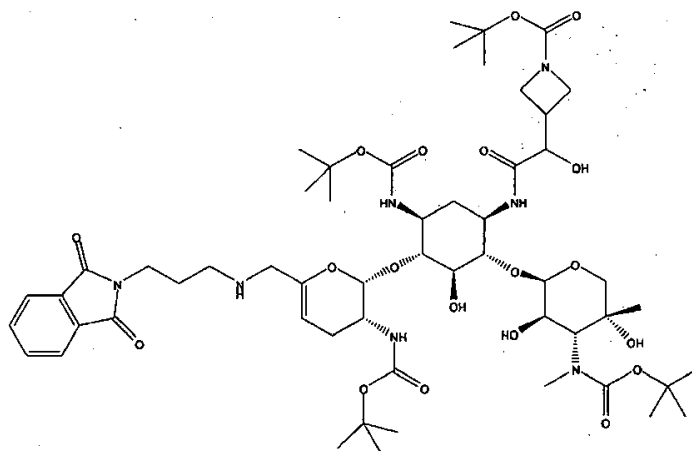


## 10 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina

- 15 6'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(*N*-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-columna A** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0037 g, 0,0061 mmol, 7,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 605,3, encontrado 605,7; 82,4 % de pureza por CLND.

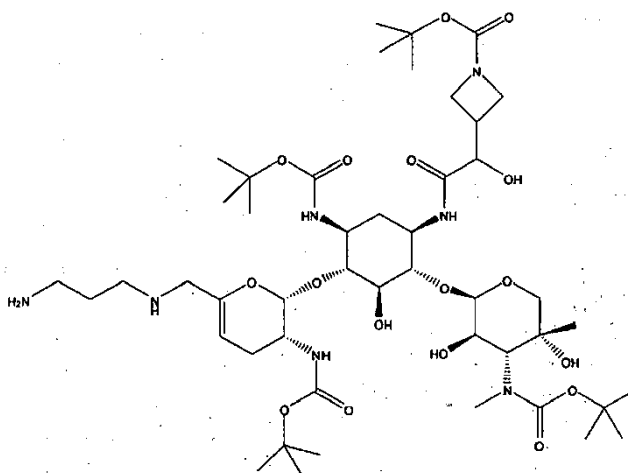
## Ejemplo 76

## 6'-(3-Amino-propil)-1-(2-(azetid-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina



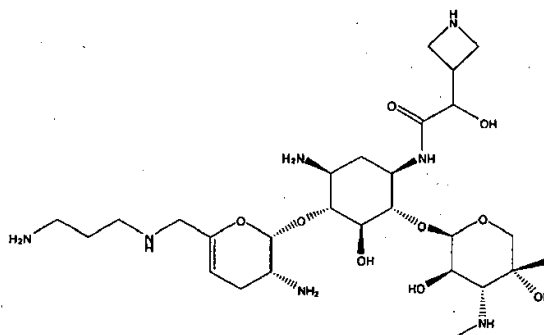
## 6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetid-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina

- 5 2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetid-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-ftalimido propionaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetid-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1148,6, encontrado 1148,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



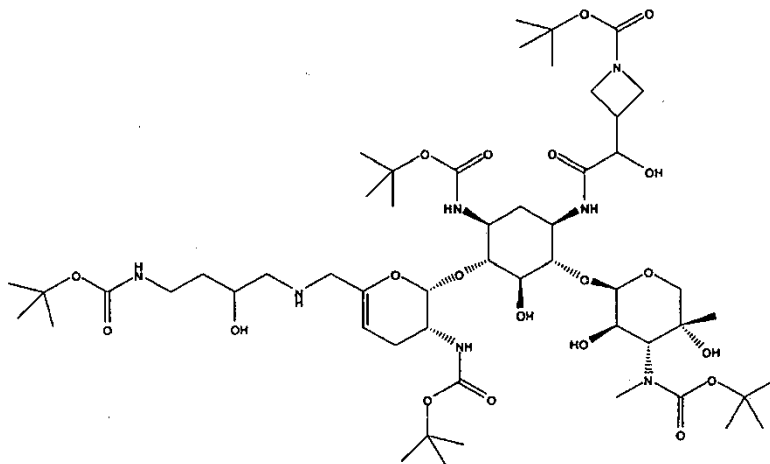
## 10 6'-(3-Amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetid-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina

6'-(N-Ftalimido-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetid-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para desprotección de ftalimido para producir 6'-(3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetid-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1018,6, encontrado 1018,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

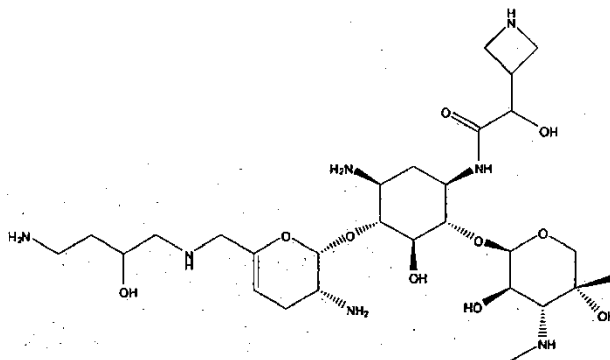


**6'-(3-Amino-propil)-1-(2-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

5 6'-(3-Amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(3-amino-propil)-1-(2-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,003 g, 0,0048 mmol, 5,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 618,4, encontrado 618,8; 87,5 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 77****6'-(2-Hidroxi-4-amino-butil)-1-(2-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**10 **6'-(N-Boc-2-hidroxi-4-amino-butil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con carbamato de N-Boc-2-(oxiran-2-il)-etilo siguiendo el **Procedimiento 5** para producir la 6'-(N-Boc-2-hidroxi-4-amino-butil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1148,6, encontrado 1148,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

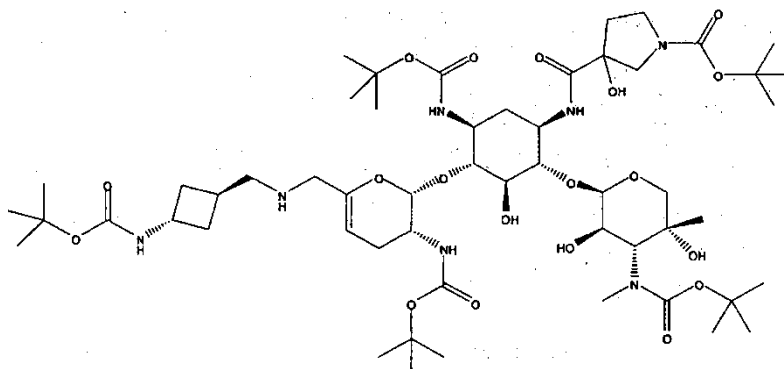


15

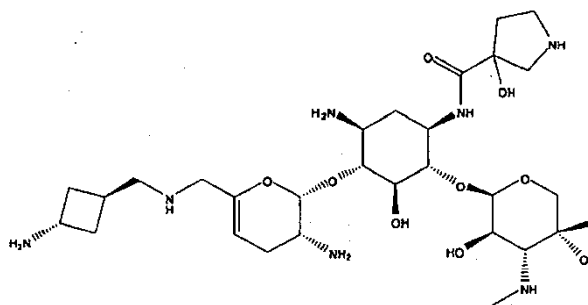
**6'-(2-Hidroxi-4-amino-butil)-1-(2-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

20 6'-(N-Boc-2-hidroxi-4-amino-butil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-4-amino-butil)-1-(2-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0013 g, 0,002 mmol, 2,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 648,4, encontrado 648,4; 80,8 % de pureza por CLND.

## Ejemplo 78

**6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina****6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina**

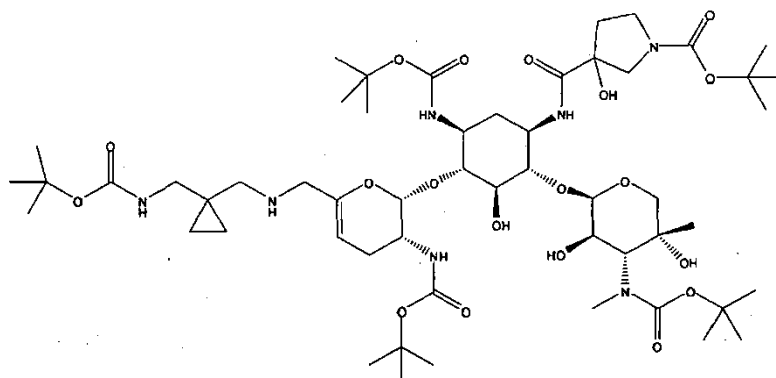
- 5 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-Boc-*trans*-3-amino-ciclobutil-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1144,6, encontrado 1145,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina**

6'-(N-Boc-metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,0025 g, 0,0039 mmol, 4,8 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 644,4, encontrado 644,4; 93,9 % de pureza por CLND

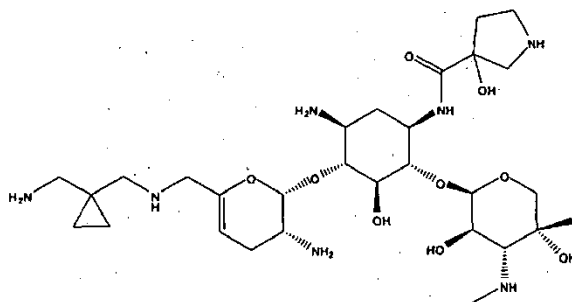
15

## Ejemplo 79

**6'-(Metil-1-aminometil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina****6'-(Metil-N-Boc-1-aminometil-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina**

- 20 2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-Boc-1-aminometil-ciclopropano carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(metil-N-Boc-1-aminometil-

ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1144,6, encontrado 1145,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

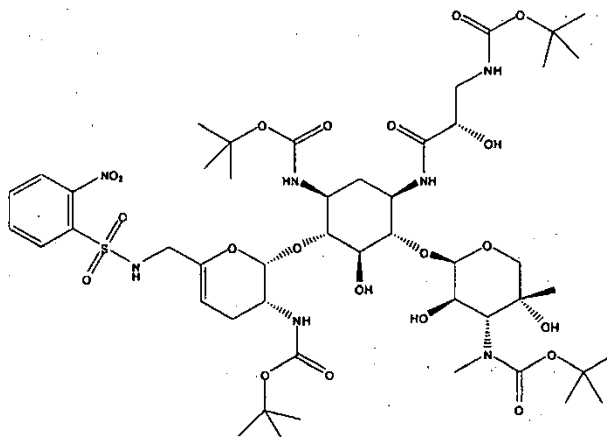


**6'-(Metil-1-aminometil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina**

- 5 6'-(Metil-N-Boc-1-aminometil-ciclopropil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(metil-1-aminometil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina (0,0018 g, 0,0028 mmol, 3,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 644,4, encontrado 644,6; 80,2 % de pureza por CLND

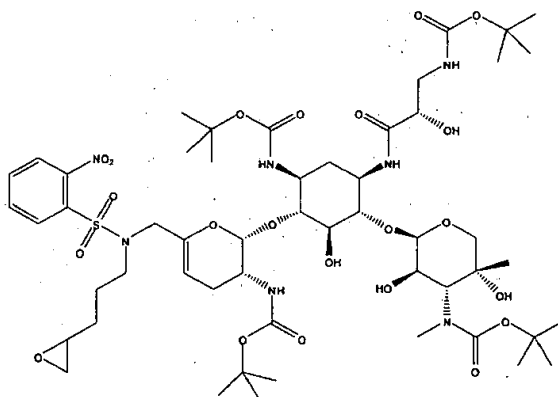
10 **Ejemplo 80**

**6'-(4-Hidroxi-5-amino-pentil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**



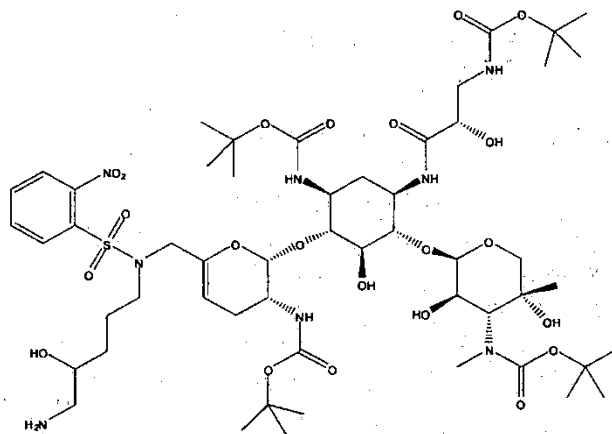
**6'-Nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

- 15 2,3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 8** para nosilación para producir 6'-nosil-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1120,5, encontrado 1120,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

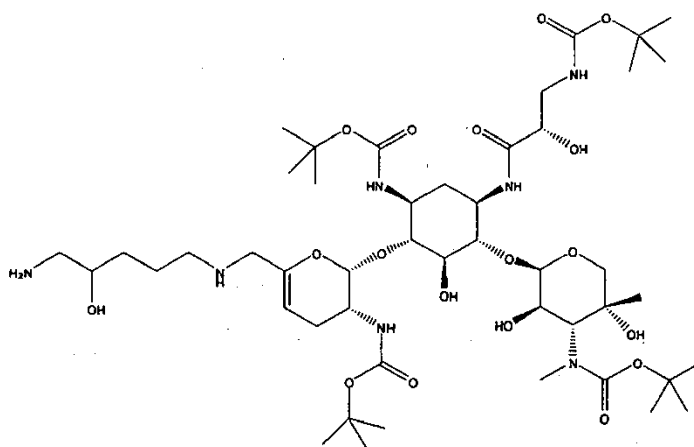


**6'-(4,5-Epoxi-pentil)-6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

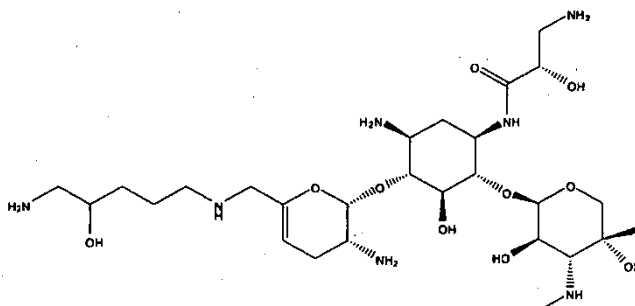
5 6'-Nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se trató con 5-bromo-1,2-epoxipentano siguiendo el **Procedimiento 11** para producir 6'-(4,5-epoxi-pentil)-6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1204,5, encontrado 1204,6), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(4-Hidroxi-5-amino-pentil)-6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

10 6'-(4,5-Epoxi-pentil)-6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se trató con NH<sub>3</sub> ac. al 27 % siguiendo el **Procedimiento 5** para producir 6'-(4-hidroxi-5-amino-pentil)-6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1221,6, encontrado 1222,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

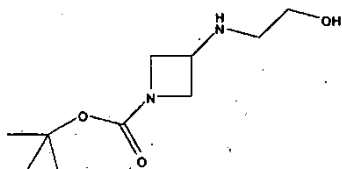
**6'-(4-Hidroxi-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

15 6'-(4-Hidroxi-5-amino-pentil)-6'-nosil-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 9** para desprotección de nosilo para producir 6'-(4-hidroxi-5-amino-pentil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1036,6, encontrado 1037,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

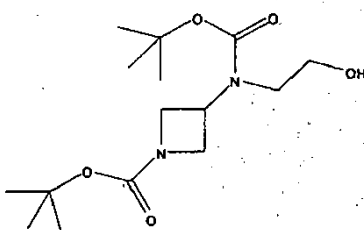


**6'-(4-Hidroxi-5-amino-pentil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

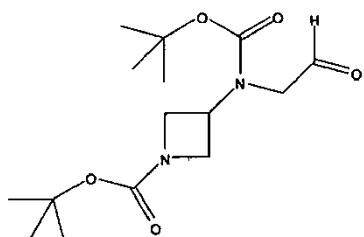
5 6'-(4-Hidroxi-5-amino-pentil)-2',3,3"-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(4-hidroxi-5-amino-pentil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0020 g, 0,0031 mmol, 3,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 636,4, encontrado 636,4; 94,5 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 81****6'-(N-(Azetidín-3-il)-2-amino-etil)-1-(3-amino-2(5)-hidroxi-propionil)-sisomicina****10 N-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-amino-etanol**

N-Boc-3-azetidínona (1,0 g, 5,84 mmol) se trató con etanolamina siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir N-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-amino-etanol (0,75 g, 3,46 mmol, 62,3 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 217,1, encontrado 217,2.

**15 N-Boc-N-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-amino-etanol**

N-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-amino-etanol (0,75 g, 3,46 mmol) se sometió al **Procedimiento 13** para protección de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexanos:acetato de etilo al 0-100 %) para producir N-Boc-N-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-amino-etanol (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 317,2, encontrado 317,4).

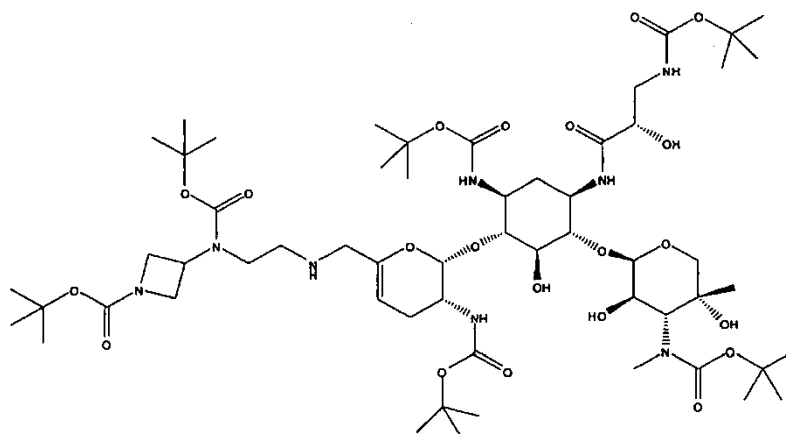


20

**N-Boc-N-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-amino-acetaldehído**

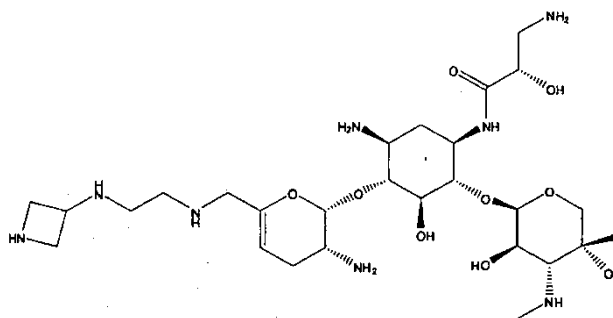
N-Boc-N-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-amino-etanol se sometió al **Procedimiento 18** para oxidación en el N-Boc-N-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-amino-acetaldehído, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.





**6'-(N-Boc-N-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-amino-etil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

- 5 2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,075 g, 0,080 mmol) se trató con N-Boc-N-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-amino-acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** para producir la 6'-(N-Boc-N-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-amino-etil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina correspondiente (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1233,7, encontrado 1233,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

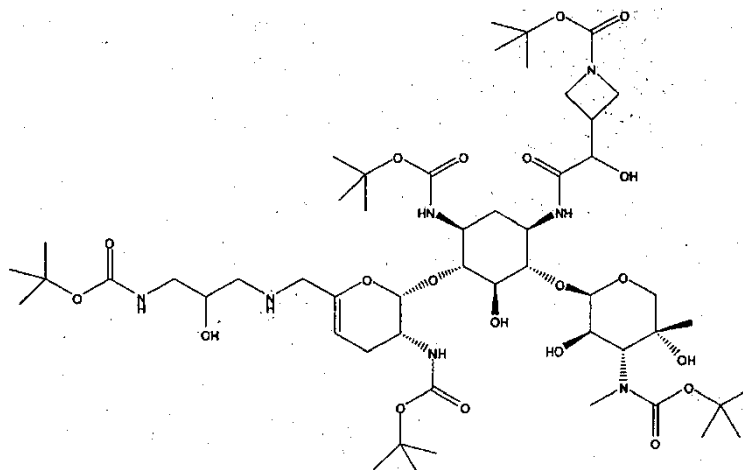


**6'-(N-(Azetidin-3-il)-2-amino-etil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina**

- 10 6'-(N-Boc-N-(N-Boc-azetidin-3-il)-2-amino-etil)-2',3,3''-triBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,080 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(N-(azetidin-3-il)-2-amino-etil)-1-(3-amino-2(S)-hidroxi-propionil)-sisomicina (0,0069 g, 0,011 mmol, 13,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 633,4, encontrado 633,4; 85,5 % de pureza por CLND.

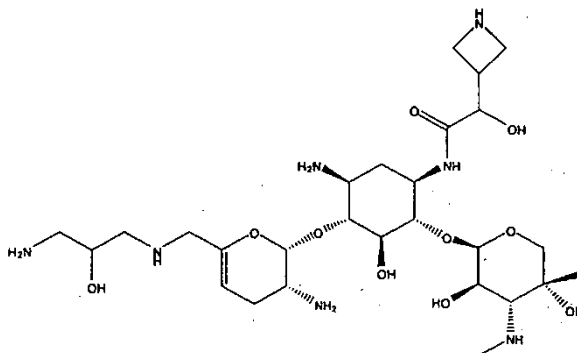
15 **Ejemplo 82**

**6'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(2-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

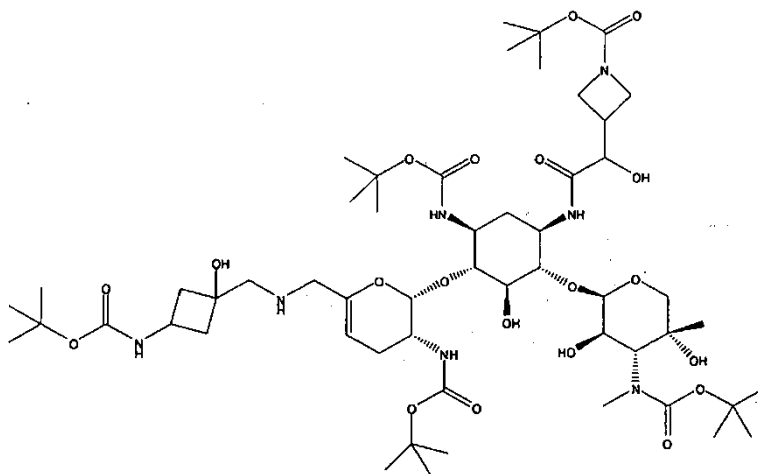


**6'-(N-Boc-2-hidroxi-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

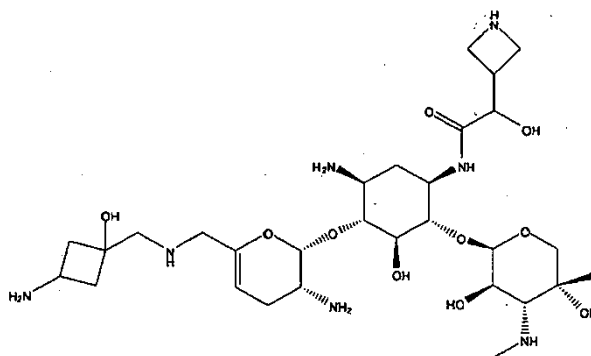
2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con (2-oxiranil-metil)carbamato de *N-terc*-butilo siguiendo el **Procedimiento 5** para dar la 6'-(N-Boc-2-hidroxi-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup>calc. 1134,6, encontrado 1135,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**6'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

6'-(N-Boc-2-hidroxi-3-amino-propil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(2-hidroxi-3-amino-propil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0012 g, 0,0018 mmol, 2,3 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup>calc. 634,4, encontrado 634,6; 82,5 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 83****6'-(Metil-3-amino-1-hidroxi-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina****6'-(Metil-N-Boc-3-amino-1-hidroxi-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se trató con N-Boc-1-oxaespíro[2,3]hexan-5-amina siguiendo el **Procedimiento 5** para dar la 6'-(metil-N-Boc-3-amino-1-hidroxi-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup>calc. 1160,6, encontrado 1161,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

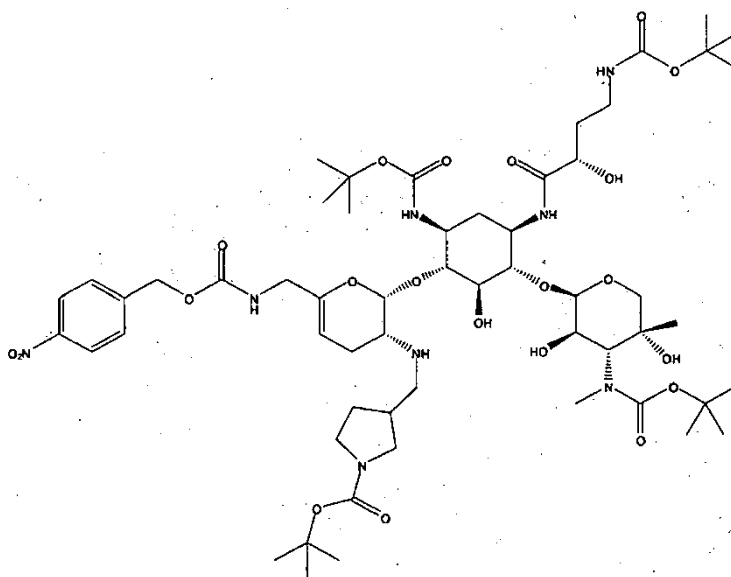


**6'-(Metil-3-amino-1-hidroxi-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina**

5 6'-(Metil-N-Boc-3-amino-1-hidroxi-ciclobutil)-2',3,3"-triBoc-1-(2-(N-Boc-azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 6'-(metil-3-amino-1-hidroxi-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina (0,0013 g, 0,0019 mmol, 2,3 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 660,4, encontrado 660,4; 94,3 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 84**

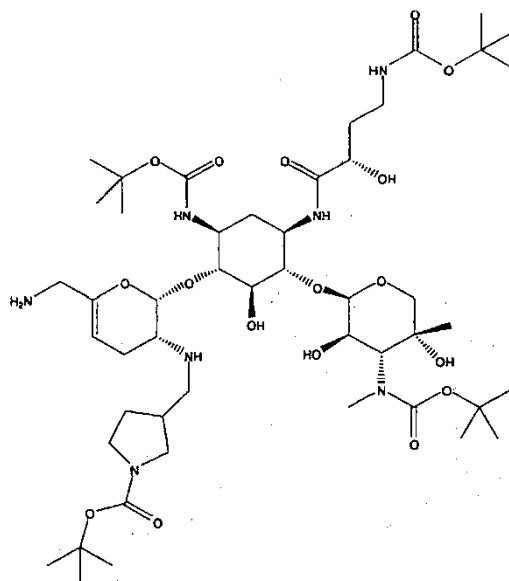
**2'-(Metil-pirrolidín-3-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**



10

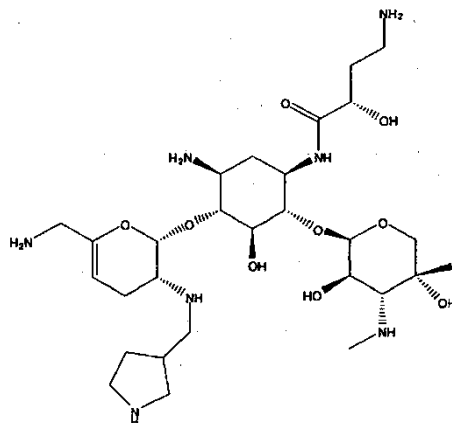
**6'-PNZ-2'-(metil-N-Boc-pirrolidín-3-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

15 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,073 mmol) con N-Boc-3-pirrolidina carbaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-PNZ-2'-(metil-N-Boc-pirrolidín-3-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**2'-(Metil-N-Boc-pirrolidin-3-il)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-PNZ-2'-(metil-N-Boc-pirrolidin-3-il)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(metil-N-Boc-pirrolidin-3-il)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

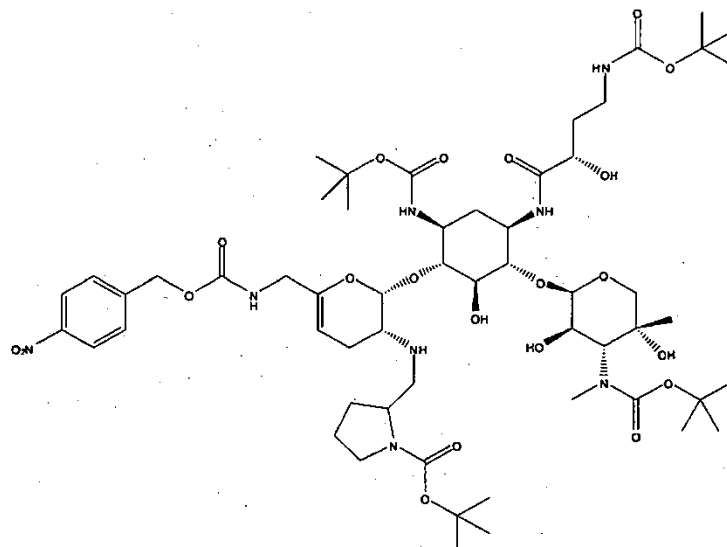


**2'-(Metil-pirrolidin-3-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 2'-(Metil-N-Boc-pirrolidin-3-il)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-columna A** de RP HPLC para producir 2'-(metil-pirrolidin-3-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina: MS m/e  $[M+H]^+$  calc. 632,4, encontrado 632,3,  $[M+Na]^+$  654,4; 93,7 % de pureza por CLND.

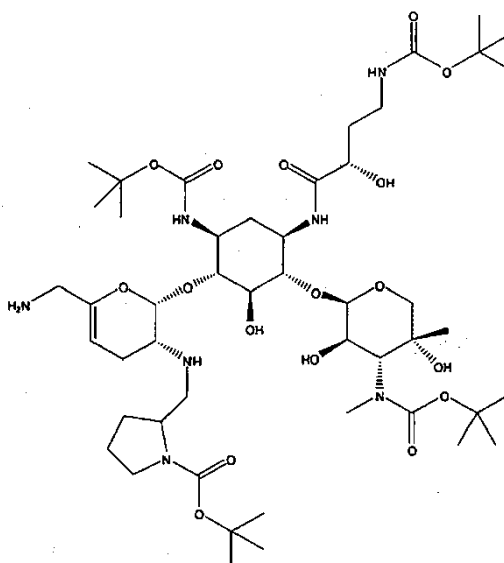
## Ejemplo 85

## 2'-(Metil-pirrolidin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



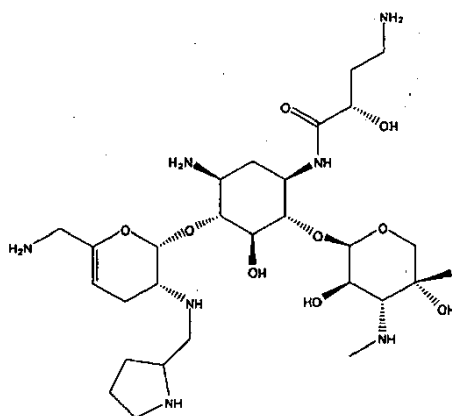
## 6'-PNZ-2'-(metil-N-Boc-pirrolidin-2-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

- 5 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,073 mmol) con N-Boc-prolinal siguiendo el **Procedimiento 1-Método B** dio la 6'-PNZ-2'-(metil-N-Boc-pirrolidin-2-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



## 2'-(Metil-N-Boc-pirrolidin-2-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

- 10 6'-PNZ-2'-(metil-N-Boc-pirrolidin-2-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(metil-N-Boc-pirrolidin-2-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1032,6, encontrado 1032,5), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

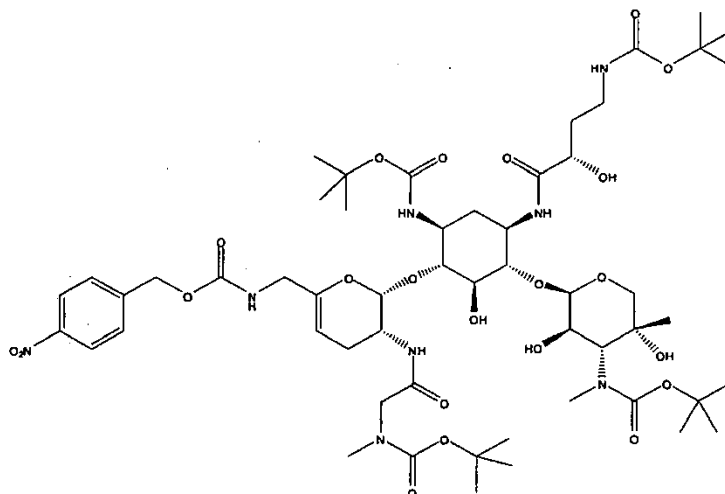


**2'-(Metil-pirrolidin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 2'-(Metil-N-Boc-pirrolidin-2-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(metil-pirrolidin-2-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina: MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 632,4, encontrado 632,3,  $[M+Na]^+$  654,4; 97,6 % de pureza por CLND.

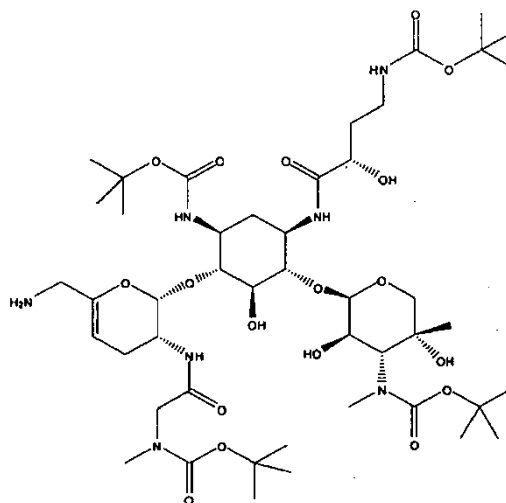
**Ejemplo 86**

**2'-(N-Metil-amino-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**



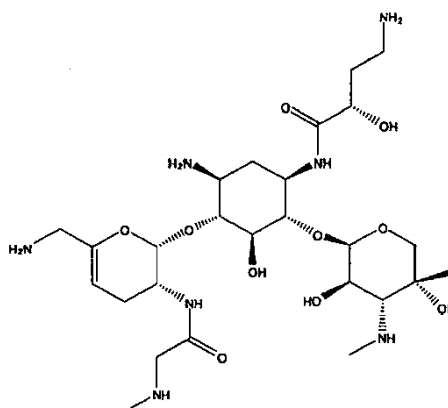
10 **6'-PNZ-2'-(N-Boc-N-metil-amino-acetil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,060 g, 0,06 mmol) con N-Boc-sarcosina siguiendo el **Procedimiento 20** dio la 6'-PNZ-2'-(N-Boc-N-metil-amino-acetil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**2'-(N-Boc-N-metil-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

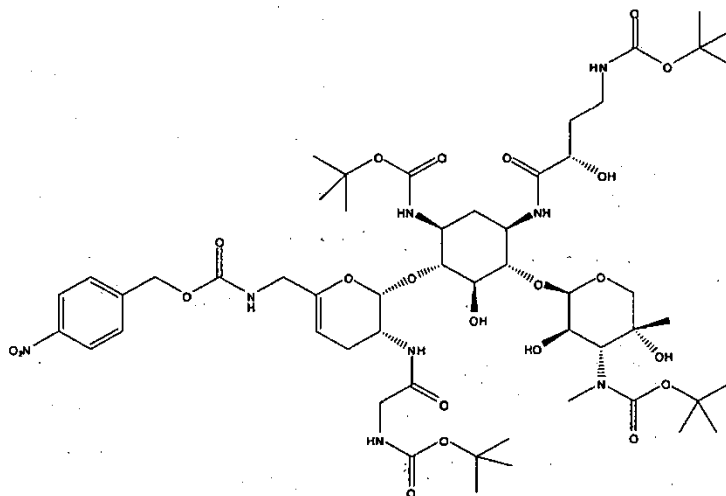
5 6'-PNZ-2'-(N-Boc-N-metil-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N-Boc-N-metil-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1020,6, encontrado 1020,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



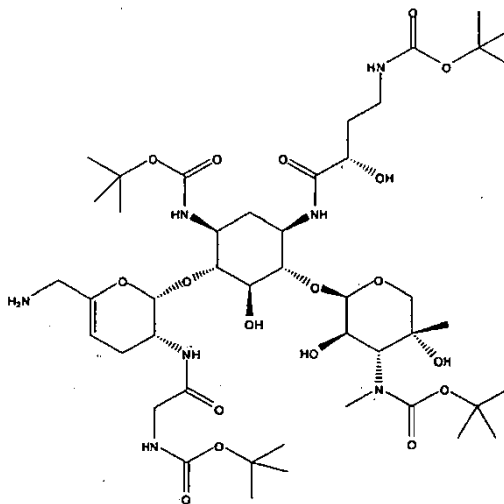
**2'-(N-Metil-amino-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 2'-(N-Boc-N-metil-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(N-metil-amino-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 620,3, encontrado 620,3, [M+Na]<sup>+</sup> 642,3; 97,6 % de pureza por CLND.

## Ejemplo 87

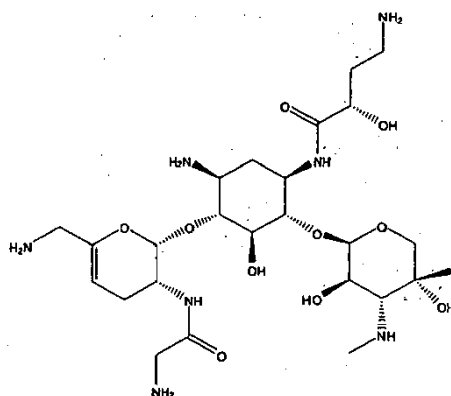
**2'-(2-Amino-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

- 5 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,060 g, 0,06 mmol) con N-Boc-glicina siguiendo el **Procedimiento 20** dio la 6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**2'-(N-Boc-2-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

- 10 6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N-Boc-2-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



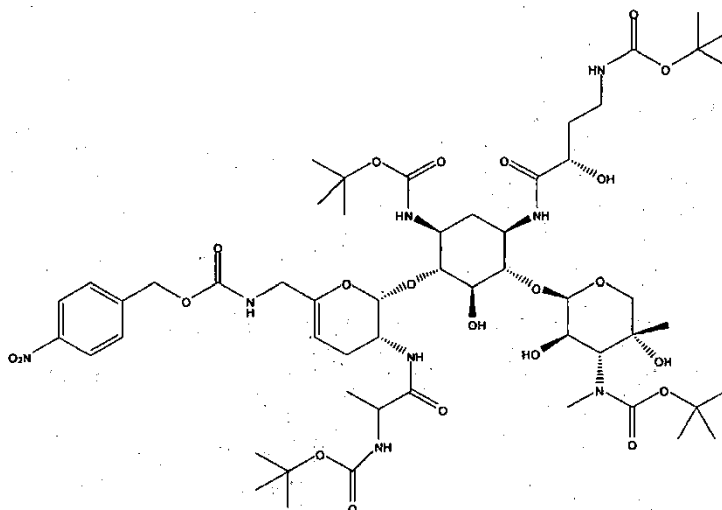


**2'-(2-Amino-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

- 5 2'-(N-Boc-2-amino-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(2-amino-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 606,3, encontrado 606,3, [M+Na]<sup>+</sup> 628,2; 97,4 % de pureza por CLND.

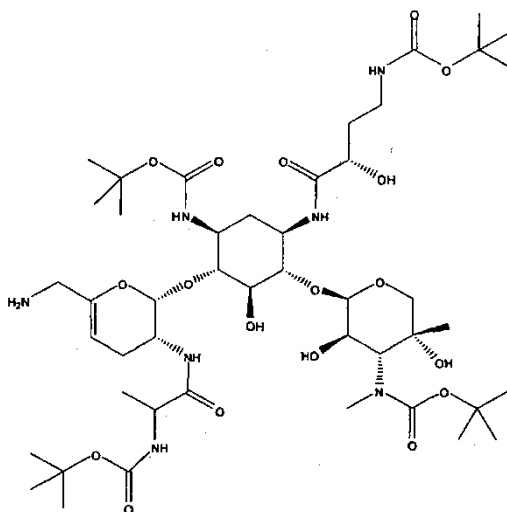
**Ejemplo 88**

**2'-(2-Amino-propionil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**



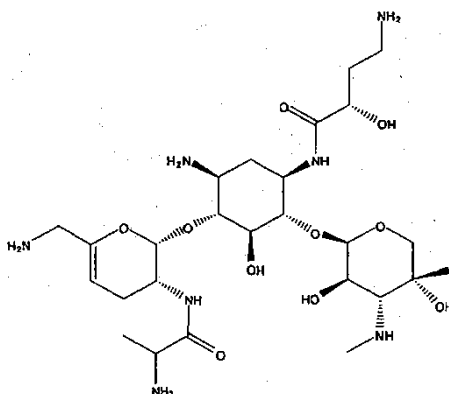
- 10 **6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-amino-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

El tratamiento de 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,060 g, 0,06 mmol) con N-Boc-alanina siguiendo el **Procedimiento 4-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-amino-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1199,6, encontrado 1199,2, [M+Na]<sup>+</sup> 1221,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**2'-(N-Boc-2-amino-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

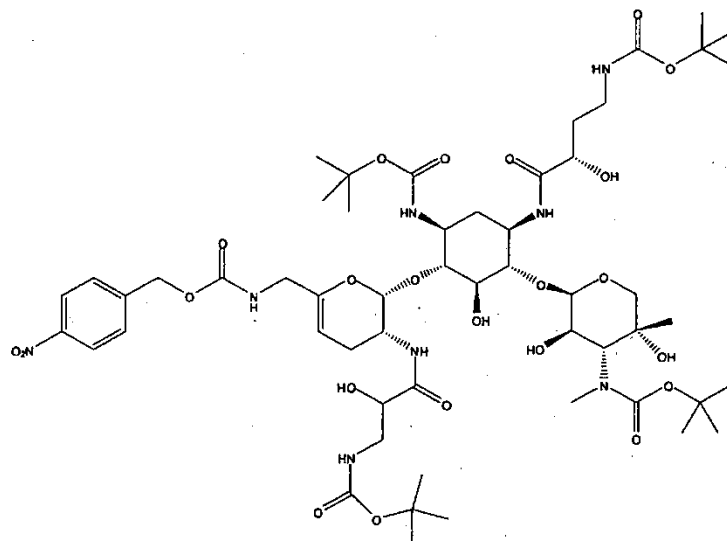
5 6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-amino-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N-Boc-2-amino-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1020,6, encontrado 1020,4, [M+Na]<sup>+</sup> 1042,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



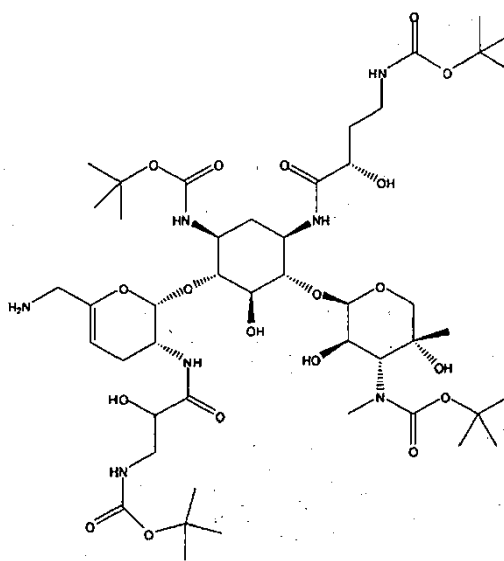
**2'-(2-Amino-propionil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 2'-(N-Boc-2-amino-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(2-amino-propionil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0092 g, 0,0148 mmol, 24,7 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 620,3, encontrado 620,2, [M+Na]<sup>+</sup> 642,4; 97,5 % de pureza por CLND.

## Ejemplo 89

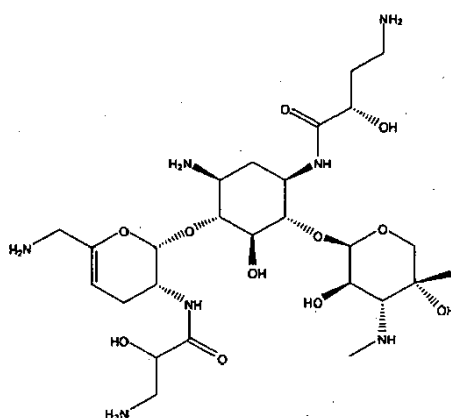
**2'-(3-Amino-2-hidroxi-propionil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****6'-PNZ-2'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

- 5 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,065 g, 0,06 mmol) con N-Boc-isoserina siguiendo el **Procedimiento 4-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1215,6, encontrado 1215,0, [M+Na]<sup>+</sup> 1237,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



- 10 **2'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

6'-PNZ-2'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1036,6, encontrado 1036,3, [M+Na]<sup>+</sup> 1058,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

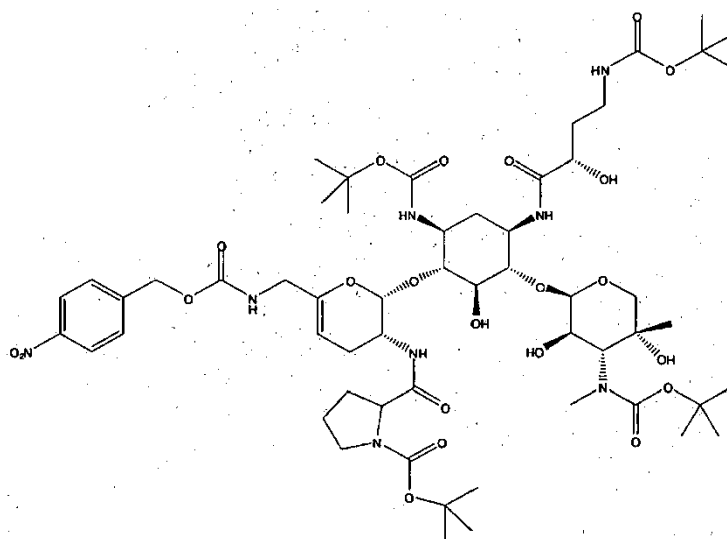


### 2'-(3-Amino-2-hidroxi-propionil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 2'-(N-Boc-3-amino-2-hidroxi-propionil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(3-amino-2-hidroxi-propionil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,005 g, 0,008 mmol, 13,3 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 636,3, encontrado 636,2, [M+Na]<sup>+</sup> 658,3; 97,5 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 90

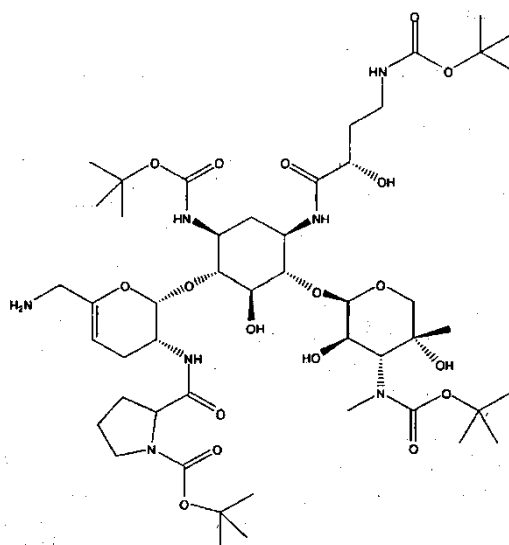
### 2'-(Pirrolidin-2-il-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



10

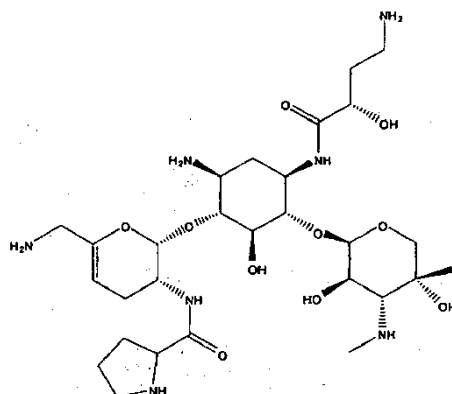
### 6'-PNZ-2'-(N-Boc-pirrolidin-2-il-acetil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,060 g, 0,06 mmol) con N-Boc-prolina siguiendo el **Procedimiento 20** dio la 6'-PNZ-2'-(N-Boc-pirrolidin-2-il-acetil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**2'-(N-Boc-pirrolidin-2-il-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-PNZ-2'-(N-Boc-pirrolidin-2-il-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N-Boc-pirrolidin-2-il-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

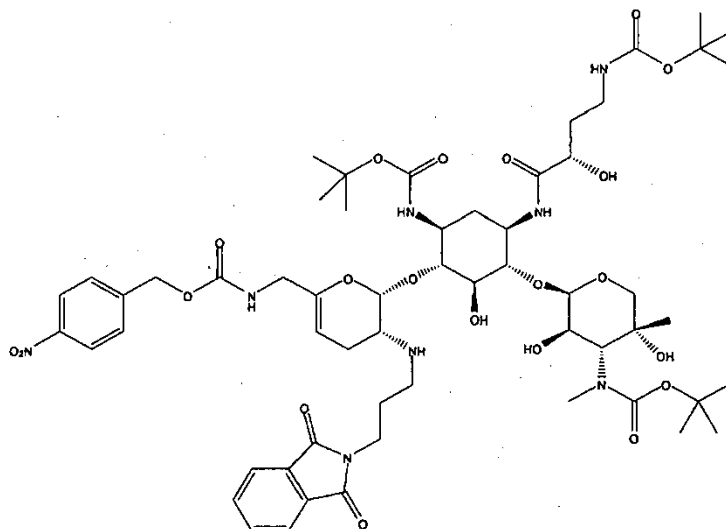


**2'-(Pirrolidin-2-il-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 2'-(N-Boc-pirrolidin-2-il-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,06 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(pirrolidin-2-il-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina: MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 646,4, encontrado 646,3, [M+Na]<sup>+</sup> 668,2; 78,0 % de pureza por CLND.

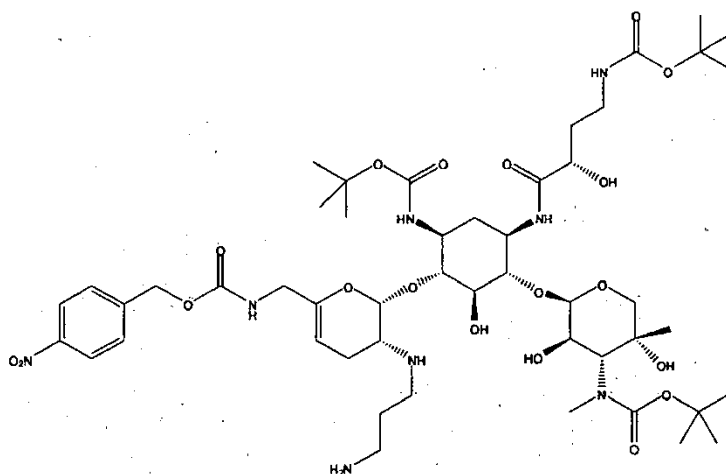
## Ejemplo 91

## 2'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



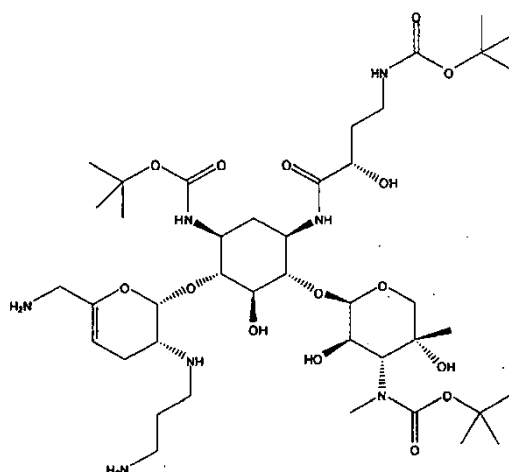
## 6'-PNZ-2'-(N-ftalimido-3-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

- 5 A una solución de 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,105 g, 0,102 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron 3-ftalimido-propionaldehído (0,041 g, 0,204 mmol) y tamices moleculares de 3 Å (10-15) y la reacción se agitó durante 2 horas. Después, se añadió una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (0,013 g, 0,204 mmol) en MeOH (3 ml) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y la capa orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (3 ml) y salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir 6'-PNZ-2'-(N-ftalimido-3-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1215,6, encontrado 1215,3, [M+Na]<sup>+</sup> 1237,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10



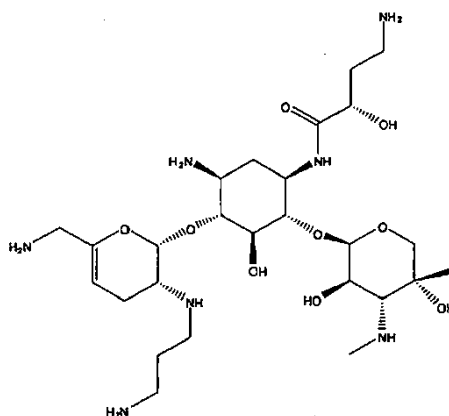
## 6'-PNZ-2'-(3-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

- 15 6'-PNZ-2'-(N-ftalimido-3-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,102 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para la retirada de ftalimido para producir 6'-PNZ-2'-(3-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1085,5, encontrado 1085,4, [M+Na]<sup>+</sup> 1107,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



### 2'-(3-Amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 6'-PNZ-2'-(3-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,102 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(3-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 906,5, encontrado 906,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

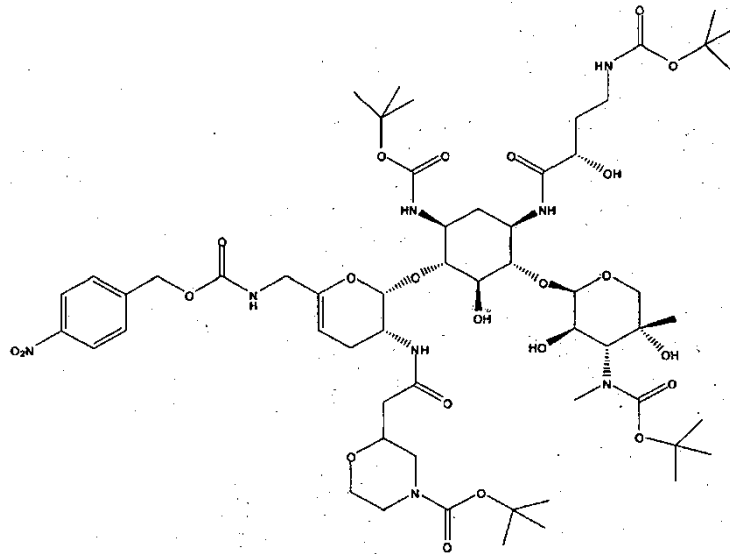


### 2'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

10 2'-(3-Amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,102 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(3-amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0021 g, 0,0035 mmol, 3,4 % de rendimiento): MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 606,4, encontrado 606,2,  $[M+Na]^+$  628,3; 94,0 % de pureza por CLND.

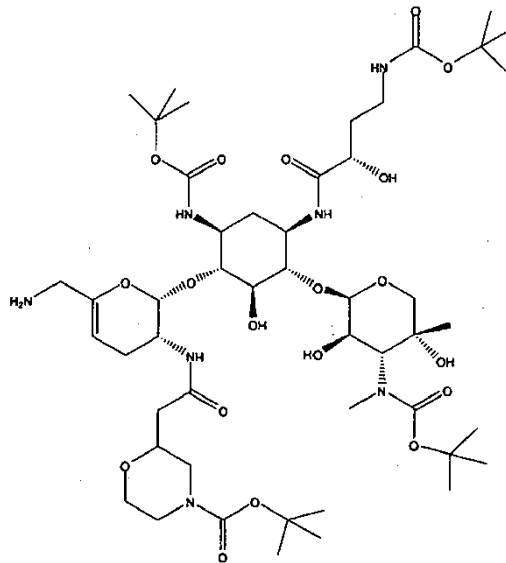
## Ejemplo 92

## 2'-(Morfolin-2-il-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



## 6'-PNZ-2'-(N-Boc-morfolin-2-il-acetil)-3,3''=diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

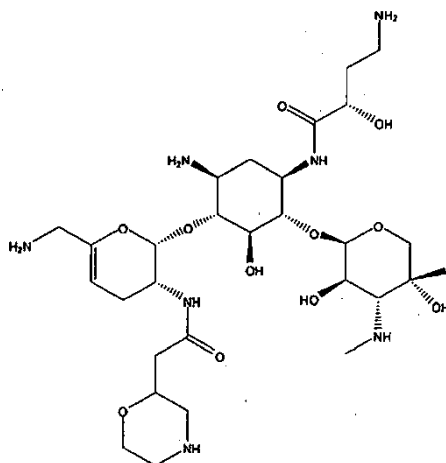
- 5 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,073 mmol) con ácido N-Boc-morfolin-2-acético siguiendo el **Procedimiento 4-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(N-Boc-morfolin-2-il-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1255,6, encontrado 1255,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



## 10 2'-(N-Boc-morfolin-2-il-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

6'-PNZ-2'-(N-Boc-morfolin-2-il-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N-Boc-morfolin-2-il-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1076,6, encontrado 1076,3, [M+Na]<sup>+</sup> 1098,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



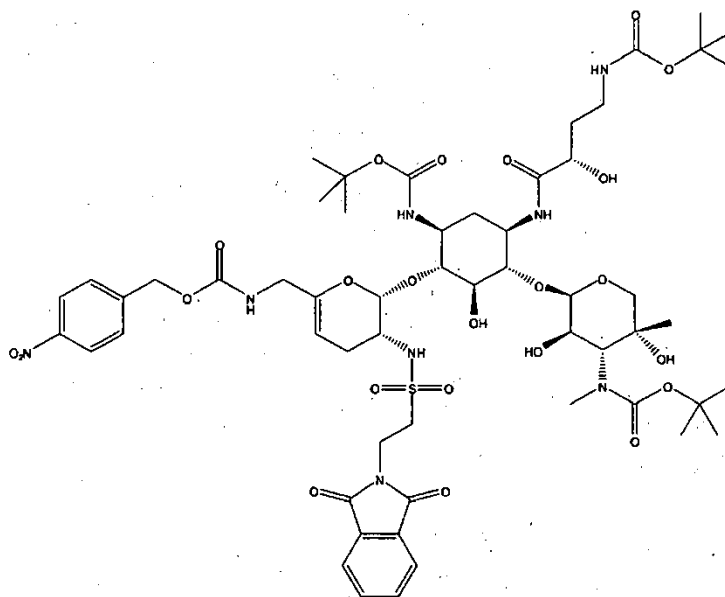


### 2'-(Morfolin-2-il-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 2'-(N-Boc-morfolin-2-il-acetil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(morfolin-2-il-acetil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0051 g, 0,0075 mmol, 10,3 % de rendimiento): MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 676,4, encontrado 676,2,  $[M+Na]^+$  698,4; 96,2 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 93

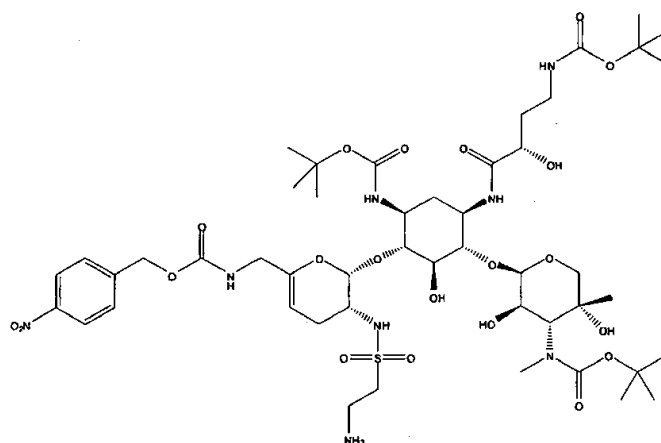
### 2'-(2-Amino-etil-sulfonamida)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



10

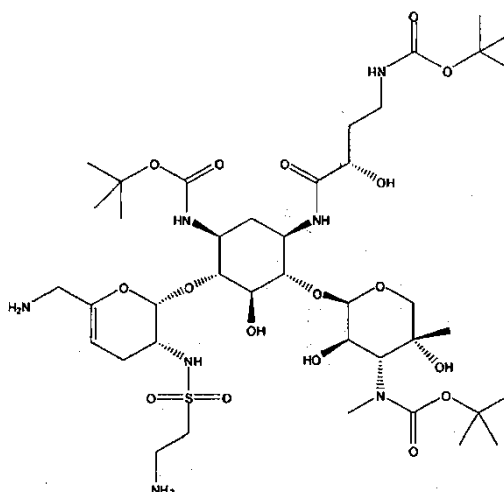
### 6'-PNZ-2'-(N-ftalimido-2-amino-etilsulfonamida)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

15 A una solución en agitación de 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,108 g, 0,105 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (0,054 ml, 0,31 mmol) seguido de cloruro de N-ftalimido-2-amino-etanosulfonilo (0,048 g, 0,175 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (4 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir 6'-PNZ-2'-(N-ftalimido-2-amino-etilsulfonamida)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 1265,5, encontrado 1265,3,  $[M+Na]^+$  1287,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



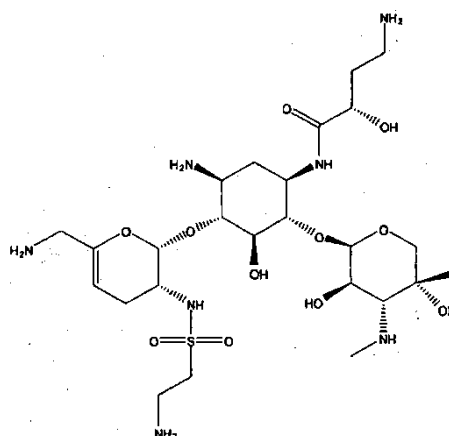
**6'-PNZ-2'-(2-amino-etilsulfonamida)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-PNZ-2'-(N-Ftalimido-2-amino-etilsulfonamida)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,105 mmol) se sometió al **Procedimiento 6** para la retirada de ftalimido para producir 6'-PNZ-2'-(2-amino-etilsulfonamida)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1135,5, encontrado 1134,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



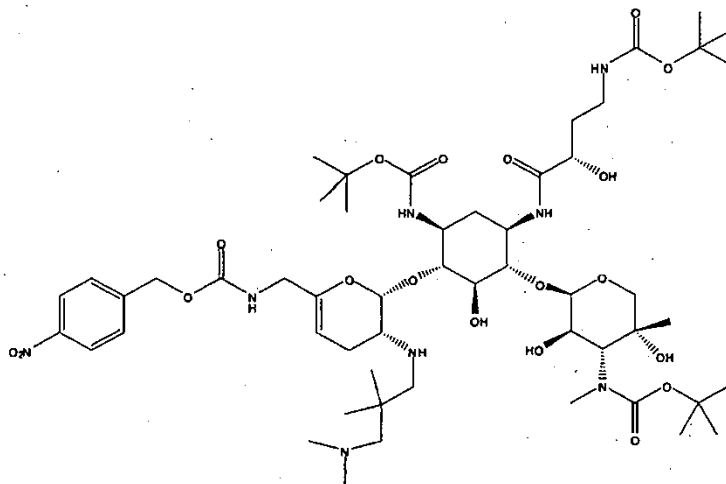
**2'-(2-Amino-etilsulfonamida)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 6'-PNZ-2'-(2-amino-etilsulfonamida)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,105 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(2-amino-etilsulfonamida)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 956,5, encontrado 956,2, [M+Na]<sup>+</sup> 978,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

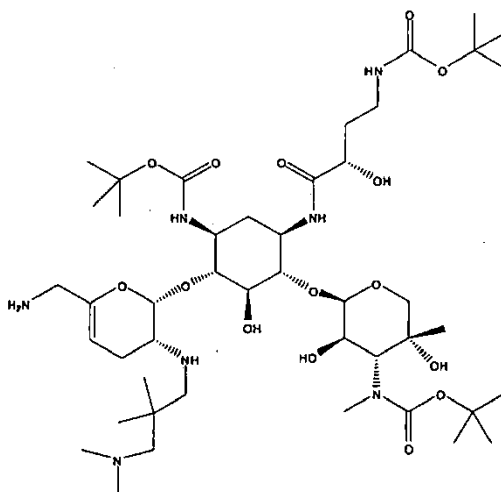


**2'-(2-Amino-etilsulfonamida)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

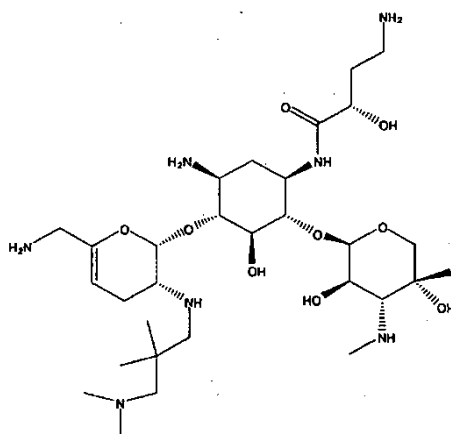
5 2'-(2-Amino-etilsulfonamida)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,105 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(2-amino-etilsulfonamida)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,016 g, 0,0244 mmol, 23,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 656,3, encontrado 656,1, [M+Na]<sup>+</sup> 678,3; 92,3 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 94****2'-(N,N-Dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****6'-PNZ-2'-(N,N-dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,200 g, 0,195 mmol) con N, N-dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propionaldehído (0,033 g, 0,25 mmol) siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(N, N-dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1141,6, encontrado 1141,5), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**2'-(N, N-Dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

20 6'-PNZ-2'-(N, N-dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,195 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N, N-dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 962,6, encontrado 962,4, [M+Na]<sup>+</sup> 984,4), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

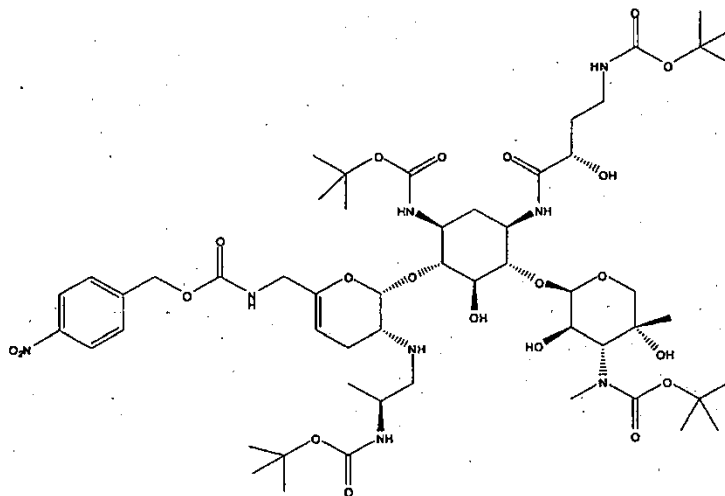


**2'-(N, N-Dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 2'-(N, N-Dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,195 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(N, N-dimetil-2,2-dimetil-3-amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,00069 g, 0,001 mmol, 0,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 662,4, encontrado 662,3, [M+Na]<sup>+</sup> 684,3; 86,2 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 95**

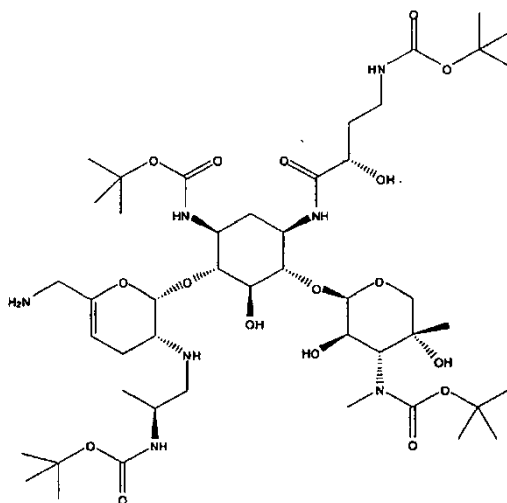
**2'-(2(S)-Amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**



10

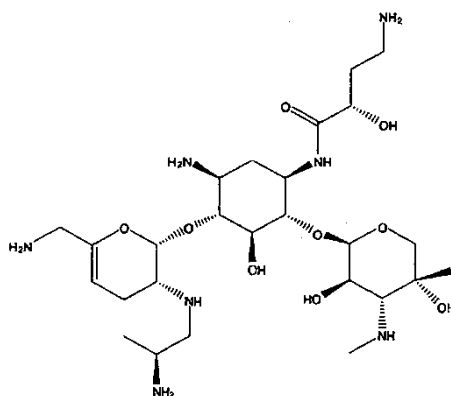
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-2(S)-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

15 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,200 g, 0,195 mmol) con N-Boc-2(S)-amino-propanal siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(N-Boc-2(S)-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**2'-(N-Boc-2(S)-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-PNZ-2'-(N-Boc-2(S)-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,195 mol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N-Boc-2(S)-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1006,6, encontrado 1007,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

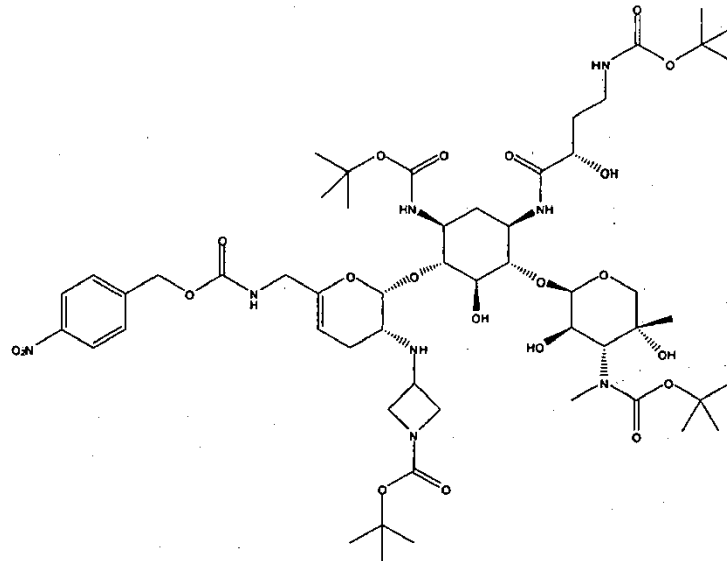


**2'-(2(S)-Amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 2'-(N-Boc-2(S)-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,195 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(2(S)-amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0035 g, 0,0058 mmol, 3,0 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 606,4, encontrado 606,3; 89,4 % de pureza por CLND.

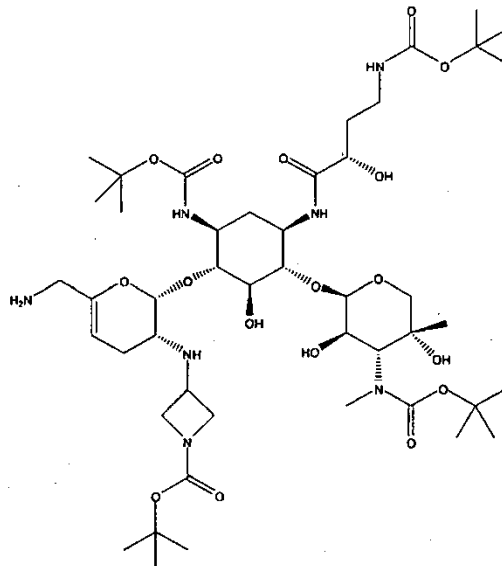
## Ejemplo 96

## 2'-(Azetidin-3-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



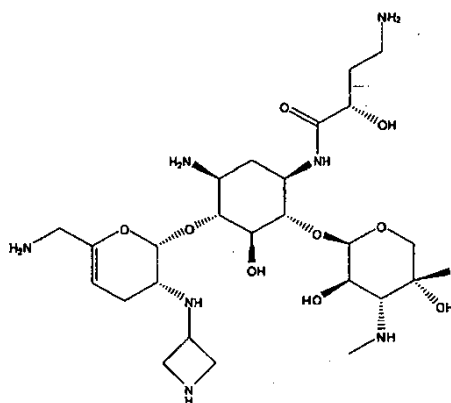
## 6'-PNZ-2'-(N-Boc-azetidin-3-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

- 5 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,200 g, 0,195 mmol) con N-Boc-3-azetidinona (0,043 g, 0,253 mmol) siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(N-Boc-azetidin-3-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1183,6, encontrado 1184,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



## 10 2'-(N-Boc-azetidin-3-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

6'-PNZ-2'-(N-Boc-azetidin-3-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,195 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N-Boc-azetidin-3-il)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1004,6, encontrado 1005,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

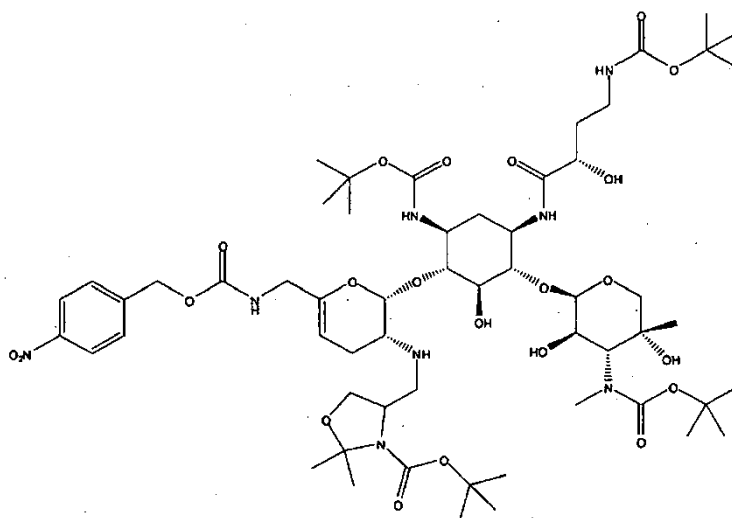


### 2'-(Azetidín-3-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 2'-(N-Boc-azetidín-3-il)-3,3'-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,195 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(azetidín-3-il)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0144 g, 0,024 mmol, 12,3 % de rendimiento): MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 604,4, encontrado 604,2,  $[M+Na]^+$  626,3; 99,2 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 97

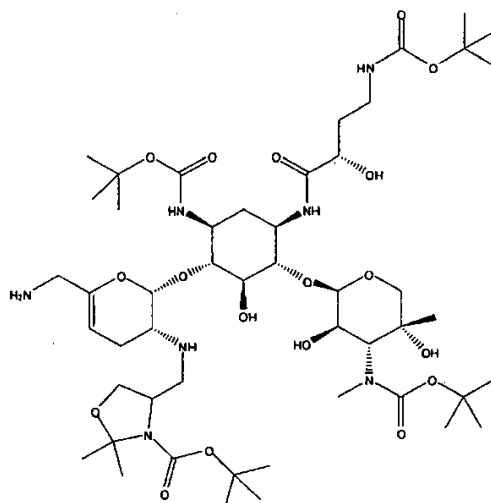
### 2'-(2-Amino-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



10

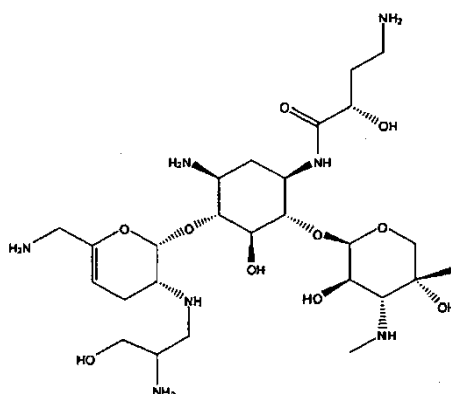
### 6'-PNZ-2'-(Metil-N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il)-3,3'-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

15 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3'-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,100 g, 0,097 mmol) con N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxaldehído (0,026 g, 0,12 mmol) siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(metil-N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il)-3,3'-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e*  $[M+H]^+$  calc. 1241,6, encontrado 1242,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**2'-(Metil-N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-PNZ-2'-(metil-N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,097 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(metil-N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1062,6, encontrado 1063,3), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



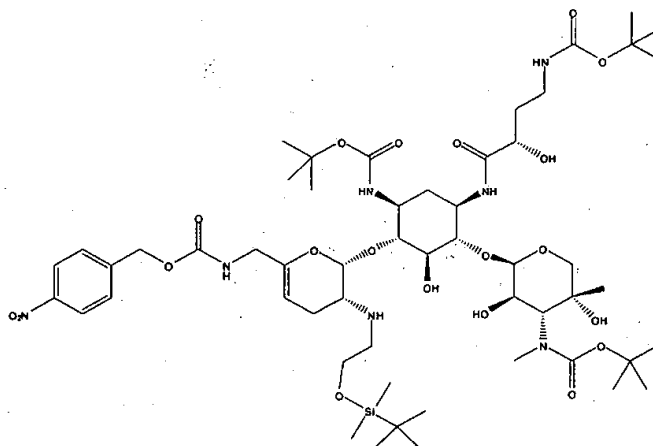
**2'-(2-Amino-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 2'-(Metil-N-Boc-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,097 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** de RP HPLC para producir 2'-(2-amino-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0042 g, 0,0067 mmol, 6,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 622,4, encontrado 622,3, [M+Na]<sup>+</sup> 644,4; 93,9 % de pureza por CLND.

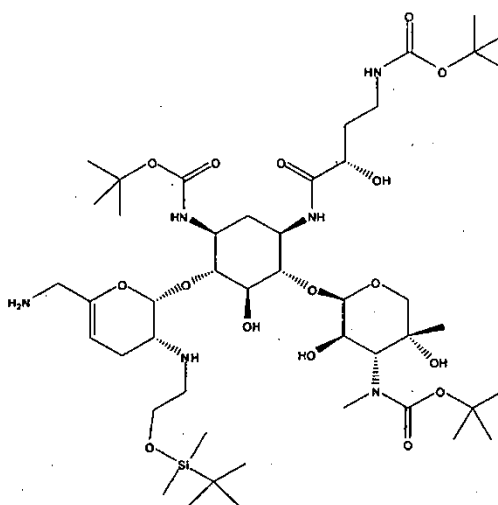


## Ejemplo 98

## 2'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

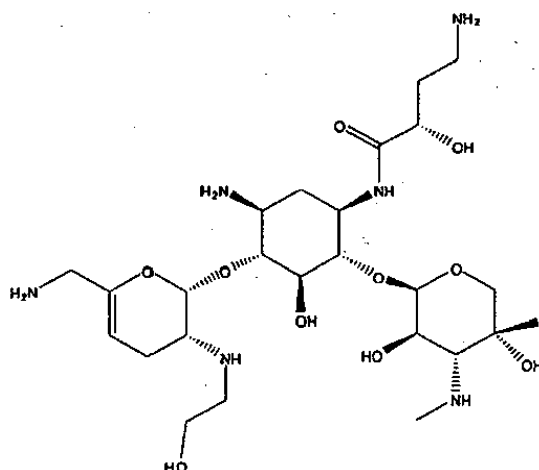
6'-PNZ-2'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

- 5 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,073 mmol) con *tert*-butildimetilsililoxi acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1186,6, encontrado 1187,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



- 10 2'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

6'-PNZ-2'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

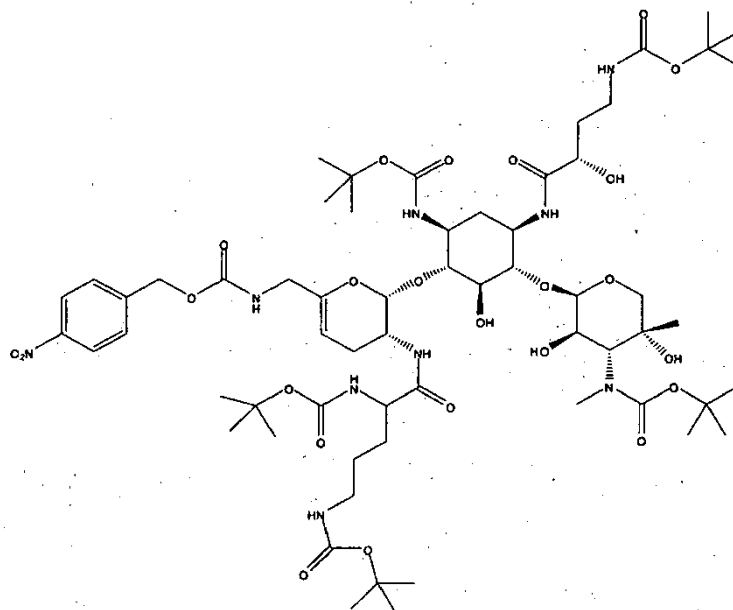


### 2'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 2'-(2-*tert*-Butildimetilsiloxi-etil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** para producir 2'-(2-hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0107 g, 0,018 mmol, 24,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 593,3, encontrado 593,8; 95,9 % de pureza por CLND.

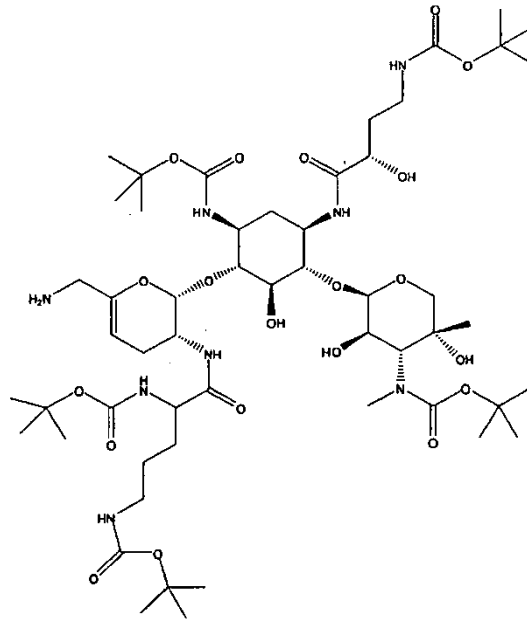
### Ejemplo 99

### 2'-(2,5-Diamino-pentoil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



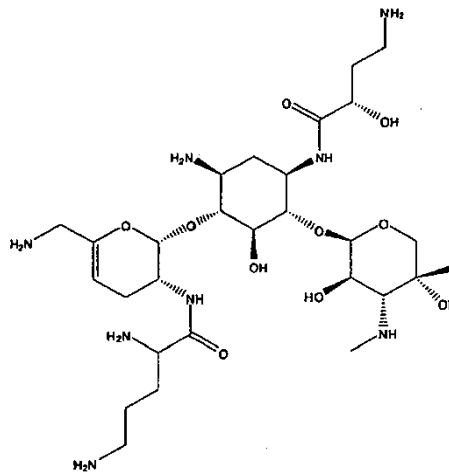
### 10 6'-PNZ-2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-diamino-pentoil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,073 mmol) con Boc-DL-ORN(Boc)-OH siguiendo el **Procedimiento 4-Método B** dio la 6'-PNZ-2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-diamino-pentoil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1342,7, encontrado 1342,7), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-diamino-pentoil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-PNZ-2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-diamino-pentoil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-diamino-pentoil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

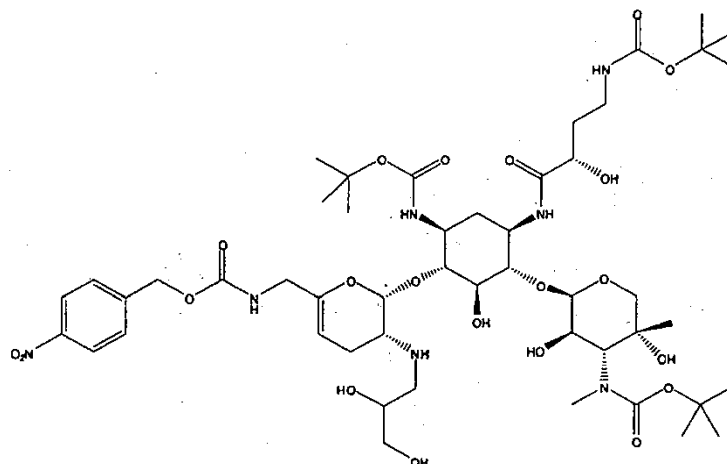


**2'-(2,5-Diamino-pentoil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-diamino-pentoil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** para producir 2'-(2,5-diamino-pentoil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0075 g, 0,0113 mmol, 15,5 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 663,4, encontrado 663,4; 94,8 % de pureza por CLND.

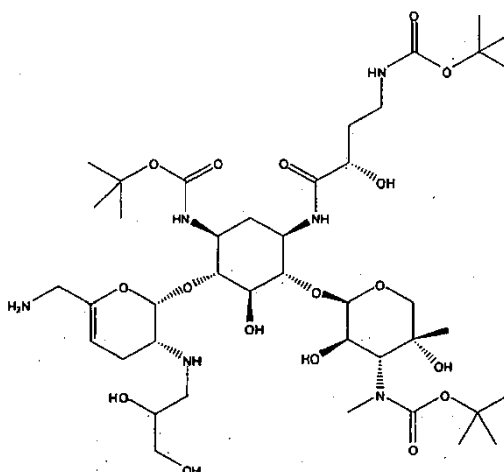
## Ejemplo 100

## 2'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



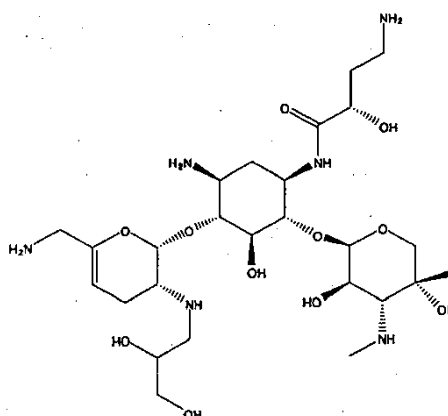
## 6'-PNZ-2'-(2-hidroxi-propanol)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

- 5 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,073 mmol) con dímero de DL-gliceraldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(2-hidroxi-propanol)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1102,5, encontrado 1103,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



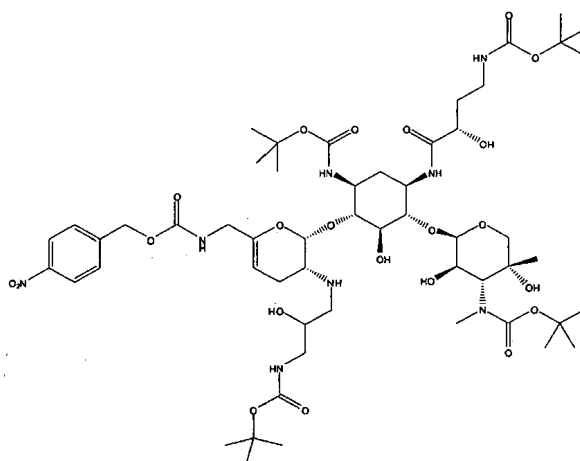
## 10 2'-(2-Hidroxi-propanol)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

6'-PNZ-2'-(2-hidroxi-propanol)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(2-hidroxi-propanol)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

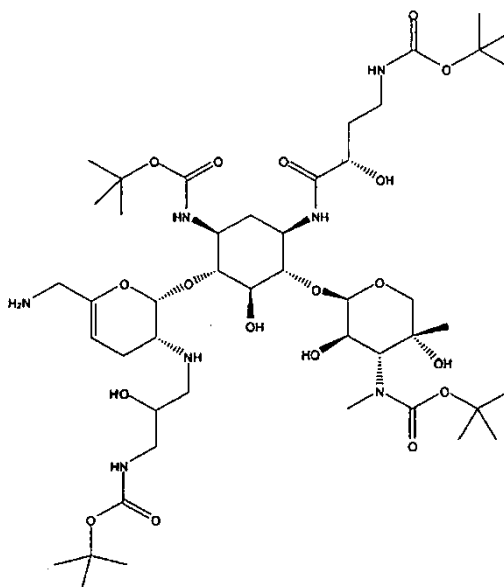


**2'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

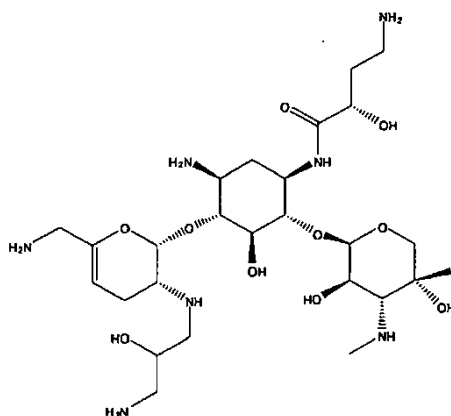
5 2'-(2-Hidroxi-propanol)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** para producir 2'-(2-hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0008 g, 0,00128 mmol, 1,75 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 623,3, encontrado 623,8; 94,7 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 101****2'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****6'-PNZ-2'-(2-hidroxi-N-Boc-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,073 mmol) con (2-oxiranil-metil)carbamato de N-*tert*-butilo siguiendo el **Procedimiento 5** dio la 6'-PNZ-2'-(2-hidroxi-N-Boc-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1201,6, encontrado 1201,6), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**15 2'-(2-Hidroxi-N-Boc-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

6'-PNZ-2'-(2-hidroxi-N-Boc-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(2-hidroxi-N-Boc-3-amino-propil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1022,6, encontrado 1023,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

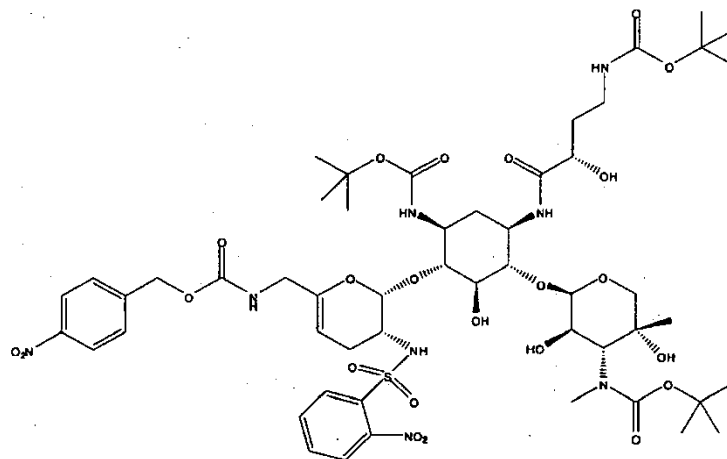


### 2'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 2'-(2-Hidroxi-N-Boc-3-amino-propil)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** para producir 2'-(2-hidroxi-3-amino-propil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0112 g, 0,018 mmol, 24,6 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 622,4, encontrado 622,6; 88,3 % de pureza por CLND.

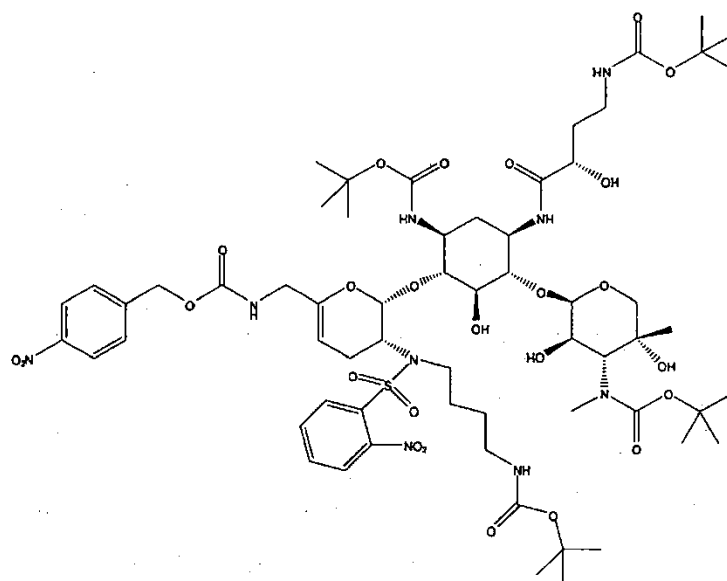
### Ejemplo 102

### 2'-(4-Amino-butiril)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



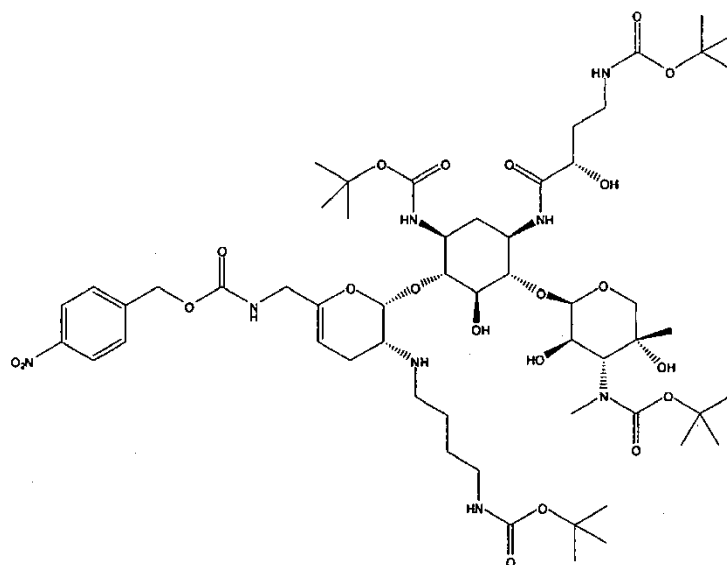
### 10 6'-PNZ-2'-nosil-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

El tratamiento de 6'-PNZ-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,073 mmol) con cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo siguiendo el **Procedimiento 8** dio la 6'-PNZ-2'-nosil-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



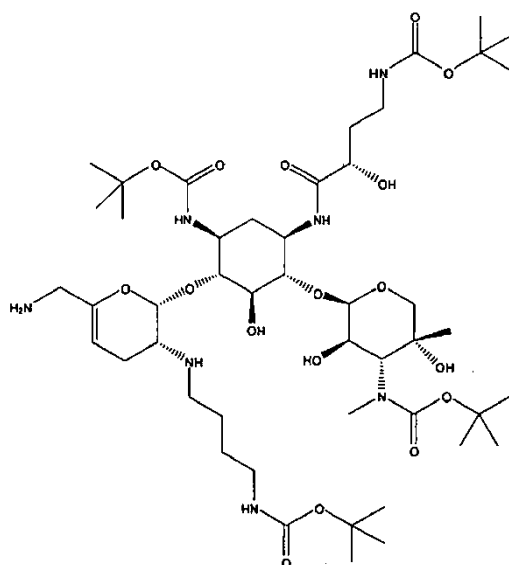
**6'-PNZ-2'-nosil-2'-(N-Boc-4-amino-butyl)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-PNZ-2'-nosil-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se trató con N-Boc-4-amino-1-butanol siguiendo el **Procedimiento 17** para producir la 6'-PNZ-2'-nosil-2'-(N-Boc-4-amino-butyl)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1384,6, encontrado 1384,2), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



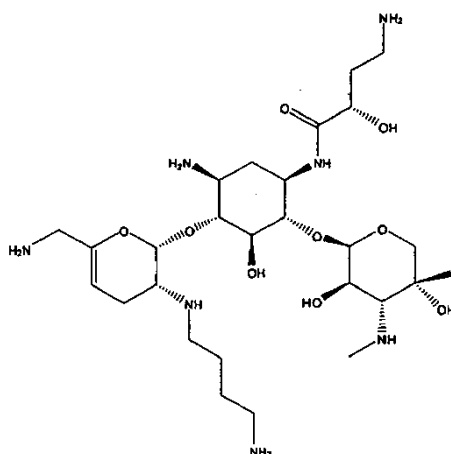
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-4-amino-butyl)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 6'-PNZ-2'-nosil-2'-(N-Boc-4-amino-butyl)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 9** para desprotección de nosilo para producir la 6'-PNZ-2'-(N-Boc-4-amino-butyl)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1199,6, encontrado 1200,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



**2'-(N-Boc-4-amino-butyl)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

5 6'-PNZ-2'-(N-Boc-4-amino-butyl)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir la 2'-(N-Boc-4-amino-butyl)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



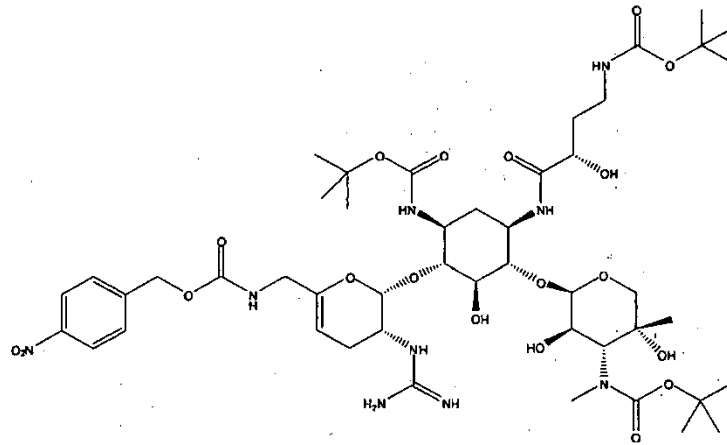
**2'-(4-Amino-butyl)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

10 2'-(N-Boc-4-amino-butyl)-3,3''-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** para producir 2'-(4-amino-butyl)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,00065 g, 0,001 mmol, 1,37 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 620,4, encontrado 620,8; 85,6 % de pureza por CLND.



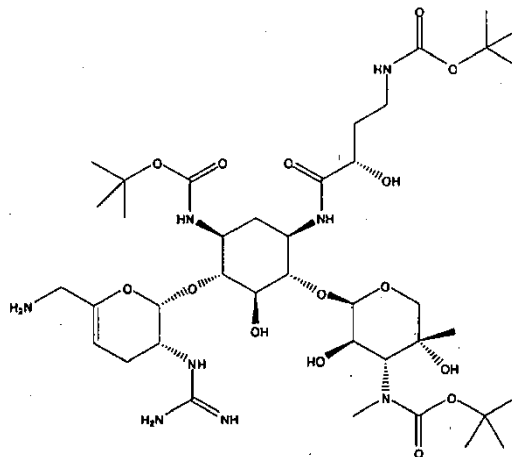
## Ejemplo 103

## 2'-Guanidinio-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina



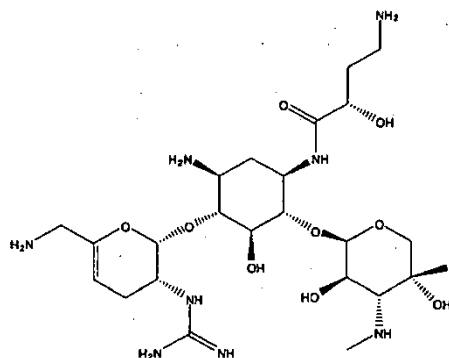
## 6'-PNZ-2'-guanidinio-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

- 5 El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,7 g, 0,68 mmol) con hidrocloreto de 1H-pirazol-1-carboxamida (0,142 g, 0,96 mmol) siguiendo el **Procedimiento 7** dio la 6'-PNZ-2'-guanidinio-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1070,5, encontrado 1070,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



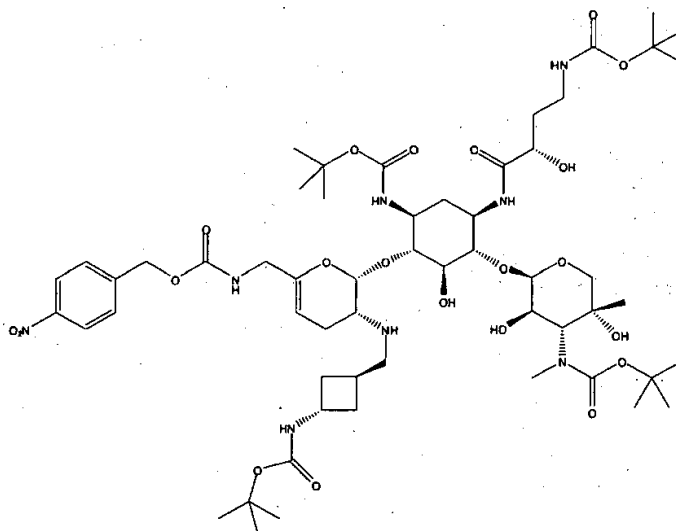
## 10 2'-Guanidinio-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

6'-PNZ-2'-guanidinio-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,68 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-guanidinio-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 891,5, encontrado 891,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

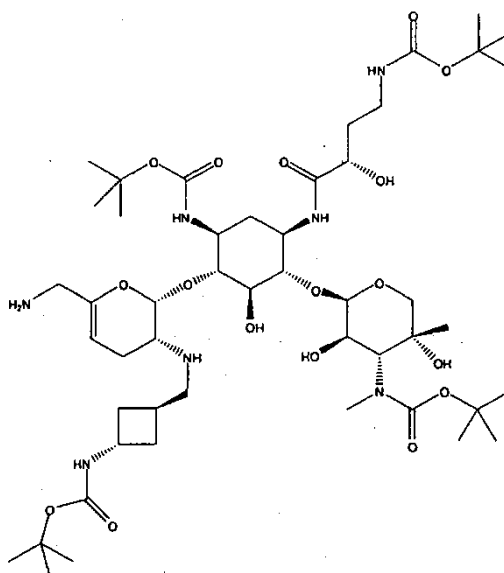


**2'-Guanidinio-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

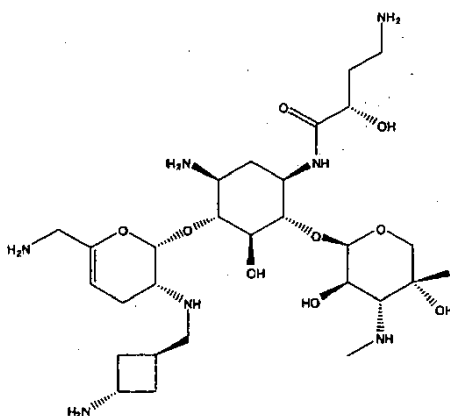
2'-Guanidinio-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,68 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método B** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna B** de RP HPLC para producir 2'-guanidinio-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,110 g, 0,186 mmol), 27,4 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 591,3, encontrado 591,6; 97,5 % de pureza por CLND.

**Ejemplo 104****2'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina****6'-PNZ-2'-(metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

El tratamiento de 6'-PNZ-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-3-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,075 g, 0,073 mmol) con N-Boc-*trans*-3-amino-ciclobutil-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** dio la 6'-PNZ-2'-(metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1211,6, encontrado 1212,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**15 2'-(Metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina**

6'-PNZ-2'-(metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 2** para la retirada de PNZ para producir 2'-(metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

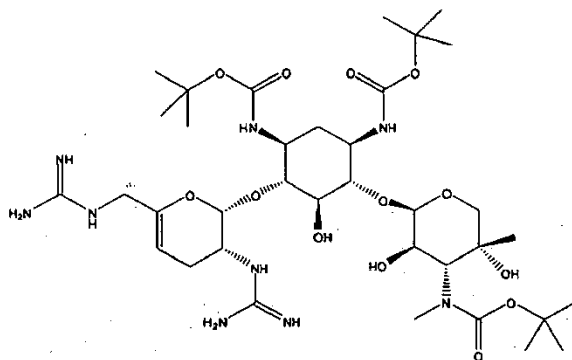


### 2'-(Metil-trans-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina

5 2'-(Metil-trans-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-3,3"-diBoc-1-(N-Boc-4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,073 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** para producir 2'-(metil-trans-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina (0,0103 g, 0,016 mmol, 21,9 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 632,4, encontrado 632,8; 90,4 % de pureza por CLND.

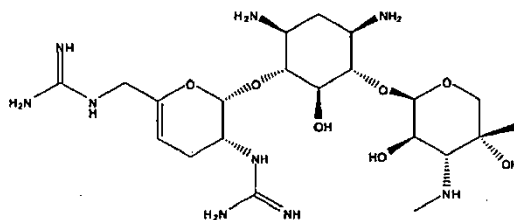
### Ejemplo 105

#### 6',2'-bis-Guanidinio-sisomicina



### 10 6',2'-bis-Guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina

El tratamiento de 1,3,3"-tri-Boc-sisomicina (0,075 g, 0,100 mmol) con hidrocloreto de 1H-pirazol-1-carboxamidina (0,037 g, 0,25 mmol) siguiendo el **Procedimiento 7** dio la 6',2'-bisguanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 832,5, encontrado 832,8), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



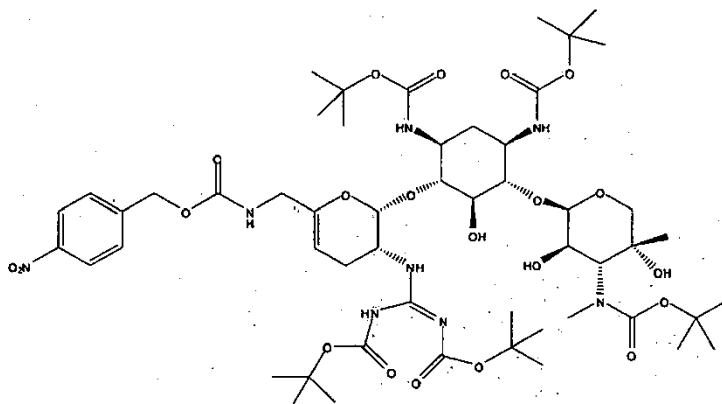
### 15 6',2'-bis-Guanidinio-sisomicina

6',2'-bis-Guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina (0,100 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 3** para producir 6',2'-bisguanidinio-sisomicina (0,0017 g, 0,0032 mmol, 3,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 532,3, encontrado 532,6; 92,2 % de pureza por CLND.

20

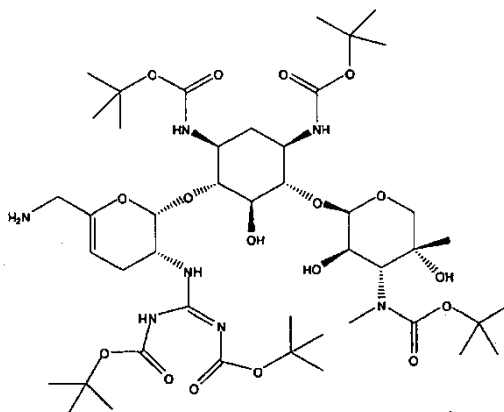
## Ejemplo 106

## 6'-(2-Hidroxi-etil)-2'-guanidinio-sisomicina



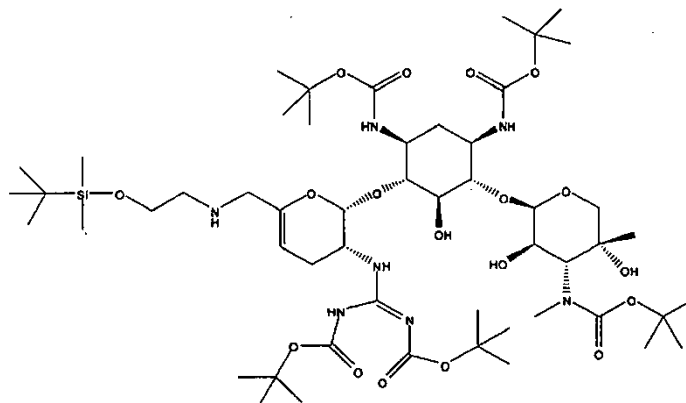
## 6'-PNZ-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3''-triBoc-sisomicina

- 5 El tratamiento de 6'-PNZ-1,3,3''-triBoc-sisomicina (0,075 g, 0,081 mmol) con N,N-bisBoc-1H-pirazol-1-carboxamida siguiendo el **Procedimiento 7** dio la 6'-PNZ,2'-N,N-diBoc-guanidinio-1,3,3''-triBoc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1169,6, encontrado 1170,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



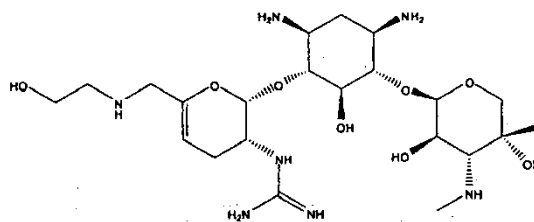
## 2'-N,N-diBoc-guanidinio-1,3,3''-triBoc-sisomicina

- 10 6'-PNZ,2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3''-triBoc-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 10** para la retirada de PNZ para producir la 2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3''-triBoc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 990,5, encontrado 990,9), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

6'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3''-triBoc-sisomicina

- 15 El tratamiento de 2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3''-triBoc-sisomicina (0,081 mmol) con *tert*-butildimetilsililoxi acetaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** dio la 6'-(2-*tert*-butildimetilsililoxi-etil)-2'-N, N-diBoc-

guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1148,7, encontrado 1149,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

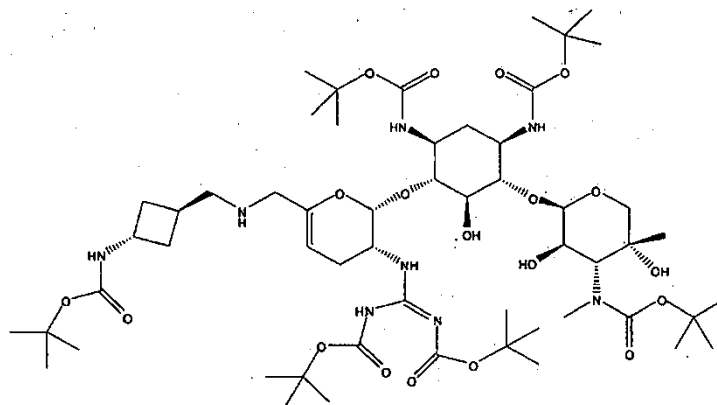


#### 6'-(2-Hidroxi-etil)-2'-guanidinio-sisomicina

- 5 6'-(2-*tert*-Butildimetilsililoxi-etil)-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc y TBS para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** para producir 6'-(2-hidroxi-etil)-2'-guanidinio-sisomicina (0,00096 g, 0,0018 mmol, 2,2 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 534,3, encontrado 534,2; 84,4 % de pureza por CLND.

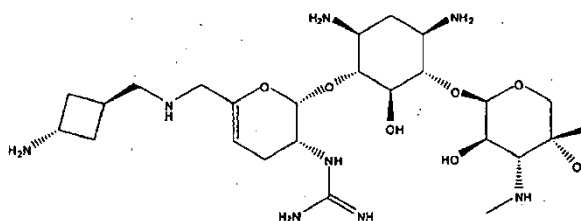
#### Ejemplo 107

- 10 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2'-guanidinio-sisomicina



#### 6'-(Metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2'-N,N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina

- 15 El tratamiento de 2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina (0,081 mmol) con N-Boc-*trans*-3-amino-ciclobutil-carboxaldehído siguiendo el **Procedimiento 1-Método A** dio la 6'-(metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1173,7, encontrado 1174,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

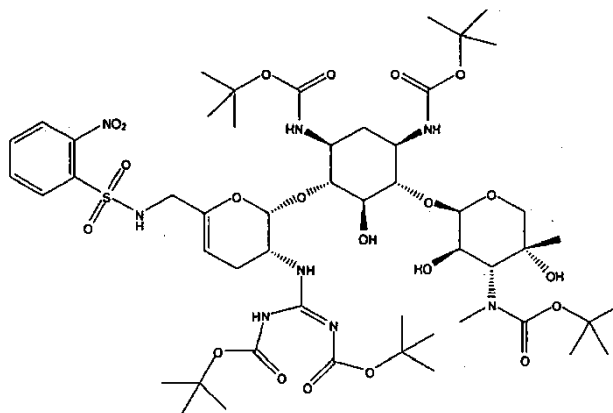


#### 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2'-guanidinio-sisomicina

- 20 6'-(Metil-*trans*-N-Boc-3-amino-ciclobutil)-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-columna A** para producir 6'-(metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-2'-guanidinio-sisomicina (0,001 g, 0,0017 mmol, 2,1 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 573,4, encontrado 573,1; 86,8 % de pureza por CLND.

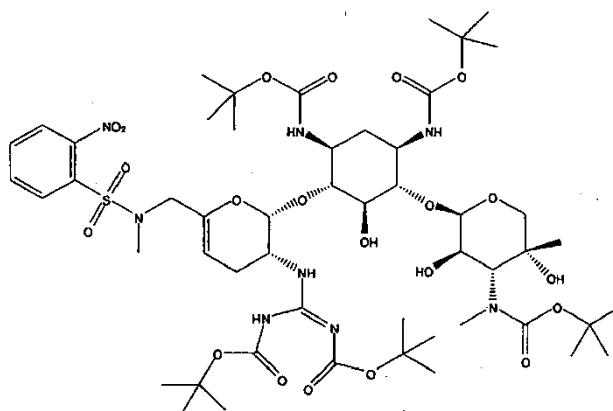
## Ejemplo 108

## 6'-Metil-2'-guanidinio-sisomicina



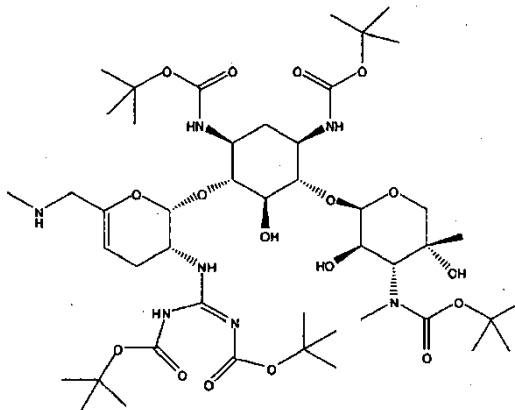
## 6'-Nosil-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina

- 5 El tratamiento de 2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina (0,081 mmol) con cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo siguiendo el **Procedimiento 8** dio la 6'-nosil-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina deseada, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



## 6'-Nosil-6'-metil-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina

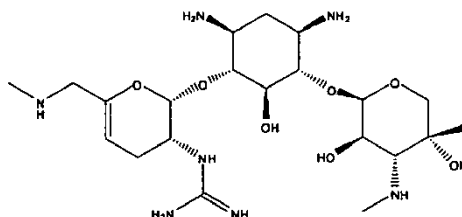
- 10 6'-Nosil-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina (0,081 mmol) se trató con yoduro de metilo siguiendo el **Procedimiento 11** para producir la 6'-nosil-6'-metil-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina deseada (MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 1189,5, encontrado 1190,0), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



## 6'-Metil-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina

- 15 6'-Nosil-6'-metil-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 9** para desprotección de nosilo para producir la 6'-metil-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina deseada (MS *m/e*

[M+H]<sup>+</sup> calc. 1004,6, encontrado 1005,1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

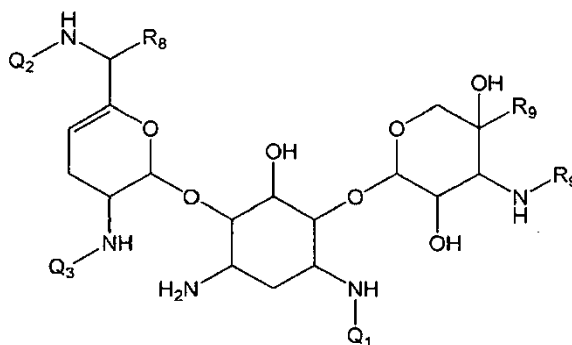


### 6'-Metil-2'-guanidinio-sisomicina

- 5 6'-Metil-2'-N, N-diBoc-guanidinio-1,3,3"-triBoc-sisomicina (0,081 mmol) se sometió al **Procedimiento 3-Método A** para la retirada de Boc para producir un producto en bruto, que se purificó por el **Método 1-Columna A** para producir 6'-metil-2'-guanidinio-sisomicina (0,0029 g, 0,0058 mmol, 7,1 % de rendimiento): MS *m/e* [M+H]<sup>+</sup> calc. 504,3, encontrado 504,4; 94,3 % de pureza por CLND.

### Ejemplo 109

Compuestos de estructura (I):



(I)

10 en donde al menos un grupo R<sub>9</sub> es hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos sintéticos y de purificación generales expuestos anteriormente. Por ejemplo, durante la síntesis de los Ejemplos 1-108, se preparan los compuestos 3" y 4" des-metilo correspondientes y pueden purificarse a partir de los productos en bruto usando el **Método 1** o el **Método 3** de los procedimientos de purificación generales expuestos anteriormente.

### 15 Ejemplo 110

#### Protocolo de ensayo de MIC

- 20 Se determinaron las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) por referencia a los métodos de microdilución de caldo del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) según M7-A7. Los intervalos de control de calidad utilizando *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 y *S. aureus* ATCC 29213, y los criterios de interpretación para los agentes de comparación fueron tal como se publicaron en CLSI M100-S17. En resumen, se prepararon diluciones en serie de factor dos de los compuestos de ensayo a concentración 2X en caldo Mueller Hinton. Las diluciones de compuesto se mezclaron en placas de ensayo de 96 pocillos a una relación 1:1 con inóculo bacteriano. El inóculo se preparó mediante suspensión de una colonia a partir de una placa de agar que se preparó el día anterior. Se suspendieron bacterias en solución salina estéril y se añadieron a cada placa de ensayo para obtener una concentración final de 5 x 10<sup>5</sup> UFC/ml. Las placas se incubaron a 35 °C durante 20 horas en aire ambiental. Se determinó la MIC para que fuese la concentración más baja del compuesto de ensayo que no dio como resultado un crecimiento bacteriano visible en comparación con el control no tratado. En la tabla 1 a continuación se muestran datos para determinados compuestos representativos.

Tabla 1

Ejemplo n.º	AECO001	APAE001
1	A	B
2	B	B

ES 2 613 936 T3

Ejemplo n.º	AECO001	APAE001
3	B	C
4	B	B
5	A	B
6	B	B
7	A	B
8	A	B
9	B	C
10	B	B
11	A	B
12	B	B
13	B	C
14	B	B
15	A	B
16	A	B
17	A	B
18	A	B
19	A	B
20	C	C
21	B	B
22	B	B
23	C	C
24	B	B
25	B	B
26	B	B
27	B	C
28	B	B
29	B	C
30	A	B
31	B	B
32	A	B
33	A	B
34	A	B
35	A	B
36	A	B



ES 2 613 936 T3

Ejemplo n.º	AECO001	APAE001
37	A	B
38	A	B
39	A	B
40	B	B
41	A	B
42	B	B
43	A	A
44	A	B
45	A	B
46	A	B
47	B	B
48	A	B
49	A	B
50	C	C
51	A	C
52	A	B
53	B	C
54	A	B
55	B	C
56	A	C
57	A	A
58	A	B
59	A	B
60	A	B
61	A	B
62	A	B
63	A	B
64	A	B
65	B	B
66	A	B
67	B	B
68	B	B
69	A	B
70	B	C

ES 2 613 936 T3

Ejemplo n.º	AECO001	APAE001
71	B	C
72	B	B
73	B	B
74	B	C
75	B	C
76	B	B
77	B	B
78	A	B
79	B	C
80	A	A
81	B	C
82	B	C
83	B	C
84	A	B
85	A	B
86	B	B
87	B	B
88	B	B
89	A	B
90	A	B
91	A	A
92	A	C
93	A	B
94	B	C
95	A	C
96	A	B
97	A	B
98	B	B
99	B	B
100	B	C
101	A	B
102	A	B
103	A	A
104	A	B

Ejemplo n.º	AECO001	APAE001
105	C	C
106	A	B
107	B	A
108	A	B

\* AECO001 es ATCC25922 y APAE001 es ATCC27853.

\*\* Clave de MIC:

MIC de 1,0 µg/ml o menos = A

5 MIC de más de 1,0 µg/ml a 16,0 µg/ml = B

MIC de más de 16,0 µg/ml = C

### Ejemplo 111

#### Modelos de eficacia *in vivo*

10 Tal como se muestra en la Tabla 2 a continuación, se ensayaron determinados compuestos representativos y determinados aminoglucósidos conocidos (es decir, gentamicina y amikacina) respecto de su eficacia *in vivo* en un modelo de infección por septicemia murino. Se aplicaron dos modelos en cada compuesto, usando cepas bacterianas de QC de *E. coli* y *P. aeruginosa*. Ambos estudios emplearon el mismo diseño. Se inoculó a ratones macho derivados de CD-1 (CRL) (peso corporal individual, 24 ± 2 gramos) por vía IP con la dosis 2 x LD90-100 de *E. coli* ATCC 25922 (4,5 x 10<sup>5</sup> UFC/ratón) en 0,5 ml de caldo BHI que contiene un 5 % de mucina, o la dosis 2 x LD90-100 de *P. aeruginosa* ATCC 27853 (5,8 x 10<sup>4</sup> UFC/0,5 ml/ratón) en caldo BHI que contiene mucina al 5 %. 1 hora después de la exposición bacteriana, los ratones recibieron una sola dosis SC o IV de vehículo o de sustancia de ensayo para evaluar la actividad antiinfecciosa *in vivo*. Se registró la mortalidad una vez al día durante 7 días después de la inoculación bacteriana. En ambos estudios, una sola dosis IV o SC de todos los compuestos de ensayo mejoró la tasa de supervivencia de una manera dependiente de la dosis, tal como se observa en la Tabla 2.

20

Tabla 2

Compuesto de Ensayo	MIC de <i>E. coli</i>	MIC de <i>P. aeruginosa</i>	DE50/MIC <i>E. Coli</i>	DE50/MIC <i>P. aeruginosa</i>
Gentamicina	A	A	2,4	12
Amikacina	B	B	1,5	13
Ejemplo 1	A	B	<2	4
Ejemplo 15	A	B	<1	1
Ejemplo 16	A	B	1	3
Ejemplo 17	A	B	1	5
Ejemplo 22	B	B	1	8
Ejemplo 57	A	A	2	14
Ejemplo 96	A	B	<1	3
Ejemplo 103	A	A	2	6

\* Clave de MIC:

MIC de 1,0 µg/ml o menos = A

MIC de más de 1,0 µg/ml a 16,0 µg/ml = B

MIC de más de 16,0 µg/ml = C

\*\* Los valores de DE50 son en mg/kg

**Ejemplo 112**

5 Tal como se muestra en la tabla 3 a continuación, se ensayaron determinados derivados de sisomicina di-  
sustituídos, determinados derivados de sisomicina mono-sustituídos y sisomicina frente a cepas bacterianas QC y  
resistentes a aminoglucósido que contienen mecanismos de resistencia confirmados que modifican covalentemente  
10 el grupo 6'-amino en muchos aminoglucósidos. Estos ensayos de MIC se llevaron a cabo siguiendo el mismo  
protocolo al expuesto en el ejemplo 110. Tal como se muestra, los derivados de sisomicina sustituidos con grupos  
distintos de metilo en la posición 6' tienen actividad mejorada frente a cepas que expresan las enzimas modificantes  
de AAC6'. Además, los derivados de sisomicina di-sustituídos muestran una actividad superior en relación a los  
derivados mono-sustituídos con respecto a aquellas cepas que expresan las enzimas modificantes de AAC6'.

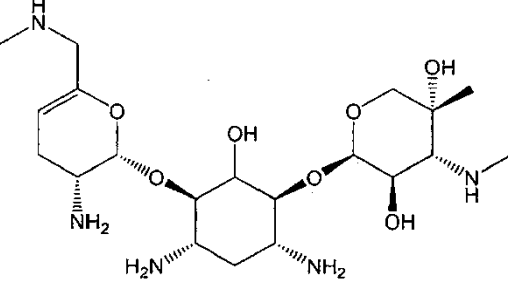
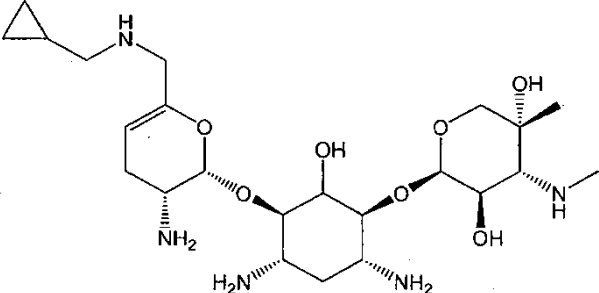
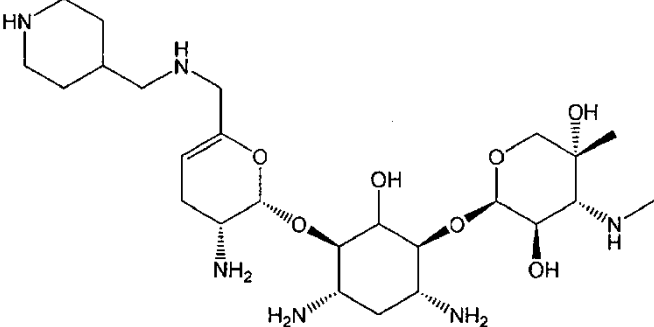
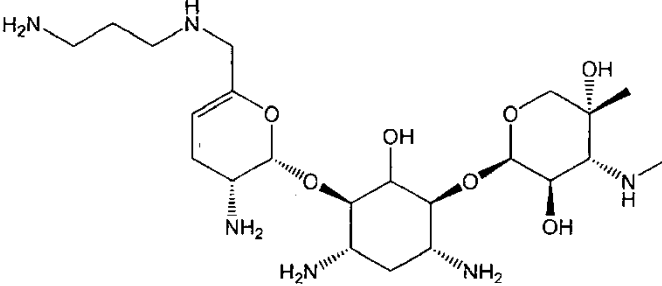
Tabla 3

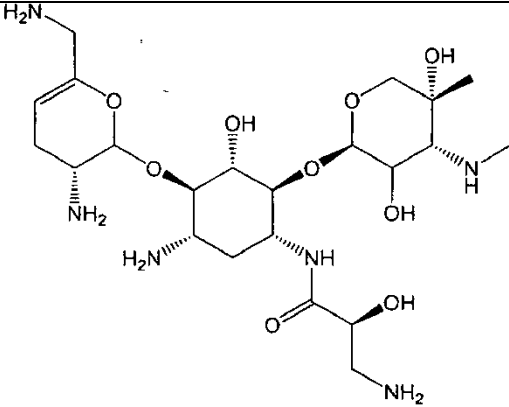
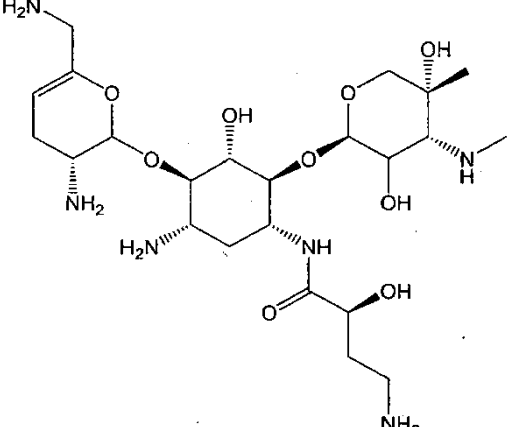
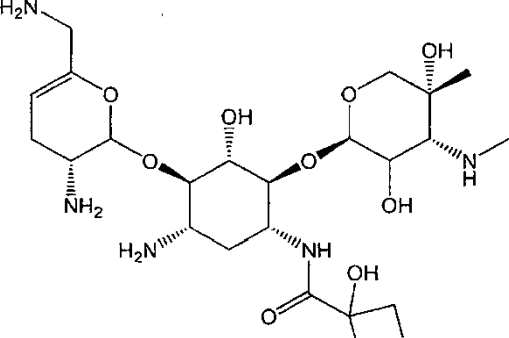
Compuesto de Ensayo	AECO001	AECO040	ASMA003	AACA005
Sisomicina	0,5	32	8	32
Compuesto 1 mono-sustituído	1	>64	1	2
Compuesto 2 mono-sustituído	1	1	0,5	4
Compuesto 3 mono-sustituído	0,5	0,25	1	0,5
Compuesto 4 mono-sustituído	2	16	1	1
Compuesto 5 mono-sustituído	0,5	8	2	32
Compuesto 6 mono-sustituído	0,5	4	4	16
Compuesto 7 mono-sustituído	1	4	16	32
Ejemplo 1	0,5	0,5	2	2
Ejemplo 12	1	0,5	4	2
Ejemplo 13	1	0,125	2	2
Ejemplo 16	1	1	2	2
Ejemplo 17	1	0,5	2	2
Ejemplo 18	1	0,25	4	2
Ejemplo 48	1	0,5	2	2
Ejemplo 61	1	16	4	2

\* Clave:

Cepa	Código ACH	Fenotipo
<i>E. coli</i>	AECO001	ATCC25922
	AECO040	AAC(6')-I
<i>S. marcescens</i>	ASMA003	ANT(2'') + AAC(6')
<i>A. calcoaceticus</i>	AACA005	AAC(6')-I

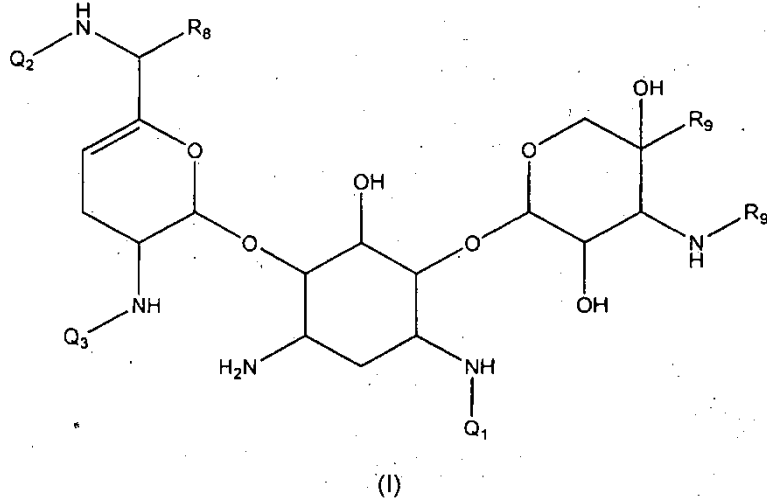
\*\* Compuestos Comparativos:

Compuesto mono-sustituido n.º	Estructura
1	
2	
3	
4	

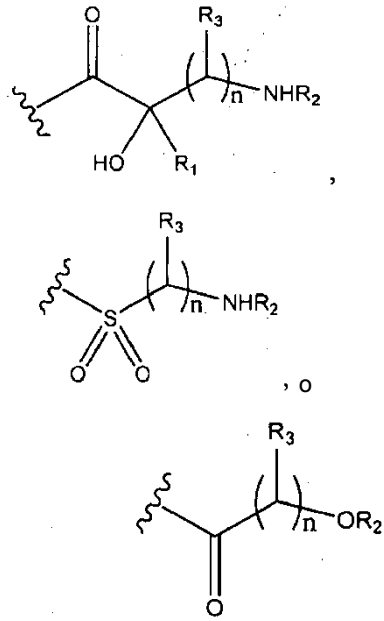
Compuesto mono-sustituido n.º	Estructura
5	
6	
7	

REIVINDICACIONES

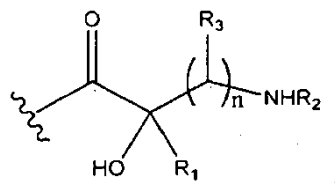
1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



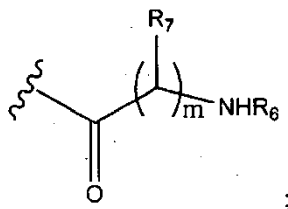
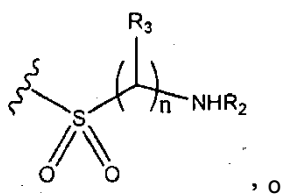
5 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable,  
 en donde: Q<sub>1</sub> es hidrógeno,



10 Q<sub>2</sub> es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,  
 (CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>,

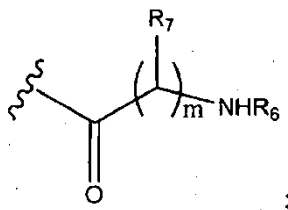
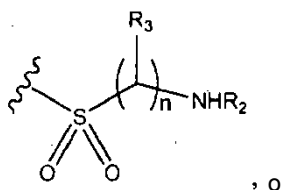
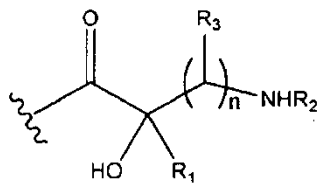


15



5 Q<sub>3</sub> es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, aralkilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,

(CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>,



10 cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo;

15 cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo;

cada R<sub>9</sub> es, independientemente, hidrógeno o metilo;

20 cada R<sub>11</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R<sub>12</sub> es, independientemente, hidroxilo o amino;

cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 4;

cada m es, independientemente, un número entero de 0 a 4; y

cada p es, independientemente, un número entero de 1 a 5, y



en donde (i) al menos dos de Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub> y Q<sub>3</sub> son distintos de hidrógeno, y (ii) si Q<sub>1</sub> es hidrógeno, entonces al menos uno de Q<sub>2</sub> y Q<sub>3</sub> es -C(=NH)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

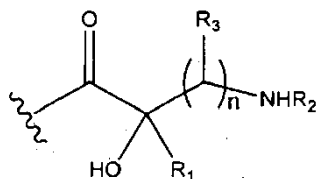
2. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R<sub>8</sub> es hidrógeno.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde cada R<sub>9</sub> es metilo.

5 4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde Q<sub>1</sub> y Q<sub>2</sub> son distintos de hidrógeno.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en donde Q<sub>3</sub> es hidrógeno.

6. Un compuesto de la reivindicación 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:



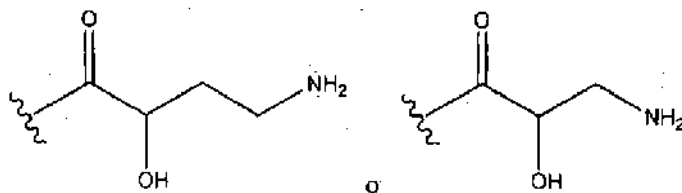
en donde:

10 R<sub>1</sub> es hidrógeno;

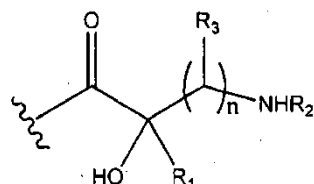
R<sub>2</sub> es hidrógeno; y

cada R<sub>3</sub> es hidrógeno.

7. Un compuesto de la reivindicación 6 en donde Q<sub>1</sub> es:



15 8. Un compuesto de la reivindicación 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:

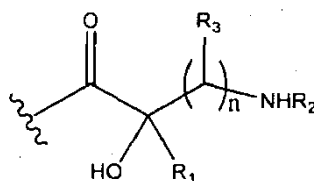


en donde:

R<sub>1</sub> es hidrógeno; y

20 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo.

9. Un compuesto de la reivindicación 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:



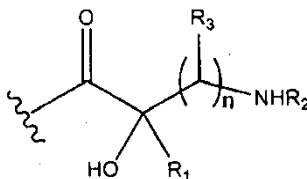
en donde:

R<sub>3</sub> es hidrógeno; y

25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 6

átomos en el anillo.

10. Un compuesto de la reivindicación 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:

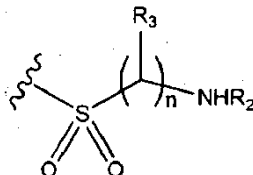


en donde:

5 R<sub>2</sub> es hidrógeno; y

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo.

11. Un compuesto de la reivindicación 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:

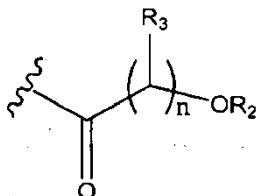


10 en donde:

R<sub>2</sub> es hidrógeno; y

cada R<sub>3</sub> es hidrógeno.

12. Un compuesto de la reivindicación 4 o 5 en donde Q<sub>1</sub> es:



15 en donde:

R<sub>2</sub> es hidrógeno; y

cada R<sub>3</sub> es hidrógeno.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-12 en donde Q<sub>2</sub> es (CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>.

14. Un compuesto de la reivindicación 13 en donde cada R<sub>10</sub> es hidrógeno.

20 15. Un compuesto de la reivindicación 14 en donde cada R<sub>11</sub> es hidrógeno.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-12 en donde Q<sub>2</sub> es cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-12 en donde Q<sub>2</sub> es heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido.

25 18. Un compuesto de la reivindicación 4 en donde el compuesto es:

6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina;

6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina;

6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina;

6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(R)-hidroxi-butiril)-sisomicina;

- 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(*R*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(*R*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-Metil-ciclopropil-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-Metil-piperidinil-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 5 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-amino-2(*R*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 10 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-piperidin-4-il)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 15 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina,  
 6'-(3-Amino-2-hidroxi-propil)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-hidroxi-acetil)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-propanol)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina;  
 20 6'-(2(*S*)-Hidroxi-propanol)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-amino-etilsulfonamida)-sisomicina;  
 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-4-amino-butiril)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 25 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-azetidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(3-hidroxi-azetidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-(1-hidroxi-3-metilamino-ciclobutil)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-ciclopropil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 30 6'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(Metil-pirrolidin-2-il)-1-(4-amino-2(*S*)-hidroxi-butiril)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(3-hidroxi-azetidin-3-il-acetil)-sisomicina;  
 6'-(3-Amino-propil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina;  
 35 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-amino-2(*S*)-hidroxi-propionil)-sisomicina;  
 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina;  
 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(1-hidroxi-3-amino-ciclobutil-acetil)-sisomicina;

- 6'-Metilciclopropil-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina;
- 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina;
- 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina;
- 6'-(3-Amino-propil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina;
- 5 6'-(Metil-*trans*-3-amino-ciclobutil)-1-(3-hidroxi-pirrolidín-3-il-acetil)-sisomicina;
- 6'-(2-Hidroxi-3-amino-propil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina; o
- 6'-(Metil-3-amino-1-hidroxi-ciclobutil)-1-(2-(azetidín-3-il)-2-hidroxi-acetil)-sisomicina.
19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde Q<sub>1</sub> y Q<sub>3</sub> son distintos de hidrógeno.
20. Un compuesto de la reivindicación 19 en donde Q<sub>2</sub> es hidrógeno.
- 10 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde Q<sub>2</sub> y Q<sub>3</sub> son distintos de hidrógeno.
22. Un compuesto de la reivindicación 21 en donde Q<sub>1</sub> es hidrógeno.
23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una composición de la reivindicación 23 para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero que lo necesita.
25. Un compuesto de la reivindicación 4 en donde el compuesto es 6'-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-amino-2(S)-hidroxi-butiril)-sisomicina.